

Министерство Здравоохранения Республики Узбекистан

Центр развития медицинского образования

Ташкентский Фармацевтический институт

**Гетероциклические соединения и их классификация. Анализ
лекарственных препаратов гетероциклического происхождения**

**Учебно - методическое пособие для студентов 3 курса для выполнения
лабораторных работ**

Ташкент – 2017

Министерство Здравоохранения Республики Узбекистан

Центр развития медицинского образования

Ташкентский Фармацевтический институт

Кафедра фармацевтической химии

Анализ лекарственных препаратов гетероциклического строения и их производных

Учебно - методическое пособие для студентов 3 курса для выполнения лабораторных работ

Составители: заведующая кафедрой фармацевтической химии, д.ф.н., проф. Абдуллабекова В.Н., ассистенты Мухитдинова К.Ш. и Жураева А.А.

Рецензенты: зав. кафедры токсикологической, органической и биологической химии, д.ф.н., проф. Юлдашев З.О.

начальник фармакопейного отдела ГУККЛСМТ Мз РУз
Дусматов А.Ф

Учебно - методическое пособие рассмотрено и утверждено на заседании центральной комиссии Ташкентского фармацевтического института от «___» _____ 2017 год, протокол № _____

Учебно - методическое пособие рассмотрено и утверждено на заседании Ученого совета Ташкентского фармацевтического института от «___» _____ 2017 год, протокол № _____

ОБОСНОВАНИЕ ТЕМЫ

В комплексе учебных дисциплин, включающих разнообразные стороны изучения лекарственных средств, важное место принадлежит фармацевтической химии. В соответствии с прикладным характером этой дисциплины целью курса является раскрытие методологии создания, оценки качества, стандартизации лекарственных средств на основе общих закономерностей химико-биологических наук, их частных проявлений. Базой фармацевтической химии являются закономерности химических наук (бионеорганической, органической, аналитической, физической химии), а также навыки и умения, которыми должны владеть студенты после прохождения базисных химических предметов, так как задачи, стоящие перед фармацевтической химией, решаются с помощью классических физических, химических и физико-химических методов, используемых в анализе лекарственных веществ.

ЦЕЛЕВЫЕ ЗАДАЧИ

I. Изучить физические и химические свойства, подтверждающие подлинность, чистоту и количественное содержание препаратов из указанных групп.

II. На основе изученных реакций подлинности лекарственных препаратов, характеризующих их основные особенности провести полный анализ одного из препаратов этой группы согласно соответствующей статье НТД. С целью развития у студентов творческого подхода к выполнению различных анализов, развития химического мышления и навыков исследовательской работы, рекомендуется ряд заданий для выполнения студентами элементов научных исследований по данной теме.

III. Перед выполнением поставленных целевых задач по анализу лекарственных препаратов указанных разделов провести проверку подготовленности студентов методом картированного опроса, бумеранг-тренингом или методом вертушки. При установлении показателей качества ЛС согласно требованиям ФС выполнения необходимо соблюдать следующую последовательность:

1. Исследовать внешний вид ЛС во взаимосвязи с химическим строением, указать возможные изменения внешнего вида;
2. Дать характеристику растворимости ЛС во взаимосвязи с химическим строением;
3. Обосновать реакции подлинности ЛС в связи с химической структурой и правильно выполнить методику определения, согласно ФС;
4. Оценить чистоту ЛС, обосновать наличие примесей;
5. Выбрать метод количественного определения из всех возможных.

Организация учебного процесса с применением новых педагогических технологий (метод, средство, форма, контроль знаний)

- Форма занятия – лабораторное;
- Метод – бумеранг, вертушка;
- Средство – доска, раздаточный материал, таблицы, ЛС, реактивы, титрованные растворы;
- Метод - собеседование;
- Контроль знаний – наблюдения, самоконтроль и общий контроль.

Проверка подготовленности к занятиям осуществляется через бумеранг-тренинг и методом вертушки.

Метод «Бумеранг»

1-этап. Студенты разделяются на подгруппы по 4-5 человек. Затем им каждому по отдельности раздаются письменные раздаточные материалы. При этом общая тема разделяется на несколько под тем. Таким образом, каждая группа имеет разные раздаточные материалы. Студенты самостоятельно изучают и запоминают полученные материалы в течение 10-15 минут.

2- этап. Студентам группы раздаются номера (если в группе 5 человек то 1, 2, 3, 4, 5) и по номерам собираются новые группы. Студенты, получившие одинаковые номера соединяются в одну группу.

3-этап. Студенты обсуждают в своей группе изученные ими темы. Затем преподаватель проверяет подготовленность студентов в устном виде в течение 10 минут.

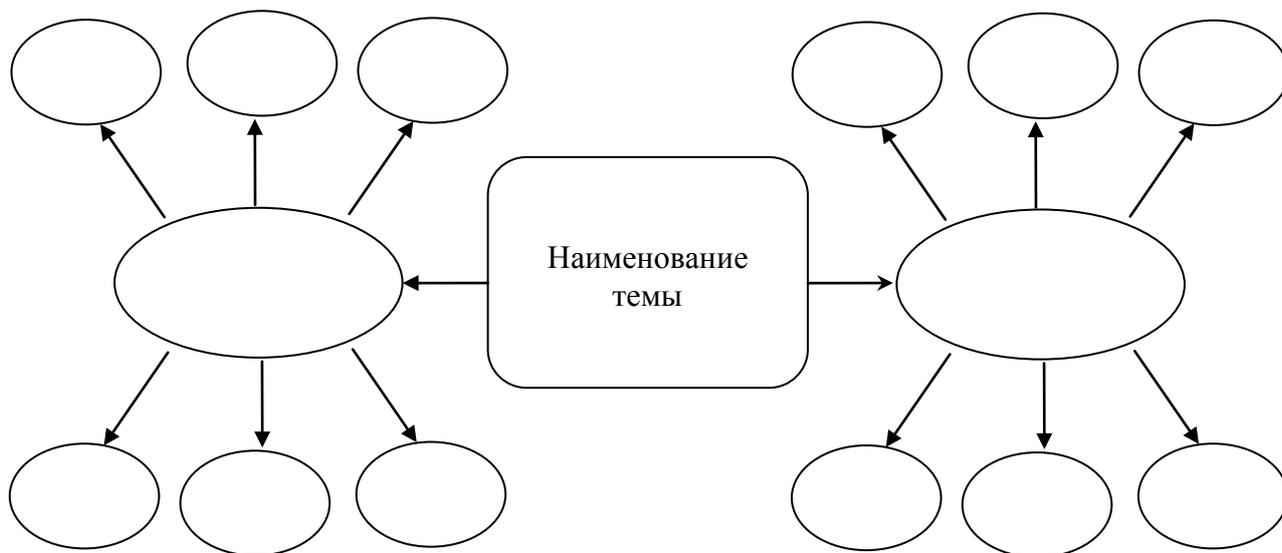
4- этап. Проводится письменный контроль по вопросам и ситуационным задачам самоподготовки (10 мин) и далее студенты оцениваются по рейтинговой системе.

Метод “Кластер”

Кластер – соответствует термину “связь” и используют в лабораторных занятиях на этапах агитации, объяснения, мышления.

В процессе агитации определяется уровень подготовленности студентов. В объяснение определяется расширенность полученных ими знаний. При составлении кластера студенты подвергаются к свободному мышлению. Первоначально на доске, либо на бумаге выделяется тема обсуждения. Далее определяется ключевые слова, относящиеся к выбранной теме. Кластер оформляется в виде графиков, схем, дерева и различных фигур.

После составления кластера студенты обсуждают и представляют группе полученные ими результаты.



Хронометраж занятия.

1. Проверка подготовленности студентов к занятию – 20 минут;
2. Рекомендации преподавателя по выполнению задания – 5 минут;
3. Выполнение лабораторной работы – 95 минут;
4. Оформление протокола по итогам выполненной работы – 30 минут;
5. Сдача лабораторной работы преподавателю – 10 минут.

Метод Кейс - Стади.

Цель метода Кейс-Стади – совместными усилиями группы учащихся проанализировать представленную ситуацию, разработать варианты проблем, найти их практическое решение, закончить оценкой предложенных алгоритмов и выбора лучшего из них.

Работа ученика с кейсом

I 1 этап – знакомство с ситуацией, её особенностями;
I 2 этап – выделение основной проблемы (проблем), выделение персоналий, которые могут реально воздействовать на ситуацию;
I 3 этап – предложение концепций или тем для «мозгового штурма»;
I 4 этап – анализ последствий принятия того или иного решения;
V 5 этап – решение кейса – предложение одного или нескольких вариантов последовательности действий, указание на важные проблемы, механизмы их предотвращения и решения.

Этапы

1. Знакомство с конкретным случаем
2. Поиск: оценка информации, полученной из материалов задания, и самостоятельно привлеченной
3. Обсуждение: обсуждение возможностей альтернативных решений
4. Резолюция: нахождение решения в группах
5. Диспут: отдельные группы защищают свое решение
6. Сопоставление итогов: сравнение решений, принятых в группах

Цель этапа

1. Понимание проблемной ситуации и ситуации принятия решения
2. Научиться добывать информацию, необходимую для поиска решения и оценивать ее
3. Развитие альтернативного мышления
4. Сопоставление и оценка вариантов решения.
5. Аргументированная защита решений
6. Оценить взаимосвязь интересов, в которых находятся отдельные решения

Лекарственные средства гетероциклического ряда

Гетероциклические соединения – это такие органические соединения циклического строения, в молекулах которых, наряду с атомами углерода, в циклах содержатся и атомы других элементов, чаще всего кислорода, азота и серы. В образовании циклов могут принимать участие атомы многих элементов, например, селена, фосфора, мышьяка, ртути, никеля и др., однако наибольшее значение имеют гетероциклические соединения, в цикл которых входят атомы азота, кислорода и серы.

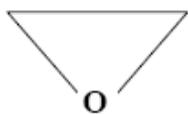
Гетероциклические соединения, в особенности, содержащие в циклах атомы азота и кислорода, чрезвычайно широко распространены в природе в виде алкалоидов, витаминов, пигментов и играют очень важную роль в биологических процессах.

К гетероциклическим соединениям (ГС) принадлежит примерно половина известных природных веществ, таких как хлорофилл растений, гемин крови, пигменты желчи, нуклеиновые кислоты, ферменты, алкалоиды, пенициллины, ряд витаминов и др. Свыше половины применяемых в медицине лекарственных веществ (ЛВ) относятся к группе ГС.

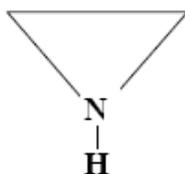
Классификация гетероциклических соединений

Принимая во внимание число, природу и взаимное расположение атомов, образующих гетероциклы, различают следующие основные группы:

1. Трехчленные гетероциклы с одним гетероатомом



Этиленоксид



Этиленимин
(азиридин)



Этиленсульфид

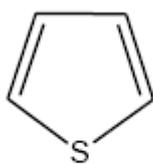
2. Пятичленные гетероциклические соединения

А) 5-членные ГС с одним гетероатомом

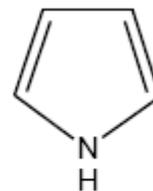
Сюда относят следующие важнейшие соединения:



Фуран



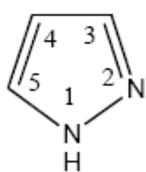
Тиофен



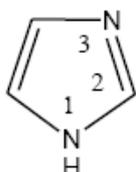
Пиррол

Из них наибольшее значение имеет пиррол, так как к производным пиррола относятся такие алкалоиды, как атропин, скополамин, кокаин и большая группа синтетических и полусинтетических ЛВ, таких как тропафен, тропацин, поливинилпирролидон, пирацетам, каптоприл, тавегил и др.

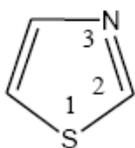
Б) 5-членные ГС с двумя гетероатомами



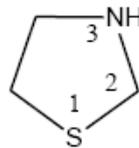
Пирразол



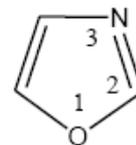
Имидазол



1,3-Тиазол

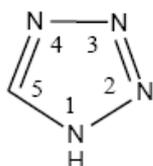


1,3-Тиазолидин

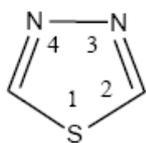


1,3-Оксазол

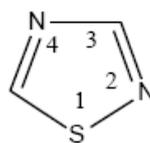
В) 5-членные ГС с несколькими гетероатомами



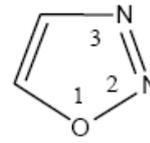
1,2,3,4-Тетразол



1,3,4-Тиадiazол

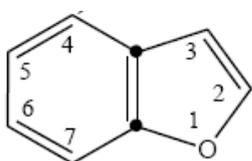


1,2,4-Тиадiazол

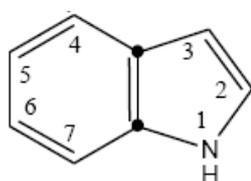


1,2,3-Оксадiazол

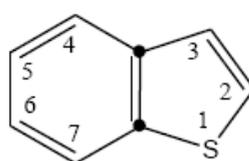
Г) 5-членные ГС, конденсированные с бензольными ядрами



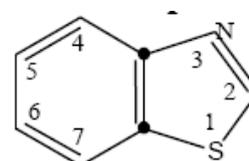
Бензофуран
(кумарон)



Бензопиррол
(индол)



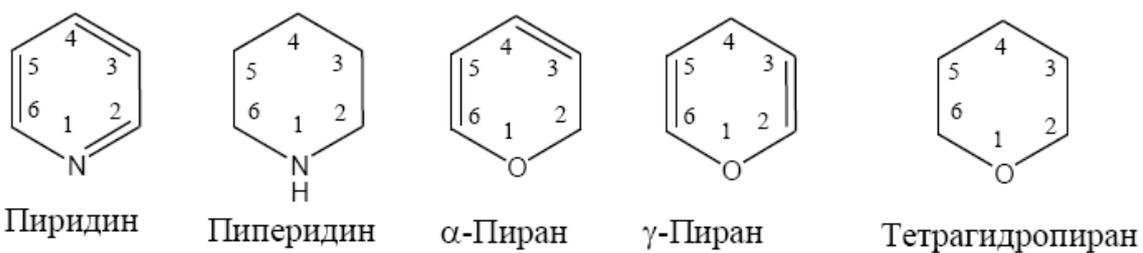
Бензотиофен
(тионафтен)



1,3-Бензотиазол

Д) Шестичленные гетероциклические соединения

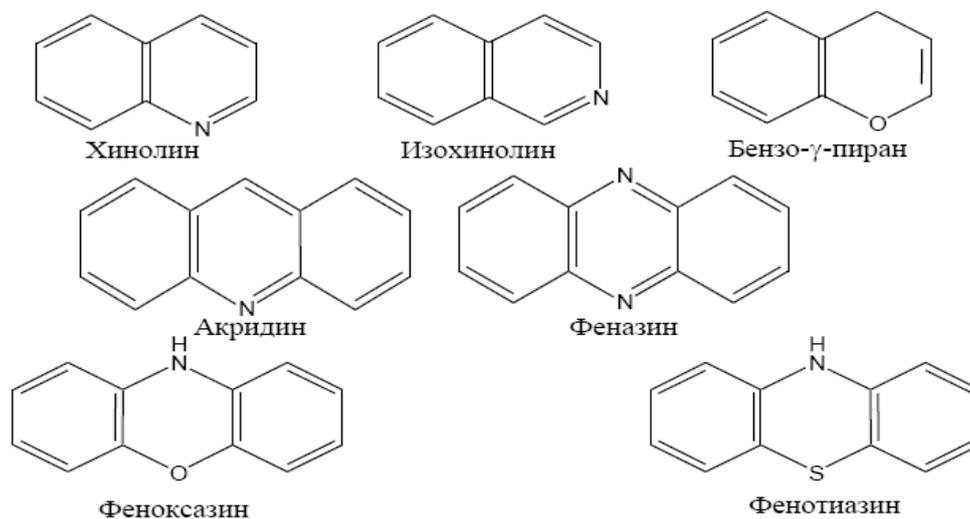
1) 6-членные ГС с одним гетероатомом



2) 6-членные ГС с несколькими гетероатомами



3) 6-членные ГС, конденсированные с бензольными ядрами

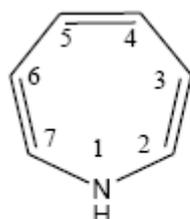


К производным хинолина принадлежат такие важные ЛВ, как совкаин, клиохинол, нитроксалин, фторхинолоны.

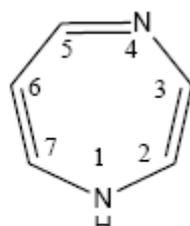
Бензопиран особенно значим, как родоначальник многих растительных пигментов (флавоноидов).

Большое значение в медицине приобрели производные фенотиазина (хлорпромазин, прометазин, промазин, левомепромазин и др.), оказывающие на организм разностороннее действие и применяемые в психиатрической практике в качестве психотропных средств.

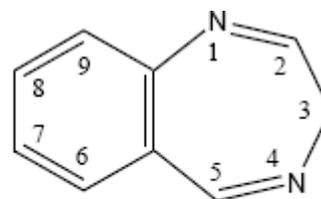
Е) 7-членные ГС с 1 и 2 атомами азота



Азепин



1,4-Диазепин



1,4-Бензодиазепин

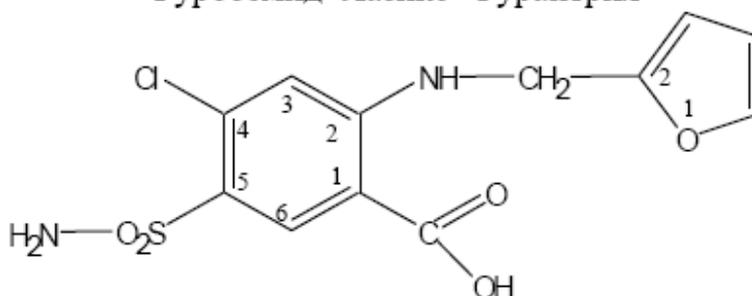
К производным азепина и диазепина относятся синтетические лекарственные средства, обладающие транквилизирующим, противосудорожным и другими действиями (дiazепам, клоназепам, оксазепам, феназепам, нитразепам, гидазепам).

Производные фурана

Furosemide**

Furosemidum

Фуросемид Лазикс Фурантрил



5-Аминосульфонил-4-хлор-2-[(2-фанилметил)амино]бензойная кислота

Впервые синтезирован в 1959 г. немецкой фирмой «Хехст».

Описание. Белый или с кремовым оттенком кристаллический порошок без запаха, практически не растворим в воде, мало – в этаноле, легко растворим в эфире и растворах натрия гидроксида.

Подлинность. 1. ИК-спектроскопия. Сравнивают полученный спектр препарата со спектром стандартного образца.

2. УФ-спектр 0,0005% раствора фуросемида в 0,01 моль/л растворе натрия гидроксида имеет два максимума поглощения – при 228 нм и 271 нм и минимум при 249 нм.

3. Общеосадительные реактивы на алкалоиды; из них наиболее чувствительны реактивы Драгендорфа и Зонненштейна.

4. Раствор фуросемида в этаноле после добавления п-диметиламинобензальдегида приобретает зеленое окрашивание, переходящее в темно-красное.

5. При нагревании метанольного раствора фуросемида в кислой среде расщепляется связь N-C с образованием первичного ароматического амина, который диазотируется NaNO_2 и при сочетании с N-(1-нафтил)этилендиамином образует азокраситель красно-фиолетового цвета.

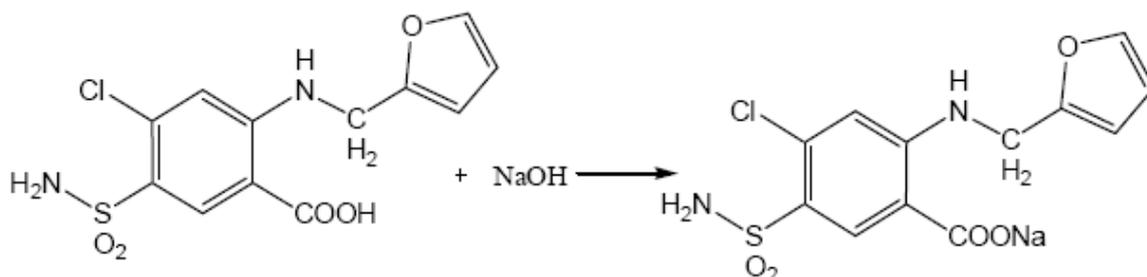
6. Ковалентно-связанный хлор обнаруживают двумя путями: а) пробой Бельштейна; б) нагревают препарат с 30% раствором натрия гидроксида, при этом выделяются аммиак и натрия хлорид. Хлорид ион определяют по реакции с раствором серебра нитрата в азотнокислой среде.

7. Наличие атома серы в фуросемиде устанавливают путем минерализации и окисления с помощью HNO_3 до сульфат-иона, который обнаруживают в фильтрате, осаждая раствором солей бария.

Чистота. В фуросемиде устанавливают наличие примеси первичных ароматических аминов (промежуточные продукты синтеза). Испытание основано на образовании азокрасителя с N-(1-нафтил)этилендиамина гидрохлоридом в среде диметилформамида (см. п. 5). Значение оптической плотности не должно быть выше 0,15 при длине волны 530 нм.

Регламентируется содержание токсичной примеси производных антрапиловой кислоты (не более 0,08%), что устанавливают методом ТСХ.

Количественное определение: 1. Кислотно-основное титрование в среде ДМФА 0,1 моль/л раствором натрия гидроксида, индикатор бромтимоловый синий до голубого окрашивания.



2. Метод обратной алкаиметрии: к препарату добавляют избыток 0,1 моль/л раствора натрия гидроксида, а затем избыток его оттитровывают хлороводородной кислотой, так как при pH 5-7 происходит быстрое разложение препарата, а при pH 9,0 препарат более устойчив.

3. УФ-спектрофотометрия при длине волны 271 нм в 0,1 моль/л растворе натрия гидроксида (в таблетках).

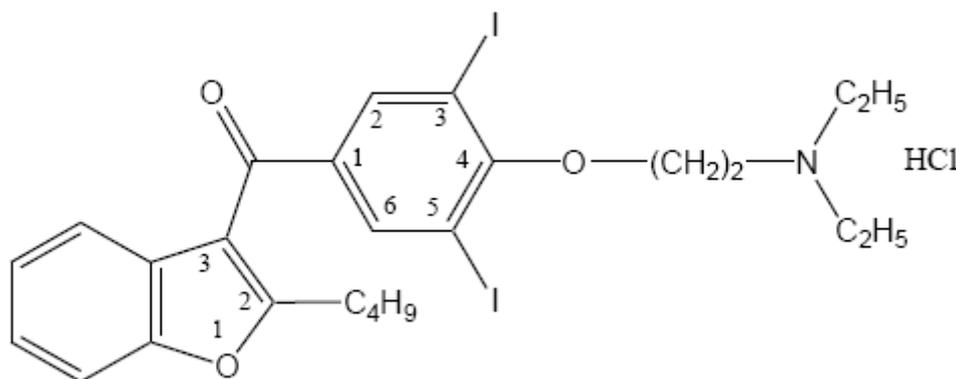
Форма выпуска. Таблетки по 0,04 г и 1% раствор в ампулах.

Хранение: в защищенном от света месте.

Применение. Фуросемид сильное диуретическое (салуретическое) средство, оказывает также антигипертензивное действие. Применяется перорально и парентерально.

Amiodarone Amiodaronum**

Амиодарон Кордарон Пальпитин



[2-Бутил-3-бензофуранил]-[4-(2-диэтиламиноэтокси)-3,5-дйодфенил]-метанона гидрохлорид.

Амиодарон – основной представитель антиаритмических препаратов III группы.

Описание. Белый или почти белый мелкокристаллический порошок, без запаха, легко растворим в хлористом метиле (1:10), растворим в метаноле (1:20), умеренно растворим в этаноле, практически не растворим в воде.

Подлинность. 1. ИК-спектр препарата должен соответствовать прилагаемому ИК-спектру или приготовленному аналогично и снятому при тех же условиях ИК-спектру РСО амиодарона гидрохлорида.

2. Хроматография в тонком слое на пластинках силикагеля F₂₅₄. Испытуемый и стандартный растворы амиодарона не должны отличаться по расположению и интенсивности окраски основного пятна в УФ-свете.

3. При выполнении анализа методом ВЭЖХ должны совпадать времена удерживания амиодарона и его ГСО.

4. При нагревании с 30% раствором натрия гидроксида выделяется диэтиламин, имеющий запах селедочного рассола, и натрия йодид, который при окислении хлорамином в среде хлороводородной кислоты образует йод, окрашивающий слой хлороформа в розовый или фиолетовый цвет.

5. На кетогруппу проводят реакцию: а) с 2,4-динитрофенилгидразином в присутствии HCl образуется осадок желтого цвета (2,4-динитрофенилгидразон); б) если к амиодарону прибавить дихромат калия и кислоту серную концентрированную, накрыть пробирку фильтровальной бумагой, смоченной раствором дифенилкарбазида в уксусной кислоте, то бумага окрашивается в фиолетово-красный цвет.

6. Хлорид-ион открывают реакцией с серебра нитратом в среде азотной кислоты.

Чистота. Регламентируется:

- Прозрачность и цветность.

- Удельное поглощение метанольного раствора (1:20) при 420 нм не должно превышать 0,100.

- рН от 3,2 до 3,8 (раствор 1 г препарата в 20 мл свободной от двуокиси углерода воды).
- Родственные соединения - сумма примесей не более 1% (ТСХ и ВЭЖХ).
- Потеря в массе при высушивании не более 0,5%.
- Содержание воды (по Фишеру) не более 0,5%.
- Остаточные растворители: этанол, ацетон – методом ГЖХ.
- Остаточные летучие органические растворители (хлороформ, метиленхлорид).

Количественное определение. 1. Потенциометрическое титрование этанольного раствора амиодарона проводят 0,1 моль/л раствором натрия гидроксида. Параллельно проводят контрольный опыт.

Содержание препарата от 98,5 до 101,0% в пересчете на сухое основание.

2. ВЭЖХ.

Формы выпуска. Таблетки белого цвета по 0,2 г и 5% раствор в ампулах.

Хранение. В защищенном от света месте при комнатной температуре.

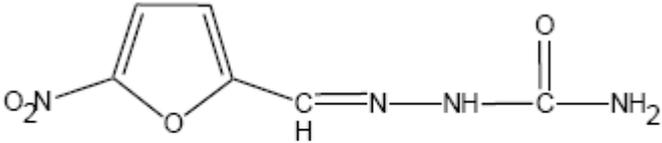
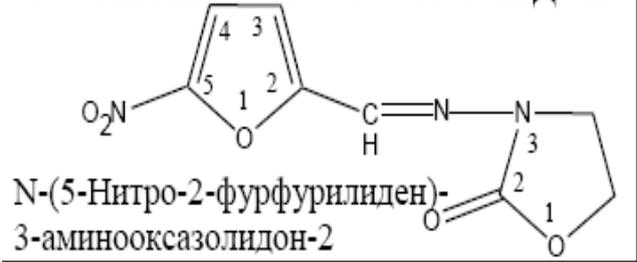
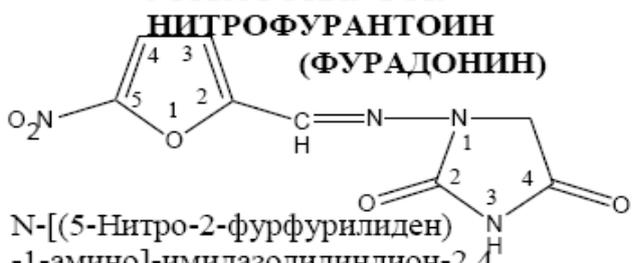
Применение. Амиодарон в настоящее время применяют как высокоэффективный антиаритмический препарат. Первоначально он был предложен в качестве коронарорасширяющего (антиангинального) средства для лечения хронических форм ИБС и до сих пор применяется как антиангинальное средство.

Производные 5-нитрофурана

К препаратам, производным 5-нитрофурана, относятся: нитрофурацилин (фурацилин), фуразолидон, нитрофурантоин (фурадонин), фуразидин (фурагин), фуральтадон (фуразолин).

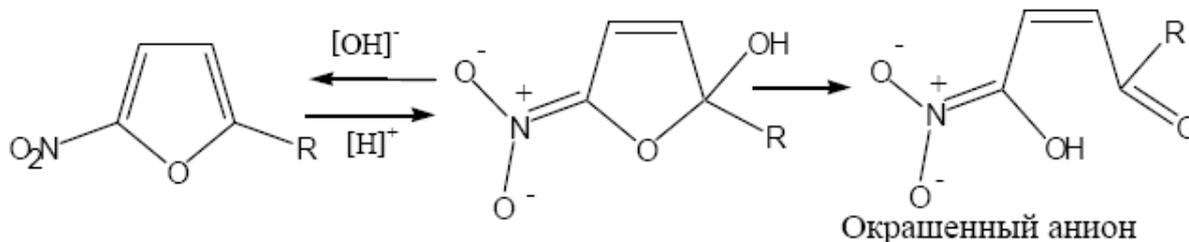
Изучение и синтез препаратов данного ряда проводились группой ученых Латвии под руководством академика А.С. Гиллера с 1947 года, использовавших в синтезе продукт химической переработки отходов гидролизной промышленности – фурфурол.

Свойства. Все нитрофурановые ЛС – кристаллические порошки, окрашенные в желтый цвет различных оттенков: от зеленовато- жёлтого или светло-жёлтого до оранжево-жёлтого, они очень мало или не растворимы в воде, лучше растворимы в этаноле и некоторых других органических растворителях (диметилформамиде, пропиленгликоле). Они чувствительны к свету, поэтому даже их разбавленные растворы необходимо оберегать от воздействия светового излучения (особенно в УФ-области), приводящего к необратимому разрушению молекулы.

Препарат	Свойства	Растворимость
<p>NITROFURAL** НИТРОФУРАЛ</p>  <p>N-(5-нитро-2-фурфурилиден) семикарбазон</p>	<p>Желтый мелко-кристаллический порошок горького вкуса, без запаха. Т. пл. 230 – 236⁰С (с разложением)</p>	<p>Растворим в щелочах, в присутствии NaCl лучше растворим в воде, практически не растворим в эфире.</p>
<p>FURAZOLIDONE** ФУРАЗОЛИДОН</p>  <p>N-(5-Нитро-2-фурфурилиден)- 3-аминооксазолидон-2</p>	<p>Желтый или зеленовато-желтый порошок, без запаха, слабо-горького вкуса</p>	<p>Практически не растворим в воде и эфире, очень мало – в спирте</p>
<p>NITROFURANTOIN** НИТРОФУРАНТОИН (ФУРАДОНИН)</p>  <p>N-[(5-Нитро-2-фурфурилиден) -1-амино]-имидазолидиндион-2,4</p>	<p>Желтый или оранжево- желтый мелкокристаллический порошок, горького вкуса</p>	<p>Практически не растворим в воде и спирте, мало – в ацетоне.</p>

Подлинность.

1. Групповая реакция подлинности. При действии раствора NaOH на водные растворы препаратов возникает красное окрашивание за счёт образования окрашенного аниона.

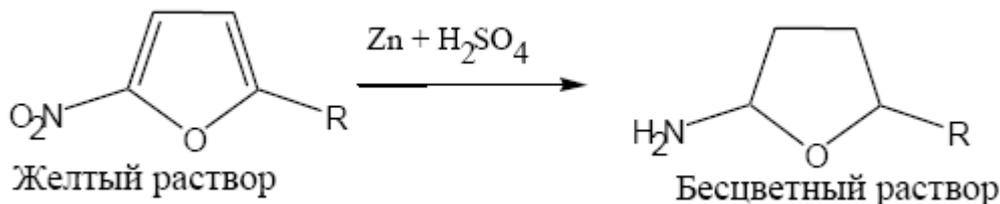


2. При прибавлении к растворам препаратов в ДМФА этанольного раствора калия гидроксида наблюдается различное окрашивание: нитрофурал – фиолетовое окрашивание, а на стенках пробирки – фиолетово-красное окрашивание, которое при разбавлении водой переходит в оранжевое.

Фуразолидон – фиолетовое окрашивание, а на стенках пробирки – синее.

Нитрофурантоин (фурадонин) – коричневое окрашивание, переходящее в желтое при разбавлении водой.

3. При восстановлении спиртового раствора препаратов цинком в присутствии разведенной 1:89 серной кислоты происходит обесцвечивание раствора вследствие восстановления нитрогруппы и двойных связей.

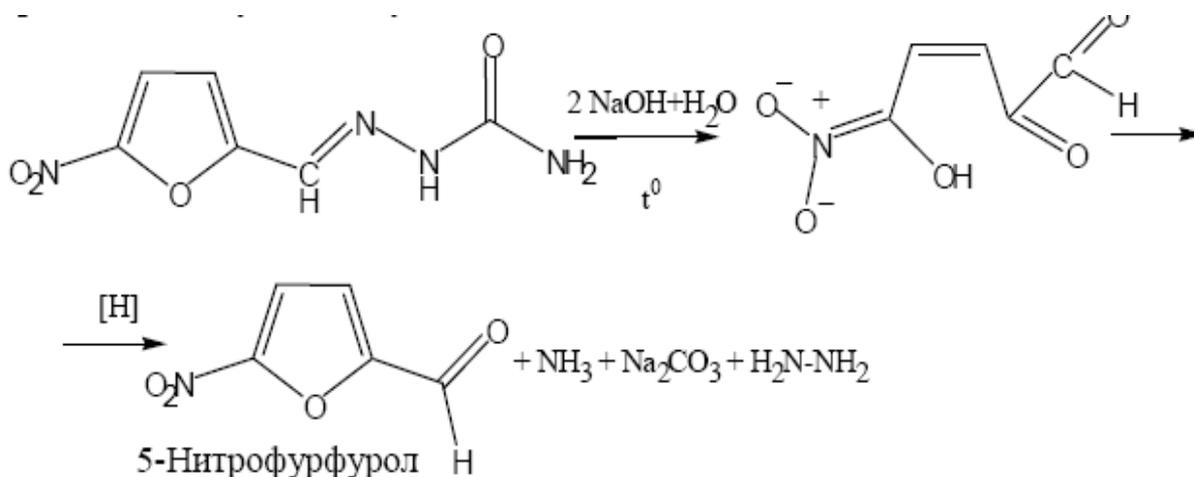


4. Препараты образуют в слабощелочной среде с солями тяжелых металлов (Co, Ag, Cu, и др.) окрашенные нерастворимые комплексные соединения. Основываясь на данной реакции, можно отличить нитрофурантоин от других препаратов, при проведении реакции с меди сульфатом в пиридине с добавлением хлороформа хлороформный слой после взбалтывания приобретает зеленое окрашивание (нитрофурал и фуразолидон не извлекаются хлороформом).

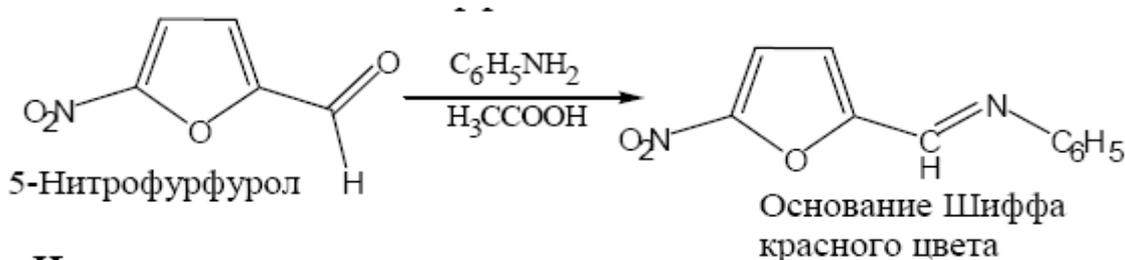
5. Для испытания подлинности нитрофурантоина и фуразолидона используют УФ-спектры растворов препаратов в диметилформамиде. Нитрофурантоин имеет два максимума для желтого раствора и безцветного раствора. Показатели поглощения при 266 нм и 367 нм; фуразолидон при 260 нм и 367 нм и минимум при 302 нм.

6. Реакция, позволяющая отличать препараты друг от друга, заключается в обработке их ацетонового раствора этанольным раствором калия гидроксида. При этом нитрофураал (фурацилин) обнаруживает темно-красное окрашивание; фуразолидон даёт постепенно появляющееся красное окрашивание, переходящее в бурое, а нитрофурантоин (фурадонин) – зеленовато-желтое, переходящее в бурое с выпадением бурого осадка.

7. Реакция отличия нитрофураала от нитрофурантоина и фуразолидона. При нагревании раствора нитрофураала в растворах едких щелочей образуется оранжево-красного цвета анион и выделяется NH_3 , который определяют по посинению влажной красной лакмусовой бумаги.



Фурановый цикл под действием нуклеофильного агента (OH^-) расщепляется, а при подкислении выделяется фурфурол, который обнаруживают по покраснению фильтровальной бумаги, смоченной 10% раствором анилина в 10% растворе кислоты уксусной, за счет образования оснований Шиффа.



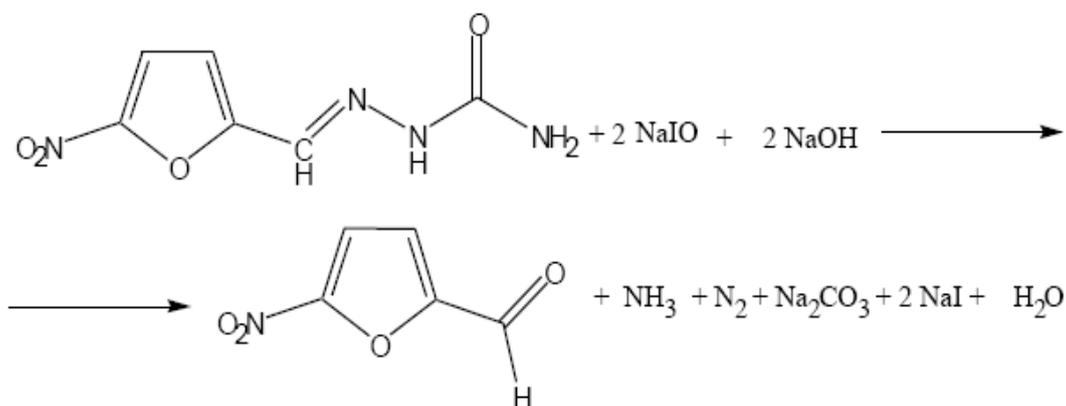
Чистота.

- В нитрофурале устанавливают отсутствие примеси семикарбазида, являющегося одним из исходных продуктов синтеза, который обнаруживают в водном фильтрате с реактивом Фелинга.
- Промежуточные продукты синтеза фуразолидона обнаруживают при нагревании с разведенной серной кислотой, при этом не должно ощущаться запаха бензальдегида и уксусной кислоты.

Количественное определение. 1. Нитрофурал определяют обратным йодиметрическим методом в щелочной среде (в присутствии NaCl). Титрованный раствор йода в щелочной среде образует гипойодит:



Гипойодит окисляет нитрофурал до 5-нитрофурфура.



После окончания процесса окисления нитрофурала раствор подкисляют и титруют выделившийся избыток йода натрия тиосульфатом:



2. Нитрофурантоин (фурадонин) определяют методом титрования в неводной среде ДМФА и диоксана. Титрант – натрия метилат, индикатор – тимоловый синий:

3. УФ-спектрофотометрия при длинах волн: 375 нм – нитрофура́л (фурацилин), 278 нм – нитрофурантоин (фурадонин) и 262 нм – фуразолидон.

Формы выпуска. Порошки, таблетки, спиртовой раствор.

Хранение. В сухом, защищенном от света месте.

Применение. Антибактериальное действие препаратов связано с наличием в молекуле нитрогрупп, так как аналогичные продукты без нитрогрупп не активны.

Нитрофура́л (фурацилин) применяют наружно – для лечения гнойно-воспалительных процессов, внутрь – при бактериальной дизентерии. Фуразолидон при дизентерии, пищевых токсикоинфекциях тифа, паратифа, при лямблиозе.

Нитрофурантоин (фурадонин) – при лечении инфекционно - воспалительных заболеваний мочевыводящих путей.

Контрольные вопросы и ситуационные задачи.

1. Укажите вещество из которой синтезируется 5-нитрофуран?

- А) Пиразол
- В) Нитрофуран
- С) Фурфурол
- Д) Пиррол

2. При определении чистоты какого из указанных препаратов определяется наличие семикарбазида?

- А) Фурациллин
- В) Фурадонин
- С) Фурагин
- Д) Фуразолидон

3. Какой цвет образует фурациллин с раствором гидроксида натрия?

- А) оранжево-красный
- В) Темно-красный
- С) Серый
- Д) Голубой

4. Вещество, применяемое при синтезе 5-нитрофурана?

- А) фурфурол
- В) фуран
- С) 5-нитрофуран

Д) пиррол

5. При определении чистоты какого препарата, обращают особое внимание на отсутствие семикарбазида?

А) фурациллин

В) фурадонин

С) фурагин

Д) фуразолидон

6. Какой реактив используют при обнаружении примеси семикарбазида в составе фурациллина по НД?

А) реактив Фелинга

В) раствор нитрата серебра

С) раствор калия перманганата

Д) раствор йода

7. Какой из препаратов при нагревании с раствором щелочи выделяет аммиак?

А) фурациллин

В) фурадонин

С) фуразолидон

Д) нитрат серебра

8. Какой из препаратов получают из 5-нитрофурфурола и -аминогидантоина?

А) фурадонин

В) фурациллин

С) фуразолидон

Д) гидразин

10. Какой из препаратов получают из 5-нитрофурфурола и 3-аминооксозолидона?

А) фуразолидон

В) фурациллин

С) фурадонин

Д) кумуш нитрат

11. Какой из препаратов получают из 5-нитрофурфурола и семикарбазида ?

А) фурациллин

В) фурадонин

С) фуразолидон

Д) гидроксид

12. Какое из веществ при фурациллинном синтезе вступает в реакцию конденсации с 5-нитрофурфуролом ?

А) семикарбазид

В) гидразин

С) мочевины

Д) аминокарбоновая кислота

13. Какое из веществ при нагревании с раствором натрия гидроксида образует аммиак, гидразин, натрий карбонат и 5-нитрофурфурол ?

А) фурациллин

В) фурадонин

С) фуразолидон

Д) фурфурол

14. В какой цвет окрасится раствор при взаимодействии фурациллина с щелочным раствором натрия?

А) светло-красный

В) темно-красный

С) бурый

Д) кора

15. Отличительные реакции фурадонина от фуразолидона ?

А) цветная реакция при взаимодействии спирного раствора гидроксида натрия или калия с диметилфармаמידном раствором препарата

В) по внешнему виду

С) реакция выделения аммиака при взаимодействии с раствором щелочи

Д) ФЭК в водной среде при участии щелочи

16. Метод количественного определения фурациллина по НД?

А) йодометрия

В) прямая йодометрия

С) перманганометрия

Д) цериметрия

17. Сущность обратного йодометрического титрования фурациллина?

А) окисление йодом семикарбозиды в щелочной среде

В) окисление альдегидной группы 5-нитрофурфурола до карбоксила

С) разрыв фуранного цикла

Д) ФЭК

18. Почему при окислении фурациллина йодом в щелочной среде, в конце реакции осуществляется перевод в кислую среду?

А) по причине высвобождения йода из гипойодида и йодида натрия

В) по причине нейтрализации щелочи натрия

С) переход, образованного из семикарбозиды, натрия карботана в натрий ангидрид

Д) действие щелочи

19. Метод количественного определения фурадонина по НД?

А) метод ФЭКа - в водной среде при участии щелочи

В) обратное йодометрическое титрование в щелочной среде

- С) ФЭК - действи на раствор ДМФ щелочного раствора
 Д) нейтрализация натрием гидроксидом
20. Метод количественного определения фуразолидона по НД?
 А) ФЭК - действи на раствор ДМФ щелочного раствора
 В) обратное йодометрическое титрование в щелочной среде
 С) метод ФЭКа - в водной среде при участии щелочи
 Д) нейтрализация натрием гидроксидом
21. Метод количественного определения фурациллина по НД?
 А) ФЭК – основанном на цветном растворе
 В) ФЭК – основанном на цветной реакции при действии щелочи
 С) СФ –в потоке видимого света
 Д) ФЭК - действи на раствор ДМФ щелочного раствора
22. Какое из средств применяется при лечении ди-зентерии, паратифа?
 А) фуразолидон
 В) фурациллин
 С) фурадонин
 Д) под действием щелочного раствора
23. Лекарственная форма фурадонина?
 А) таблетки
 В) мазь
 С) растворы
 Д) глазные капли
24. Лекарственная форма фуразолидона?
 А) таблетки
 В) мазь
 С) растворы
 Д) глазные капли
25. Какие лекарственные препараты, производные 5-нитрофурана, включены в ГФ Х? Напишите их латинские названия и химические формулы.
26. Какова общая химическая структура производных 5-нитрофурана?
27. Какими качественными реакциями устанавливают подлинность фурациллина, фурадонина, фуразолидона? Напишите уравнения химических реакций.
28. какими качественными реакциями можно отличить фурацилин, фурадонин, фуразолидон друг от друга?
29. На каких химических реакциях основано йодометрическое определение фурацилина?
30. При количественном определении фурацилина получен результат, равный 98,1%. Какой объем титранта (0,01 н. раствора йода) израсходован на титрование препарата массой 0,0981 г?

31. Если по методике, описанной в ГФ Х, при количественном определении фурацилина ($m = 0,1016$ г) на анализ затрачено 3,0 мл 0,01 н. раствора тиосульфата натрия (на контрольный опыт затрачено 5,2 мл 0,01 н. раствора тиосульфата натрия), то будет ли анализируемый препарат соответствовать требованиям ГФ Х?

32. При количественном определении фурадонина по ГФ Х $A_x = 0,465$ ($E_{1\text{см}}^{1\%} = 750$, $m = 0,1012$ г). Соответствует ли содержание фурадонина (%) требованиям ГФ Х?

33. С какой целью при количественном определении параллельно проводят контрольный опыт?

Производные бензопирана и хромана

К производным пирана и бензопирана относится ряд лекарственных средств, довольно широко применяемых в медицинской практике. Основу их составляет шестичленный гетероцикл с одним атомом кислорода в кольце пирана.

В зависимости от расположения метиленовой группы он подразделяется на α -пиран и γ -пиран: α - и γ -пираны способны образовывать конденсированные системы с бензольным кольцом: 1,2-бензопиран и 1,4-бензопиран, при окислении которых образуются кумарин и γ -хромон соответственно.

Производные бензо- γ -пирана (флавоноиды)

Свое название эта группа соединений получила от слова «permealibilitas», что означает проницаемость. Это связано со способностью данных соединений влиять на проницаемость сосудов, особенно в присутствии аскорбиновой кислоты.

Витамины группы Р содержатся во многих растениях, главным образом в плодах шиповника, citrusовых, незрелых грецких орехах, рябине, зеленых листьях чая, гречихе и т. д. К группе витаминов Р относится большое число веществ флавоноидов, которые распространены в природе либо в свободном состоянии, либо в виде гликозидов.

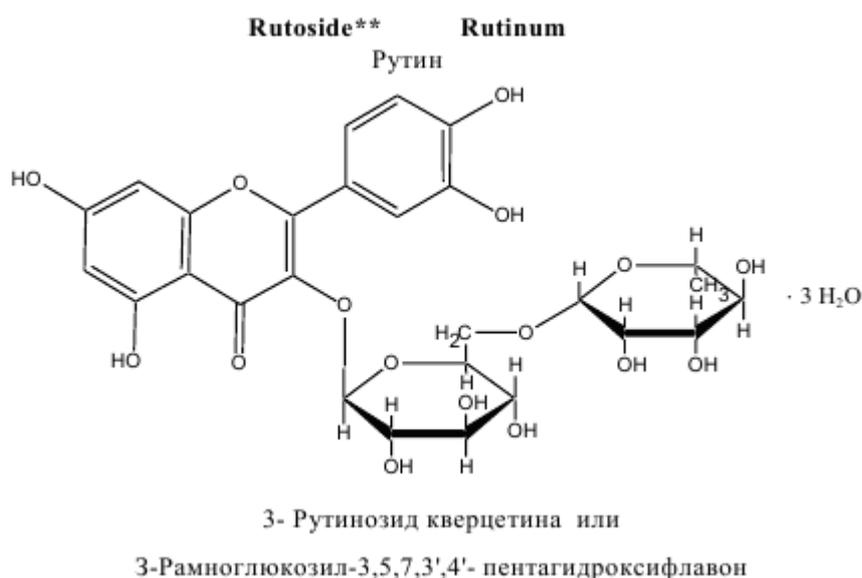
В строении всех веществ этой группы есть ряд общих черт, обуславливающих сходство биологических эффектов. Это, прежде всего,

полифенольные соединения. Причем, как правило, Р - витаминной активностью обладают лишь те полифенолы, которые или имеют о-дигидроксibenзольную группировку, или гидроксильные группы в п-положении. Высокая биологическая активность о- и п-дигидроксibenзольного фрагмента связана, по-видимому, со способностью их легкого (обратимого) окисления с образованием хиноидной структуры.

Флавоноиды представляют собой производные флавана – 2-фенилхромана (или 2-фенил-дигидробензо-γ-пирана).

Из индивидуальных веществ, обладающих Р-витаминной активностью, применяют препарат рутозид (рутин). По химической структуре рутин относится к гликозидам. Агликоном является кверцетин, который в виде индивидуального вещества также применяется как препарат с Р-витаминной активностью.

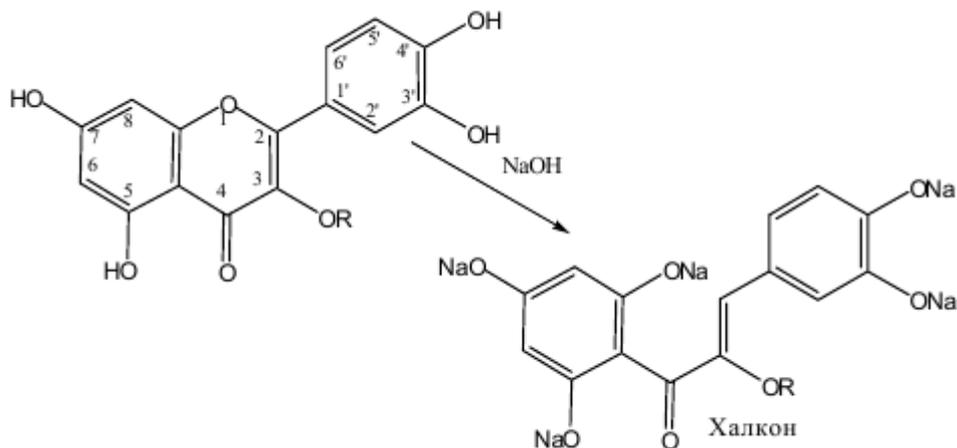
Полусинтетическим производным рутина является препарат троксерутин (троксевазин).



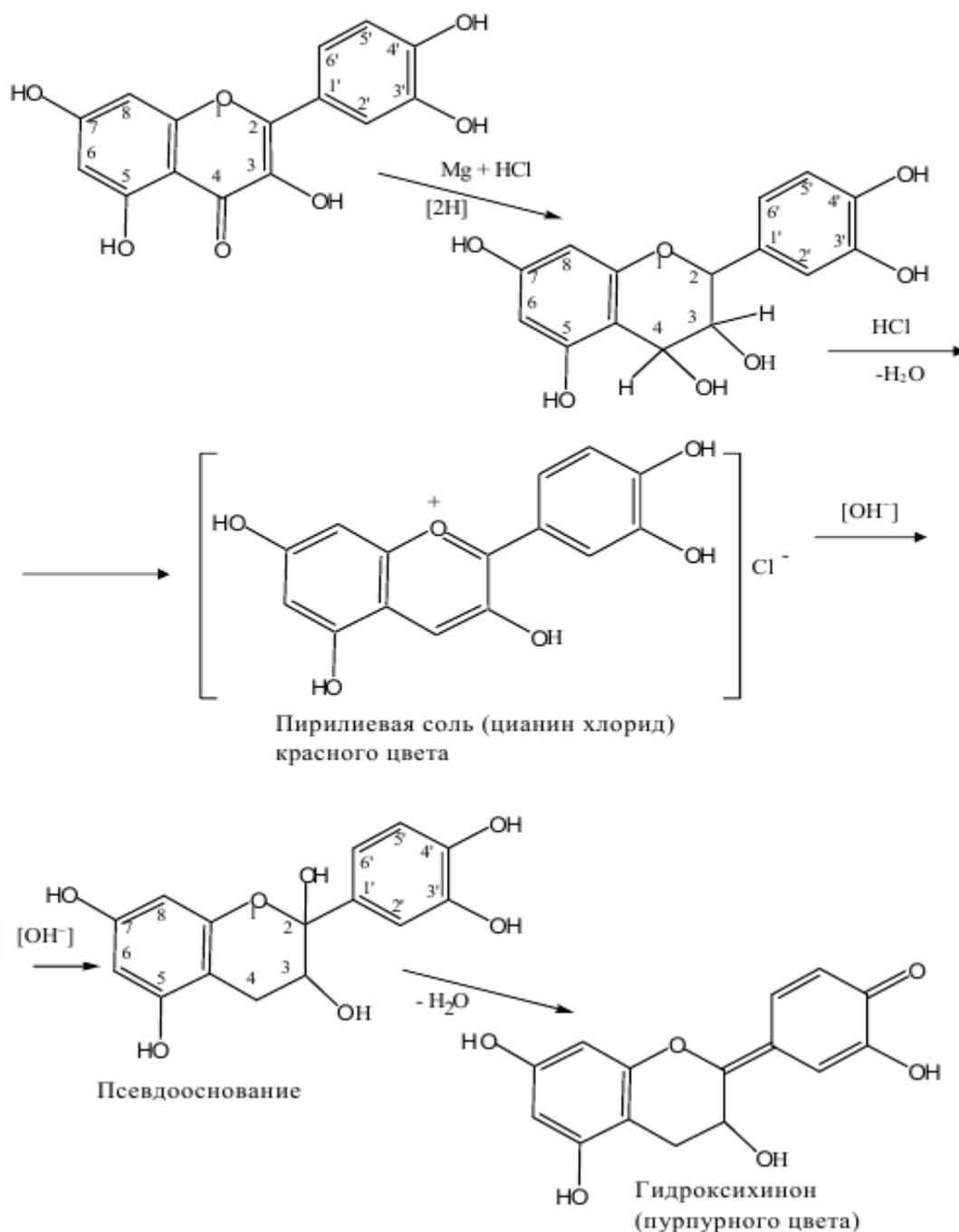
Описание. Зеленовато-желтый мелкокристаллический порошок без запаха и вкуса.

Растворимость. Практически нерастворим в воде, мало растворим в 95% спирте, трудно растворим в кипящем спирте, практически нерастворим в растворах кислот, в эфире, хлороформе, ацетоне и бензоле, растворим в разбавленных растворах едких щелочей.

Подлинность. 1 г препарата кипятят со 100 мл 0,5% раствора соляной кислоты и фильтруют. К 5 мл фильтрата прибавляют 0,3 мл раствора едкого натра и 3 мл реактива Фелинга; при кипячении смеси образуется красный осадок. 5 мг препарата растворяют в 5 мл 1 н. раствора едкого натра; появляется желто-оранжевое окрашивание.



0,02 г препарата растворяют в 5 мл горячего 95% спирта, добавляют несколько капель концентрированной соляной кислоты и 0,05 г порошка магния или магниевой стружки; постепенно раствор окрашивается в красный цвет.



0,002% раствор препарата в абсолютном спирте при измерении на спектрофотометре в кювете с толщиной слоя 1 см имеет максимумы поглощения при длинах волн 259 ± 1 нм и $362,5 \pm 1$ нм.

Примеси, нерастворимые в спирте. 0,1 г препарата кипятят с 6 мл 95% спирта в колбе с обратным холодильником в течение 5—6 минут. Раствор должен быть прозрачным.

Хлорофилл и пигменты, растворимые в эфире. 0,1 г препарата взбалтывают с 5 мл эфира; эфир должен быть бесцветным.

Алкалоиды. К 2—3 мл насыщенного спиртового раствора препарата приливают 2—3 мл насыщенного раствора пикриновой кислоты. Не должен выделяться осадок.

Кверцетин. Определяют оптическую плотность раствора препарата, приготовленного для количественного определения спектрофотометрическим методом при длинах волн 375 нм и 362,5 нм. Если отношение D1/D2 не превышает 0,879, то препарат не содержит кверцетина, если оно превышает 0,879, то содержание кверцетина в процентах (X) рассчитывают по формуле:

$$X = \frac{D * 100 * 25}{E_{1cm}^{1\%} * 4 * a}$$

где, D- оптическая плотность водного раствора рутина;

100 – объем раствора рутина, мл;

25 – объем разведения, мл;

$E_{1cm}^{1\%}$ - удельный показатель поглощения;

4 – аликвотный объем, мл.

Установление удельного показателя. Около 0,01 г (т.н) рутин – стандарта растворяют в 60 мл очищенной воды в мерной колбе, вместимостью 100 мл на водяной бане до полного его растворения, охлаждают и доводят объем до метки (р-р А). В мерную колбу вместимостью 25 мл последовательно вносят 2,3,4,5,6 мл раствора А, добавляют 1 каплю разведенной уксусной кислоты и доводят объем до метки очищенной водой. Измеряют оптическую плотность раствора при длине волны 350 нм в кювете с толщиной слоя 10мм. В качестве раствора сравнения используют очищенную воду. По полученным данным рассчитывают значения удельных показателей $E_{1cm}^{1\%}$ по формуле:

$$E_{1cm}^{1\%} = \frac{D}{C * L}$$

где, D – оптическая плотность

C – концентрация рутина стандарта, г/мл

L – толщина слоя, 1 см

Полученные значения вносят в следующую таблицу:

№	Концентрация рутина	D	$E_{1cm}^{1\%}$
1			
2			
3			
4			
5			
			$E_{1cm}^{1\%}$ ср.=

Контрольные вопросы и ситуационные задачи.

1. Из чего состоит сахарная часть рутина?
 - А) Рутиноза
 - В) D – глюкоза
 - С) D – рамноза
 - Д) Цимароза
2. Какой из указанных веществ входит в состав агликона рутина?
 - А) Кверцетин
 - В) Изорамнетин
 - С) Кемпферол
 - Д) Лютеолин
3. Какой из препаратов даёт реакцию образования Цианидина хлорида?
 - А) Кверцетин
 - В) Токоферол ацетат
 - С) Фепрамарон
 - Д) Неодикумарин
4. К какой группе химических соединений относится рутин ?
 - А) фенологликозидам
 - В) алкаалоидам
 - С) гормонам
 - Д) антибиотикам
5. Что является сахаристой частью рутина ?
 - А) рутиноза
 - В) D - глюкоза
 - С) D - рамноза
 - Д) циммароза
6. Что является агликоном в рутине ?
 - А) кверцетин
 - В) лютеолин
 - С) кемпферол
 - Д) апигенин
7. За счет какой функциональной группы рутин растворяется в щелочах ?
 - А) за счет фенольных гидроксидов
 - В) за счет гидроксидов сахарного компонента
 - С) за счет наличия в молекуле карбонильной группы
 - Д) за счет фенильного радикала
8. За счет какой функциональной группы кверцетин растворяется в щелочах ?
 - А) за счет фенольных гидроксидов
 - В) за счет гидроксила в 3-ем положении пентаоксифлавона
 - С) за счет наличия в молекуле пентаоксифлавона карбонильной группы
 - Д) за счет ароматического ядра

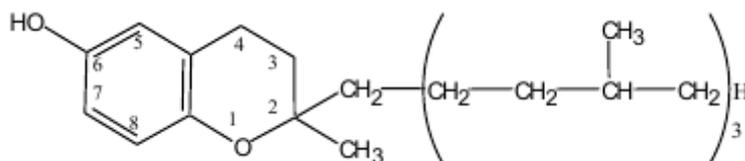
9. За счет какого цикла рутин при взаимодействии со щелочами образуется халкон желто-оранжевого цвета ?
- А) за счет пиранового цикла
 - В) за счет фенольных гидроксильных групп
 - С) за счет сахарного компонента - рутинозы
 - Д) за счет ароматического ядра
10. Укажите препарат подлинность, которого определяется по образованию цианида хлорида ?
- А) рутин
 - В) фепрамарон
 - С) токоферола ацетат
 - Д) нитрофарин
 - Е) неодикумарин
11. Укажите, препарат, подлинность которого определяется по образованию
- А) цианида хлорида ?
 - В) кверцетин
 - С) токоферола ацетат
 - Д) фепрамарон
 - Е) нитрофарин
12. Какой из указанных методов количественного определения рекомендует НД для рутина ?
- А) СФ - метод
 - В) цериметрия
 - С) йодометрия
 - Д) метод неводного титрования
13. Укажите, каким реактивом по НД устанавливается наличие сахаристой части в молекуле рутина после кислотного гидролиза ?
- А) раствором Фелинга
 - В) реактивом Драгендорфа
 - С) раствором пикриновой кислоты
 - Д) раствором нитрата серебра
14. Укажите, что образуется при действии на рутин аммиачным раствором серебра?
- А) выделение темного осадка
 - В) изменение окраски раствора
 - С) специфический запах
 - Д) выделение осадка
15. Укажите, каким методом определяется примесь кверцетина в рутине ?
- А) спектрофотометрическим
 - В) хроматографическим
 - С) гравиметрическим
 - Д) титриметрическим

Производные хромана (токоферолы)

Источником получения токоферолов служит масло зародышей пшеницы или кукурузы, которое подвергают гидролизу. Смесь токоферолов очищают и разделяют хроматографическим методом.

Из природных источников выделены, а также получены синтетическим путем семь различных токоферолов, обладающих E- витаминной активностью. По химическому строению они представляют собой производные хромана (бензо- γ -дигидропирана), который включает ядро бензола, конденсированное с гидрированным ядром γ -пирана.

Основой химической структуры всех токоферолов является токоферол, представляющий собой 2-метил-2-(4',8',12'-триметилтридецил)-6-гидроксихроман:



Отличаются токоферолы числом метильных групп, которые располагаются в положениях 5, 7 и 8.

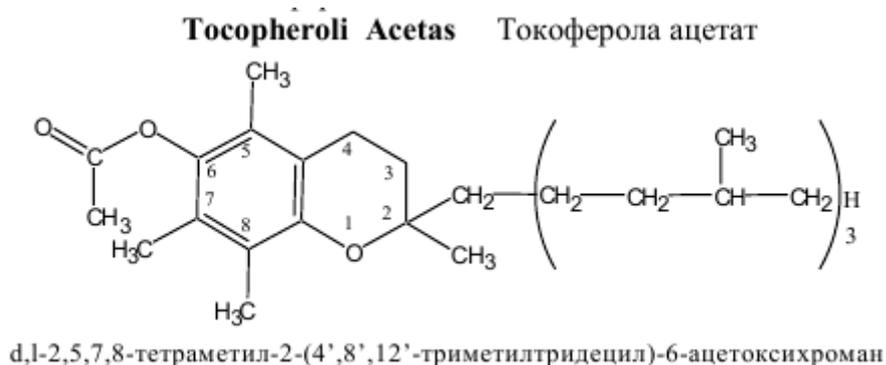
Расположение метильных групп в молекулах токоферолов

Токоферолы	Положения			Биологическая активность, %
	5	7	8	
α -Токоферол	- CH ₃	- CH ₃	- CH ₃	100
β -Токоферол	- CH ₃		- CH ₃	40 – 50
γ -Токоферол		- CH ₃	- CH ₃	8
ζ -Токоферол	- CH ₃	- CH ₃		80

Число метильных групп в молекуле токоферола оказывает существенное влияние на биологическую активность. α -Токоферол, содержащий три метильные группы в бензольном ядре, имеет наибольшую активность. Замена фитольного радикала другим, укорочение или полное удаление боковой цепи приводит к полной потере активности.

α -Токоферол чувствителен к ультрафиолетовому излучению, под влиянием которого он окисляется, но устойчив к нагреванию, действию минеральных кислот (при нагревании до 100⁰C), очень медленно взаимодействует с едкими щелочами.

Токоферола ацетат синтезируют конденсацией триметилгидрохинона и изофитола с последующим ацелированием образовавшегося α -токоферола.



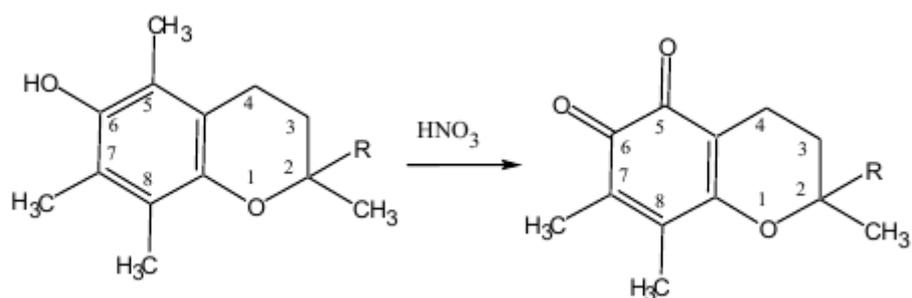
Свойства. Бесцветная или светло-желтая, прозрачная, вязкая, маслянистая жидкость со слабым запахом. На свету окисляется и темнеет. Показатель преломления 1,4950–1,4935. Практически не растворим в воде, легко растворим в этаноле и очень легко растворим в других органических растворителях и растительных маслах.

Подлинность. 1. УФ-спектр раствора препарата в этаноле имеет максимум поглощения при длине волны 285 нм и минимум поглощения при 254 нм.

2. Токоферола ацетат гидролизуют в щелочной среде в присутствии абсолютного этанола, а затем добавляют серную кислоту концентрированную, образовавшаяся уксусная кислота с этанолом образует этилацетат, имеющий характерный запах (ацетильный радикал).

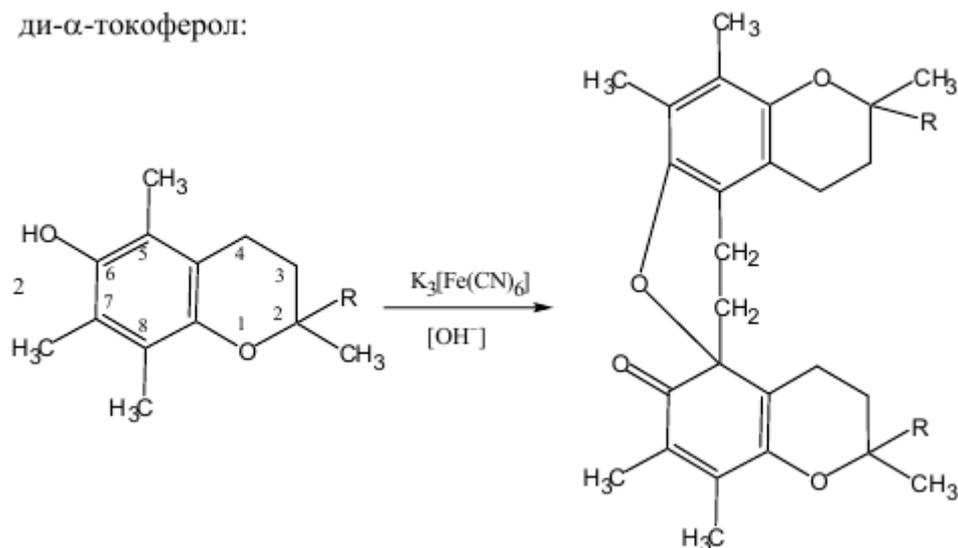
3. Окислительно-восстановительные реакции с образованием окрашенных веществ:

а) при нагревании препарата до 80⁰C с концентрированной азотной кислотой происходит образование окрашенного в красно-оранжевый цвет α -токоферилхинона:



б) При использовании в качестве окислителя калия гексацианоферрата (III) в щелочной среде образуется окрашенный ди- α -токоферол:

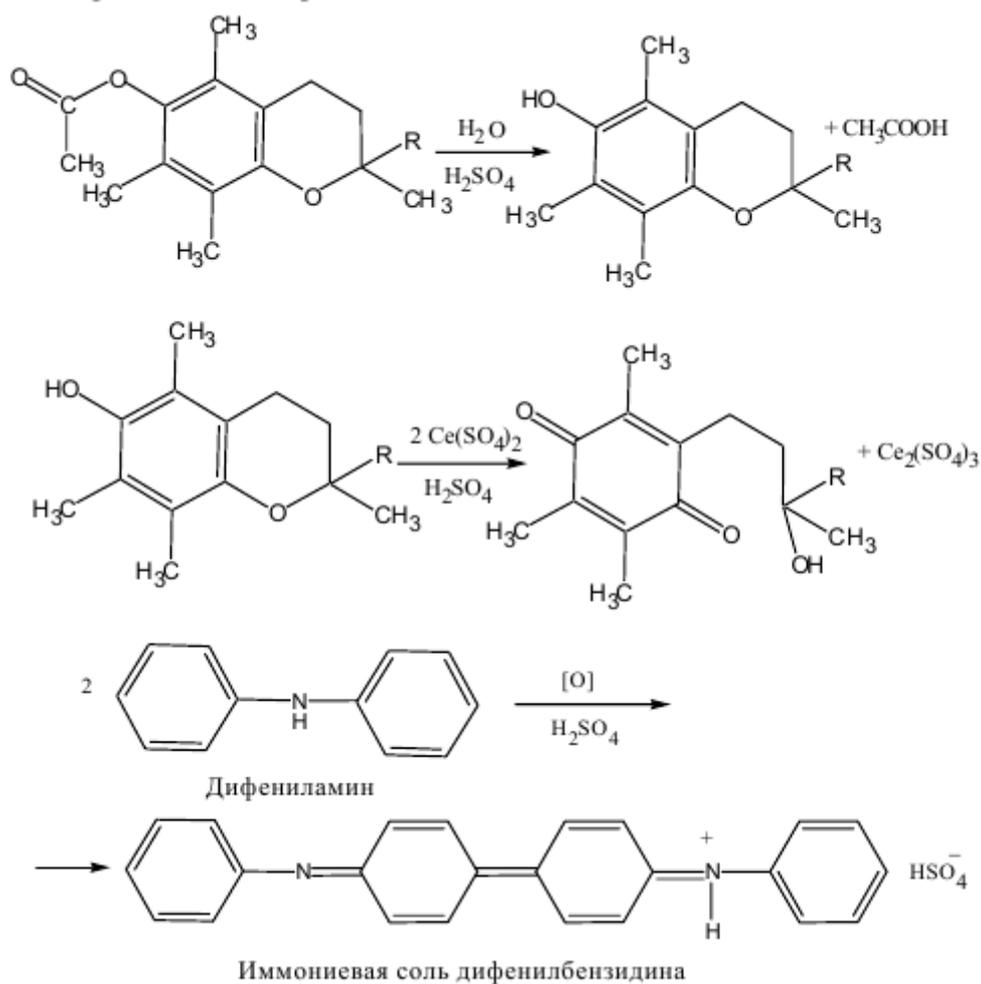
ди- α -токоферол:



в) под действием солей церия (IV) и железа (III) происходит окисление токоферола до п-токоферилхинона с появлением желтого окрашивания.

Эта реакция положена в основу количественного определения токоферола ацетата цериметрическим методом.

Определение основано на кислотном гидролизе при нагревании в присутствии серной кислоты. Выделившийся токоферол титруют сульфатом церия (IV) с индикатором дифениламином до появления сине-фиолетового окрашивания:



Чистота. Цериметрический метод используют для определения в препарате примеси α -токоферола (не более 4%). Испытание проводят в тех же условиях, но без предварительного гидролиза токоферола ацетата.

Количественное определение. 1. Цериметрическое титрование (см выше).
2. Метод ГЖХ.

Форма выпуска. В виде 5%, 10% и 30%-ных растворов в масле.

Хранение. В герметически закрытых, заполненных доверху банках темного стекла, в прохладном, защищенном от света месте.

Применение. При заболеваниях нервно-мышечной системы, периферических сосудов, атеросклерозе, угрожающем аборте, нарушении функции половых желез у мужчин и других заболеваниях.

Контрольные вопросы и ситуационные задачи.

1. К производным какого гетероцикла относится токоферол?
А) хроман
В) фуран
С) бензопиран
Д) хромон
2. Какой токоферол входит в состав молекулы токоферолаацетата?
А) альфа - токоферол
В) бета - токоферол
С) гамма - токоферол
Д) сигма - токоферол
3. В виде какого эфира витамин Е применяется в медицине ?
А) уксусного эфира -альфа - токоферола
В) этилового эфира альфа - токоферола
С) бензилового эфира -альфа - токоферола
Д) пропионогвого эфира - альфа - токоферола
4. В каком агрегатном состоянии находится токоферола ацетат?
А) маслянистая жидкость
В) кристаллическое вещество
С) жидкость
Д) аморфное вещество
5. На каком химическом свойстве токоферола основаны реакции подлинности и метод количественного определения токоферола ацетата по НД?
А) на окислении препарата
В) на кислотно-основных свойствах
С) на реакции комплексообразования
Д) на восстановлении препарата
6. Какой окислитель используется в НД для определения подлинности токоферола ацетата?
А) дымящая азотная кислота
В) конц.серная кислота
С) раствор хлорида железа //
Д) раствор гексацианоферрата // калия
7. За счет какой функциональной группы происходит окисление токоферола ацетата?
А) фенольного гидроксила после гидролиза в присутствии конц. азотной кислоты
В) сложно-эфирной группы
С) метильных групп
Д) фитильного радикала
8. Что является исходным продуктом синтеза токоферола ацетата?
А) триметилгидрохинон
В) фенол

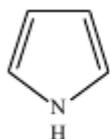
- С) резорцин
 - Д) пирокатехин
9. Какие продукты богаты витамином Е ?
- А) масло зародышей пшеницы и кукурузы
 - В) зеленые части шпината, салата
 - С) рыбий жир
 - Д) печень трески
10. Какие физико-химические свойства используются при определении подлинности токоферола ацетата по НД ?
- А) показателя преломления
 - В) ИК - спектр
 - С) УФ - спектр
 - Д) температура плавления
11. Какой метод количественного определения является фармакопейным для токоферола ацетата ?
- А) цериметрия
 - В) спектрофотометрия
 - С) ФЭК - метод
 - Д) йодометрия
12. При каких заболеваниях используется токоферола ацетат ?
- А) при заболевании нервно-мышечной системы
 - В) при нарушении проницаемости капилляров
 - С) при расстройстве Ц.Н.С.
 - Д) при простудных заболеваниях
13. Укажите условия хранения токоферола ацетата по НД ?
- А) герметически закрытых, заполненных доверху, склянках темного стекла в прохладном, защищенном от света месте
 - В) в склянках обычного стекла при комнатной температуре
 - С) в склянках из оранжевого стекла
 - Д) в склянках темного стекла в прохладном, защищенном от света месте
14. Какой токоферол входит в состав молекулы токоферола ацетата?
- А) алфа-токоферол
 - В) Бета-токоферол
 - С) Гамма-токоферол
 - Д) Сигма-токоферол
15. За счет, какой функциональной группы образуется токоферол ацетат?
- А) за счет гидроксильной группы
 - В) за счет сложно-эфирной группы
 - С) за счет метильной группы
 - Д) за счет фитильного радикала

Азотсодержащие гетероциклические лекарственные средства

Производные пиррола

Пиррол – пятичленный гетероцикл с одним гетероатомом азота.

При его полном гидрировании образуется пирролидин.



Пиррол



Пирролидин

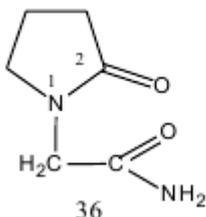
Пиррол обладает весьма слабо основными свойствами, а в случае наличия при атоме азота атома водорода одновременно проявляет слабые кислотные свойства.

Пирролидин является циклическим вторичным амином. В отличие от пиррола для него характерны выраженные основные свойства.

Пирацетам – родоначальник новой группы психотропных (ноотропных) лекарственных веществ представляет собой 2- оксопроизводное пирролидина.

Piracetam Pyracetamum**

Пирацетам



2-(2-оксо-1-пирролидинил) ацетамид

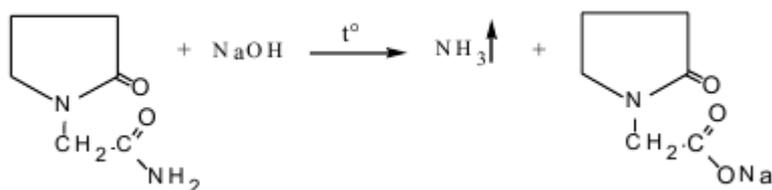
По химической структуре пирацетам имеет сходство с гамма-аминомасляной кислотой (ГАМК) и может рассматриваться как циклический ее аналог.

Свойства. Белый или почти белый кристаллический порошок, без запаха, обладает гидрофильными свойствами (легко растворим в воде, растворим в этаноле, мало растворим в хлороформе, практически не растворим в эфире).

Подлинность. 1. Подлинность пираретама устанавливают с помощью ИК-спектра, снятого в таблетках в области $4000 - 400 \text{ см}^{-1}$, по полному совпадению полос поглощения с приведенным рисунком спектра.

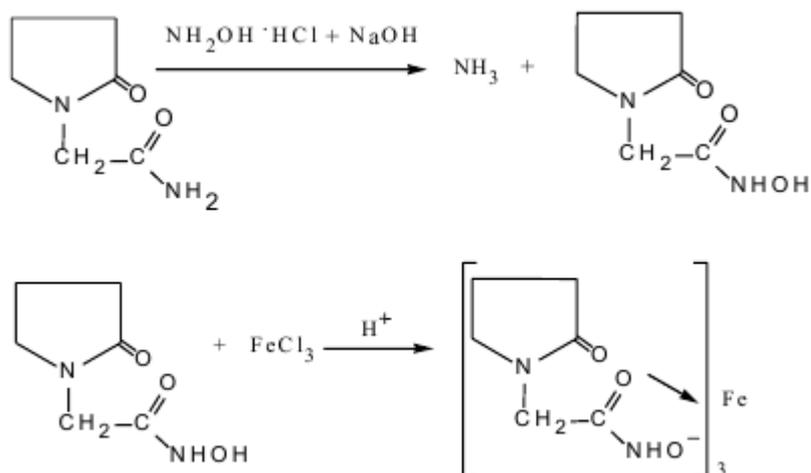
2. УФ-спектр водного раствора не имеет выраженных максимумов поглощения в области от 220 нм до 350 нм.

3. При нагревании препарата с 30% раствором NaOH до кипения выделяется аммиак, который обнаруживают по запаху или посинению влажной красной лакмусовой бумаги.



3. С общими осадительными реактивами на алкалоиды.

4. Гидроксамовая проба.



Чистота. 1. Посторонние примеси обнаруживают методом хроматографии в тонком слое сорбента (ТСХ) на пластинках «Силуфол УФ-254», используя в качестве свидетеля 0,02% раствор пираретама в метаноле. Восходящий способ, система растворителей: хлороформ-метанол-ледяная уксусная кислота (80:20:3), детектор ~ раствор о-толидина после хлорирования над смесью $\text{KMnO}_4 - \text{конц. HCl}$ (1:1). Пятна посторонних примесей не должны по

совокупности величины и интенсивности окраски превышать пятно свидетеля (не более 0,5%).

Количественное определение. По азоту методом Кьельдаля. После прибавления 30% раствора натрия гидроксида аммиак отгоняют в приемник, в который предварительно наливают раствор кислоты борной (H_3BO_3) и 10 капель смешанного индикатора (метилоранжевый – метиленовый синий в соотношении 2:1). Отгон титруют 0,1 моль/л $HC1$.

Хранение. В сухом защищенном от света месте.

Форма выпуска. Капсулы по 0,4 г, таблетки, покрытые оболочкой желтого цвета по 0,2 г; 20% раствор в ампулах.

Применение. Является первым препаратом группы ноотропных средств, стимулирующих обучение, улучшающих память и умственную деятельность. Применяют при различных заболеваниях нервной системы, особенно связанных с сосудистыми заболеваниями и нарушениями обменных процессов мозга.

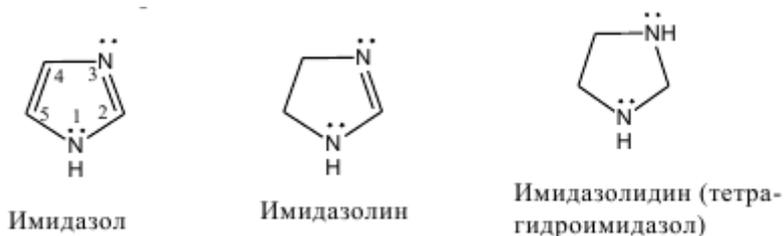
Препараты каптоприл и эналаприл – синтетические ингибиторы ангиотензинконвертирующего (АПК) фермента, обладающие антигипертензивным действием, были созданы в 80-е годы XX века. В основе химической структуры этих препаратов лежит аминокислота – пролин.

Каптоприл – первый синтетический серосодержащий ингибитор ангиотензинконвертирующего фермента. Эналаприл отличается от каптоприла более сложной химической структурой (содержит дополнительно аминокислоту аланин) и отсутствием меркаптогруппы. Он является «пролекарством», так как в организме гидролизует до каптоприла.

Производные имидазола и имидазолина

В основе этой группы лекарственных средств лежит пятичленный гетероцикл – имидазол, содержащий два атома азота в положениях 1 и 3 кольца и две сопряженных двойных связи.

Последние с 4-мя электронами и 1080 и неподеленной парой электронов атома азота в 1-м положении образуют единую 6-электронную ароматическую систему. Атом азота, находящийся в положении 3, обладает относительно свободной электронной парой и является нуклеофильным центром, обуславливая основные свойства имидазола и его производных.

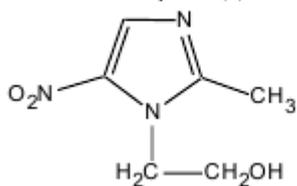


Для имидазола и его производных типичной является способность вступать в реакции электрофильного замещения: нитрование и сульфирование (в положение 4 и 5), галогенирование (в положение 2, 4 и 5).

Имидазол образует соли как с сильными минеральными кислотами (азотной, хлороводородной), так и с органическими кислотами. Вместе с тем он способен образовывать соли со щелочными и щелочноземельными металлами. Таким образом, имидазол обладает амфотерными свойствами, являясь более сильным основанием и одновременно более сильной кислотой, чем пиррол.

Производные имидазола

Metronidazole* Metronidazolium
Метронидазол

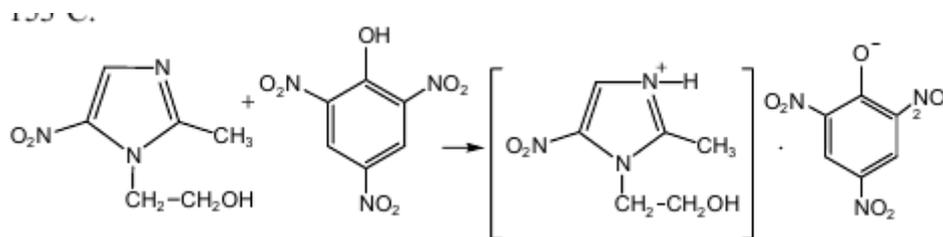


2-Метил-5-нитро-1Н-имидазол-1-этанол

Свойства. Белый или зеленовато-желтоватого (иногда кремового) цвета кристаллический порошок без запаха. Умеренно растворим в воде, мало – в спирте (в 200 ч.), хлороформе (в 250 ч.) и не растворим в эфире.

Чувствителен к свету!

Подлинность. 1. Реакции с общими осадительными реактивами на алкалоиды: раствор метронидазола (1,5%) в 0,1 М серной кислоте с раствором кислоты пикриновой (1%) образует пикрат с т. пл. 148- 153⁰С.



2. Реакция на NO₂ группу:

2.1. После восстановления цинковой пылью в хлороводородной кислоте, проводят диазотирование и смешивают с щелочным раствором β-нафтола, образуется азокраситель интенсивно-красного цвета.

2.2. При нагревании метронидазола с раствором натрия гидроксида появляется интенсивная красно-фиолетовая окраска, переходящая в желтую при добавлении кислоты хлороводородной и вновь возникающую при подщелачивании.

3. УФ-спектр 0,001% спиртового раствора препарата имеет один максимум поглощения при γ 312 нм (E = 512–548).

Количественное определение. 1. Метод неводного титрования в среде ледяной уксусной кислоты: титрант – 0,1 моль/л раствор хлорной кислоты, индикатор – кристаллический фиолетовый.

2. УФ-спектрофотометрия при длине волны 312 нм.

3. ФЭЖ, основанная на цветных реакциях.

Форма выпуска. Таблетки по 0,25 и 0,5 г, 0,5% раствор для инъекций, влагалищные свечи по 0,5 г.

Хранение. В сухом защищенном от света месте.

Применение. Используют при лечении урогенитального трихомоноза.

Как антибактериальное средство метронидазол применяют для лечения больных гнойной анаэробной раневой инфекцией, анаэробной инфекцией органов дыхания, мочевых путей, желудочно-кишечного тракта.

Производные индола

В основе всех препаратов, производных индола, лежит гетероцикл пиррол, конденсированный с бензолом – так называемый бензо[b]пиррол.

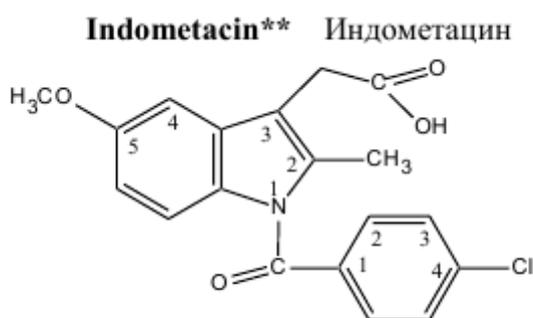
Алкалоиды, производные индола, способны легко окисляться различными окислителями, в том числе и кислородом воздуха.

Индол вступает в реакции электрофильного замещения в положение 3 индольного кольца, и только в том случае, если оно занято, реакции протекают в положение 2.

Индол, как и пиррол, обладает слабыми кислотными свойствами. При отсутствии заместителей у атома азота индол образует натриевые и калиевые соли с соответствующими едкими щелочами.

К группе индола относятся многие природные соединения: триптофан, серотонин и ряд алкалоидов растительного происхождения: физостигмин (из калабарских бобов), стрихнин (из рвотного ореха), резерпин (из раувольфии), эргометрин и эрготамин (из спорыньи).

Индольное кольцо содержится также в ряде синтетических препаратов (серотонина адипинат, индометацин) и в полусинтетическом препарате – кавинтон.



1-(4-Хлорбензоил)-5-метокси-2-метилиндол-3-уксусная кислота

Свойства. Белый кристаллический порошок с резко выраженными липофильными свойствами: не растворим в воде, растворим в этаноле, эфире и других органических растворителях, а также в едких щелочах (за счет наличия карбоксильной группы).

- Подлинность.** 1. Осадки с общими осадительными реактивами на алкалоиды.
2. Ковалентно-связанный хлор обнаруживают пробой Бейльштейна или после перевода галогена в ионогенное состояние нагреванием с концентрированным раствором натрия гидроксида открывают его реакцией с серебра нитратом в азотнокислой среде.
3. На карбоксамидную связь проводят гидроксамовую пробу (как в случае каптоприла).
4. Карбоксильную группу обнаруживают реакцией с солями тяжелых металлов.

Количественное определение. I. Метод неводного титрования: титрант - 0,1 моль/л раствор NaOH в среде диметилформаида (ДМФА).

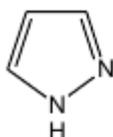
2. Спектрофотометрический метод при длине волны 318 нм. Форма выпуска. В капсулах и драже по 0,025 г и суппозиториях по 0,05 г.

Применение. Нестероидный противовоспалительный препарат, обладающий также анальгезирующим и жаропонижающим действиями (противоревматическое средство).

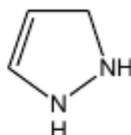
Производные пиразола

Из производных пятичленных гетероциклов с двумя гетероатомами азота большой интерес представляют производные пиразола. Пиразол в природе не встречается. Все соединения этого ряда получены синтетическим путем.

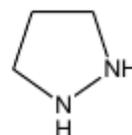
В медицинской практике нашли применение анальгезирующие средства, являющиеся производными пиразолина и пиразолидина.



Пиразол



Пиразолин



Пиразолидин

С химической точки зрения пиразол является крайне слабым (однокислотным) основанием. С сильными кислотами он образует соли, разлагающиеся под действием воды или при нагревании.

Водород у атома азота в положении 1 имеет кислый характер и способен замещаться на атомы металла. Пиразол имеет ароматический характер и способен вступать в реакции электрофильного замещения.

Двойные связи в пиразоле гидрируются частично или полностью с образованием в первом случае пиразолина, а во втором – пиразолидина.

К производным пиразолина относят: феназон (антипирин), метамизол-натрий (анальгин), к производным пиразолидина – фенилбутазон (бутадион).

Для препаратов, производных пиразолина, характерно наличие одной оксогруппы в положении 5, производные пиразолидина содержат в своей структуре две оксогруппы. Для препаратов обеих групп характерно наличие фенильного радикала в положении 1. У атома азота в положении 2 могут быть различные заместители (метильный или фенильный радикал).

Заместители у 4-ого углеродного атома в кольце обуславливают своеобразие химических свойств и фармакологического действия препаратов. У феназона в положении 4 имеется атом водорода, который под действием расположенной рядом оксогруппы обладает подвижностью и обуславливает реакции, свойственные только феназону. У остальных препаратов в положении '34 различные заместители, обуславливающие особенности их химического поведения.

Антипирин -Phenazonum

1-Фенил-2,3-диметилпиразолон-5

М. в. 188,23

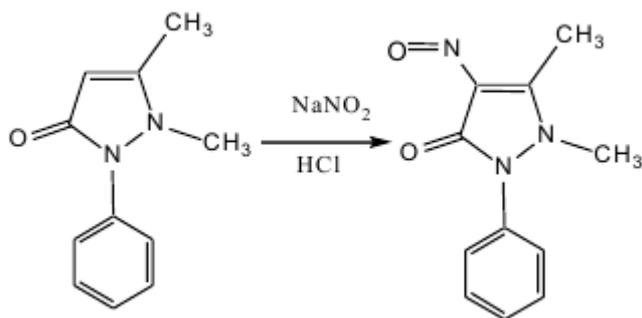
Описание. Бесцветные кристаллы или белый кристаллический порошок без запаха, слабо горького вкуса.

Растворимость. Очень легко растворим в воде, легко растворим в спирте, хлороформе, трудно растворим в эфире.

Подлинность. 2 мл раствора препарата (1 : 100) от прибавления капли раствора хлорида окисного железа окрашиваются в интенсивный красный цвет.



2 мл такого же раствора от прибавления 1 капли раствора нитрита натрия и 10 капель разведенной серной кислоты окрашиваются в изумрудно-зеленый цвет.



Температура плавления 110—113°.

Прозрачность, цветность и реакция раствора. Раствор 2 г препарата в 2 мл воды должен быть прозрачным, бесцветным и иметь нейтральную реакцию.

Хлориды. 10 мл раствора препарата (1:10) должны выдерживать испытание на хлориды (не более 0,002% в препарате).

Органические примеси. 0,1 г препарата растворяют в 2 мл концентрированной серной кислоты. Окраска полученного раствора не должна быть интенсивнее эталона № 5а.

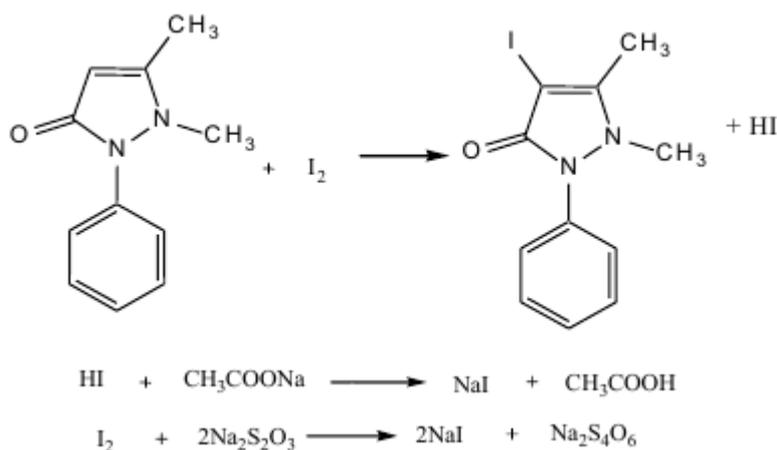
Сульфатная зола и тяжелые металлы. Сульфатная зола из 0,5 г препарата не должна превышать 0,1% и должна выдерживать испытание на тяжелые металлы (не более 0,001% в препарате).

Бензолсульфонат натрия. Раствор 1 г препарата в 10 мл дихлорэтана должен быть бесцветным и прозрачным.

Количественное определение. Около 0,25 г препарата (точная навеска) растворяют в 25 мл воды в колбе с притертой пробкой емкостью 250 мл, прибавляют 2 г ацетата натрия, 50 мл 0,1 н. раствора йода и 0,2 мл разведенной уксусной кислоты. Раствор сильно взбалтывают и через 5 минут добавляют 15 мл хлороформа. Полученный раствор перемешивают до полного растворения осадка и избыток йода оттитровывают 0,1 н. раствором тиосульфата натрия (индикатор — крахмал).

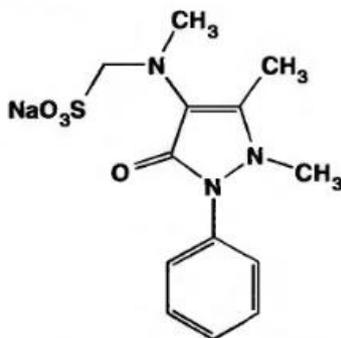
Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 н. раствора йода соответствует 0,009411 г $C_{11}H_{12}N_2O$, которого в препарате должно быть не менее 99,2%.



Хранение. В хорошо закупоренной таре, предохраняющей от действия света. Высшая разовая доза внутрь 1,0 г. Высшая суточная доза внутрь 3,0 г. Болеутоляющее, жаропонижающее, противовоспалительное средство.

Analginum - Анальгин



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

М. в. 351,35

Описание. Белый или белый с едва заметным желтоватым оттенком крупноигльчатый, кристаллический порошок без запаха, горьковатого вкуса. В присутствии влаги быстро разлагается. Водные растворы при стоянии желтеют.

Растворимость. Растворим в 1,5 ч. воды, 160 ч. 95% спирта, практически нерастворим в эфире, хлороформе и ацетоне.

Подлинность. 0,1 г препарата смачивают 2 каплями воды, прибавляют 5 мл 95% спирта и 0,5 мл разведенной соляной кислоты. После растворения препарата прибавляют 5 мл 0,1 н. раствора йодата калия; раствор окрашивается в малиновый цвет, при дальнейшем добавлении реактива окраска усиливается и выделяется бурый осадок.

0,2 г препарата нагревают с 2 мл разведенной соляной кислоты; сначала ощущается острый запах сернистого ангидрида, а затем формальдегида.

Препарат дает характерную реакцию Б на натрий (стр. 745).

Прозрачность раствора. 5% водный раствор должен быть прозрачным.

Кислотность или щелочность. 0,1 г препарата растворяют в 10 мл свежeproкипяченной и охлажденной воды. Полученный раствор должен давать зеленую окраску с раствором бромтимолового синего. Если появляется синяя окраска, то она должна исчезать от прибавления не более 0,05 мл 0,01 н. раствора соляной кислоты.

Аминоантипирин. 0,2 г препарата смачивают в пробирке 2—3 каплями воды, прибавляют 3 мл спирта, перемешивают до растворения и прибавляют последовательно при перемешивании по 1 капле раствора аммиака, раствора феррицианида калия и жидкого фенола. Смесь разводят 5 мл воды; раствор должен быть светло-зеленым и не должен приобретать оранжевый и розовый оттенок.

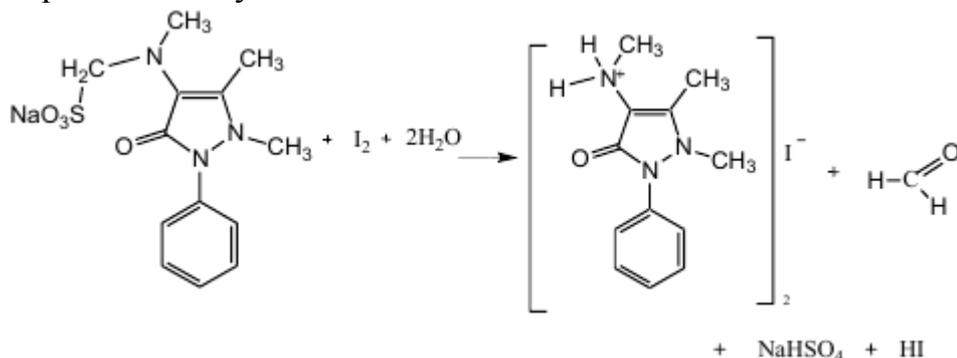
Потеря в весе при высушивании. Около 0,25 г препарата (точная навеска) сушат при 100—105° до постоянного веса. Потеря в весе не должна превышать 5,5%.

Тяжелые металлы. Сульфатная зола из 0,25 г препарата должна выдерживать испытание на тяжелые металлы (не более 0,002% в препарате).

Мышьяк. 0,5 г препарата должны выдерживать испытание на мышьяк (не более 0,0001 % в препарате).

Количественное определение. Около 0,2 г препарата (точная навеска) помещают в сухую колбу, прибавляют 20 мл спирта, 5 мл 0,01 н. раствора соляной кислоты, перемешивают до растворения и титруют 0,1 н. раствором йода до появления желтой окраски раствора, не исчезающей в течение 30 секунд.

1 мл 0,1 н. раствора йода соответствует 0,01667 г $C_{13}H_{16}N_3NaO_4S$, которого в пересчете на сухое вещество должно быть не менее 99,0%.



Хранение. В хорошо укупоренных банках оранжевого стекла, в защищенном от света месте.

Болеутоляющее, жаропонижающее, противовоспалительное средство

Контрольные вопросы и ситуационные задачи.

1. Какой из приведенных препаратов относится к группе пиразолов?

- А) Антипирин
- В) Дибазол
- С) Пирацетам
- Д) Метронидазол

2. Укажите препарат который имеет рациональное название 1-фенил-2,3-диметилпиразол-5-?

А) Антипирин

В) Аналгин

С) Дибазол

Д) Амидопирин

3. Какой из реактивов используется при определении подлинности антипирина?

А) раствор нитрита натрия

В) Раствор хлорамина

С) Раствор нитрата серебра

Д) Раствор йодата калия

4. Какой из препаратов пиразола образует темно- красное окрашивание с раствором окиси Железа?

А) Антипирин

В) Амидопирин

С) Аналгин

Д) Бутадион

5. Какой из препаратов пиразола образует зеленое окрашивание с нитритом натрия?

А) Антипирин

В) Аналгин

С) Бутадион

Д) Амидопирин

6. Какие препараты производные пиразола, включены в ГФХ? Напишите латинские названия, химические формулы.

7. Какова общая схема получения препаратов, производных пиразола?

8. Какими качественными реакциями устанавливают подлинность препаратов, производных пиразола?

9. С помощью, каких качественных реакций можно отличить друг от друга препараты производные пиразола? Напишите уравнения химических реакций.

10. Какие химические реакции лежат в основе йодометрического определения антипирина и анальгина?

11. При количественном определении амидопирина массой 0,2274 г получен результат, равный 99,4 %. Какой объем титранта (0,1 н. раствора хлорной кислоты) при этом затрачен?

12. При количественном определении антипирина 50 мл 0,1 н. раствора йода были оттитрованы 28,8 мл 0,1 н. раствора тиосульфата натрия. Каково содержание (%) антипирина, если для определения взята масса, равная 0,1974г?

13. На массу бутадиона 0,3028 г затрачено 10,1 мл 0,1 н. раствора гидроксида натрия. Каково содержание (%) бутадиона в препарате?

14. Какой объем титранта (0,1 н. раствора йода) должен быть израсходован на титрование анальгина массой 0,1963 г?

Производные ряда пиридина

Из шестичленных ароматических гетероциклов наиболее распространенным является пиридин. По свойствам он также относится к числу ароматических соединений, так как не подвергается в обычных условиях реакциям присоединения, а вступает в реакции электрофильного замещения (он нитруется, сульфuriруется, галогенируется, но медленнее, чем бензол).

Электрофильное замещение в пиридине происходит прежде всего в положениях 3 и 5, труднее в положении 4, и затем в положении 2 и 6.

Пиридин и ряд его производных (α -, β -, γ -пиколины, лутидины) содержатся в каменноугольной смоле, при фракционном разделении которой получают отдельные жидкие вещества; окисление их приводит к пиридинкарбоновым кислотам (никотиновой, изоникотиновой и др.).

Производные пиридин-3-карбоновой кислоты

Представителями этой группы являются кислота никотиновая, ее амид и диэтиламид (никетамид), пикамилон.

Никотиновая кислота и никотинамид были известны еще в XIX веке, но к витаминам они были отнесены только в 1935 г., после того как было выяснено, что они предохраняют человека от пеллагры.

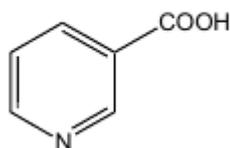
Отсюда никотиновая кислота и никотинамид получили название витамина PP (предотвращающий пеллагру). Эта болезнь проявляется в шершавости кожи и изъязвлении языка.

Собственно противопеллагрическим витамином является никотинамид, входящий в виде простетической группы в ферментные системы; никотиновую же кислоту нужно рассматривать как провитамин никотинамида, ибо

никотиновая кислота превращается в никотинамид в процессе обмена веществ и1074 в организме.

Наиболее богаты никотиновой кислотой дрожжи, пшеничные и рисовые отруби, грибы, печень. В настоящее время никотиновую кислоту и ее амид получают синтетически (окислением β-пиколина калия перманганатом или дихроматом или воздухом с катализатором V, при температуре 300-400°C и др.).

Acidum nicotinicum
Кислота никотиновая



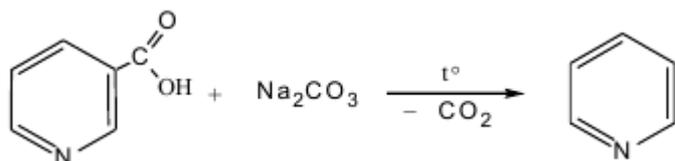
Пиридинкарбоновая –3-
кислота (Вит. PP)

М. в. 123,11

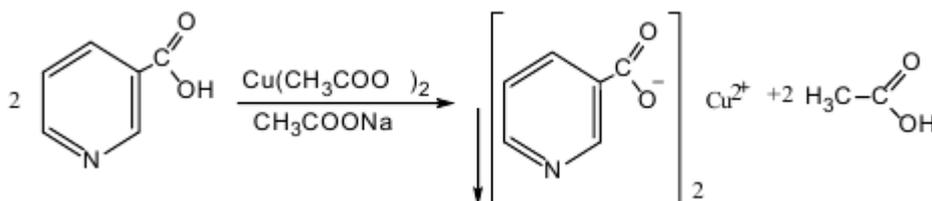
Описание. Белый кристаллический порошок без запаха, слабокислого вкуса.

Растворимость. Трудно растворим в воде и 95% спирте, растворим в горячей воде, очень мало растворим в эфире.

Подлинность. 0,1 г препарата нагревают с 0,1 г безводного карбоната натрия; развивается запах пиридина.



К 3 мл теплого раствора препарата (1 : 100) приливают 1 мл раствора сульфата меди; выпадает осадок синего цвета.



К 10 мл такого же раствора прибавляют 0,5 мл раствора сульфата меди и 2 мл раствора роданида аммония; появляется зеленое окрашивание.

Температура плавления 234—238°.

Прозрачность и цветность раствора. 0,2 г препарата растворяют при нагревании в 10 мл воды; раствор должен быть прозрачным и бесцветным.

Хлориды 0,25 г препарата растворяют в 25 мл воды. 10 мл этого раствора должны выдерживать испытание на хлориды (не более 0,02% в препарате).

Сульфаты. 10 мл того же раствора не должны давать реакцию на сульфаты.

Нитраты. К 0,01 г препарата прибавляют 2 мл раствора дифениламина; не должно появляться голубое окрашивание.

2,6-Пиридин-дикарбоновая кислота. 0,1 г препарата растворяют в 10 мл воды, прибавляют 0,5 мл свежеприготовленного 5% раствора сульфата закиси железа. Окраска раствора не должна быть интенсивнее эталона № 5а.

Потеря в весе при высушивании. Около 0,5 г препарата (точная навеска) сушат при 100—105° до постоянного веса. Потеря в весе не должна превышать 0,5%.

Сульфатная зола и тяжелые металлы. Сульфатная зола из 0,5 г препарата не должна превышать 0,1% и должна выдерживать испытание на тяжелые металлы (не более 0,001 % в препарате).

Количественное определение. Около 0,3 г препарата (точная навеска) помещают в коническую колбу емкостью 100 мл, растворяют в 25 мл свежeproкипяченной горячей воды и по охлаждению титруют 0,1 н. раствором едкого натра до не исчезающего в течение 1—2 минут розового окрашивания (индикатор — фенолфталеин).

1 мл 0,1 н. раствора едкого натра соответствует 0,01231 г **C₆H₆MO₂*** которой в препарате должно быть не менее 99,5% в пересчете на сухое вещество.

Хранение. В хорошо укупorenной таре, предохраняющей от действия света.

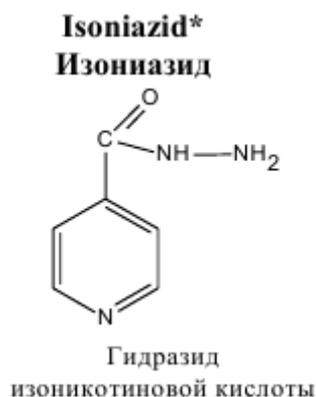
Витаминный препарат комплекса В; сосудорасширяющее и гипохолестеринемическое средство.

Производные пиридин-4-карбоновой кислоты

Представителями этой группы являются лекарственные средства изониазид, фтивазид и др., которые представляют собой гидразиды изоникотиновой кислоты и его производные – гидразоны, обладающие противотуберкулезным действием.

Синтез и исследования фармакологической активности гидразинов и гидразонов изоникотиновой кислоты были проведены в середине XX века во ВНИХФИ под руководством М.Н. Щукиной.

Были синтезированы около 100 различных соединений, из которых изониазид, фтивазид и метаазид проявили наибольшую противотуберкулезную активность.



Описание. Белый кристаллический порошок без запаха, горького вкуса.

Растворимость. Легко растворим в воде, трудно растворим в 95% спирте, очень мало растворим в хлороформе, практически нерастворим в эфире.

Подлинность. 0,1 г препарата растворяют в 5 мл воды и прибавляют 4—5 капель раствора сульфата меди; выделяется голубой осадок; при встряхивании раствор окрашивается также в голубой цвет. При нагревании раствор и осадок становятся светло-зеленого, а затем желто-зеленого цвета и выделяются пузырьки газа.

К нескольким кристаллам препарата прибавляют 0,05 г 2,4-динитрохлорбензола, 3 мл 95% спирта и кипятят 1-1,5 минуты. После охлаждения прибавляют 2 капли раствора едкого натра; появляется бурокрасное окрашивание, быстро переходящее в красновато-коричневое.

0,01 г препарата растворяют в 2 мл воды и прибавляют 1 мл аммиачного раствора нитрата серебра; появляется желтоватый осадок, который при нагревании на водяной бане темнеет и на стенках пробирки образуется серебряное зеркало.

Температура плавления 170—174°.

Прозрачность и цветность раствора. Раствор 0,5 г препарата в 10 мл свежeproкипяченной и охлажденной воды должен быть прозрачным и бесцветным.

Щелочность или кислотность. Тот же раствор после прибавления 5 капель раствора фенолфталеина должен быть бесцветным. Розовое окрашивание должно появиться от прибавления не более 0,1 мл 0,1 н. раствора едкого натра.

Хлориды. 0,5 г препарата растворяют в 25 мл воды. 10 мл этого раствора должны выдерживать испытание на хлориды (не более 0,01 % в препарате).

Сульфаты. 10 мл того же раствора должны выдерживать испытание на сульфаты (не более 0,05% в препарате).

Потеря в весе при высушивании. Около 0,5 г препарата (точная навеска) сушат при 100—105° до постоянного веса.

Потеря в весе не должна превышать 0,5%.

Сульфатная зола и тяжелые металлы. Сульфатная зола из 0,5 г препарата не должна превышать 0,1% и должна выдерживать испытание на тяжелые металлы (не более 0,001% в препарате).

Количественное определение. Около 0,1 г препарата (точная навеска) помещают в коническую колбу емкостью 500 мл с притертой пробкой,

растворяют в 100 мл воды, прибавляют 2 г гидрокарбоната натрия, 50 мл 0,1 н. раствора йода и оставляют на 30 минут при 38—40° в темном месте. После этого ставят на 10 минут в баню со льдом и затем прибавляют небольшими порциями 20 мл смеси 1 объема концентрированной соляной кислоты с 2 объемами воды (при охлаждении раствора). Избыток йода оттитровывают 0,1 н. раствором тиосульфата натрия (индикатор — крахмал).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 н. раствора йода соответствует 0,003428 г $C_6H_7N_3O$, которого в препарате должно быть не менее 98,0%.

Хранение. В хорошо закупоренных банках оранжевого стекла, в защищенном от света месте.

Противотуберкулезное средство.

Контрольные вопросы и ситуационные задачи.

1. Какие препараты, производные изоникотиновой кислоты, применяют в медицинской практике в качестве противотуберкулезных средств? Напишите латинские названия, химические формулы.
2. Каковы физические и химические свойства производных изониазида, фтивазида?
3. Какими качественными реакциями можно доказать подлинность указанных препаратов? Какие из них являются избирательными? Напишите уравнения реакций.
4. Каковы особенности йодометрического определения изониазида по ГФ Х? Напишите уравнения происходящих при этом химических реакций.
5. В чем сущность метода неводного титрования при количественном определении фтивазида? Напишите уравнения химических реакций.
6. Каковы условия спектрофотометрического определения препаратов изоникотиновой кислоты?
7. По ГФ Х 10 мл раствора изониазида (1:50) должны выдерживать испытание на хлориды. Хлоридов в препарате не должно быть более 0,01%. Приведите соответствующие расчеты для подтверждения указанного предела примеси хлоридов.
8. При количественном определении изониазида (масса 0,1023 г) 50 мл 0,1 н. раствора йода были оттитрованы 20,2 мл 0,1 н. раствором тиосульфата натрия. Каково содержание (%) изониазида в препарате?
9. На массу фтивазида 0,3017 г затрачено 11,1 мл 0,1 н. раствора хлорной кислоты. Каково содержание (%) фтивазида в препарате?
10. При конденсации какой структуры образуется бициклическое хинолиновое ядро?
 - А) пиридин и бензол
 - В) Пиперидин и бензол
 - С) Пиридин и пиримидин
 - Д) Пиридин и пиперидин
11. Укажите препарат производных пиридинметанола?

А) пиридоксин гидрохлорид

В) изониазид

С) никодин

Д) Коамидниаламид

12. Какой из указанных препаратов является производным группы пиридин-3-карбона?

А) Никодин

В) Изониазид

С) фтивазид ниаламид

13. Какое свойство имеет диэтиламид никотиновой кислоты?

А) Стимулятор ЦНС

В) Используется при анемии

С) Ноотропный препарат

Д) Имеет витаминные свойства

14. Какой из приведенных препаратов образует аммиак с помощью щелоча?

А) Никотинамид

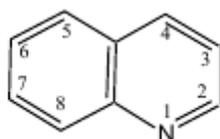
В) Никотин кислота

С) Диэтиламид никотиновой кислоты

Д) Изониазид

Производные хинолина

Хинолин – конденсированная система бензола с пиридином, поэтому его можно назвать бензо[b]пиридин.

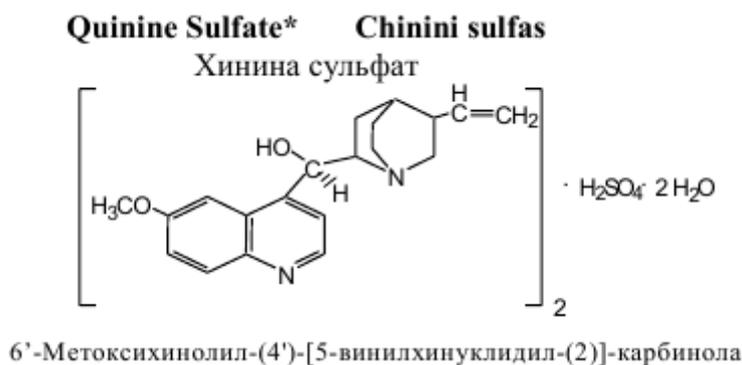


Он является более слабым основанием, чем пиридин, но может образовывать соли с сильными кислотами.

В хинолине электронная плотность смещается в сторону бензольного кольца, поэтому реакции электрофильного замещения происходят преимущественно в бензольном цикле, в основном в положениях 5 и 8, и гораздо легче, чем в пиридине. Реакции нуклеофильного замещения обычно протекают в пиридиновом кольце хинолина, причём более энергично, чем в самом пиридине, в положениях 2 и 4.

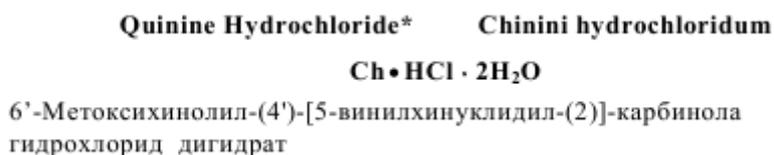
Важнейшим природным источником получения алкалоидов, производных хинолина, является хинная корка различных видов хинного дерева, произрастающих в Южной Америке.

Среди природных производных хинолина были обнаружены алкалоиды хинин и цинхонин, обладающие жаропонижающим и противомаларийным действиями, хинидин – антиаритмическим действием.



Свойства. Бесцветные блестящие шелковистые игольчатые кристаллы или белый мелкокристаллический порошок без запаха, очень горького вкуса. Под действием света постепенно желтеют.

Удельное вращение -240^0 (3% , 0,1 моль/л раствор HCl). Мало растворим в воде, растворим в этаноле и очень мало растворим в хлороформе.



Свойства. Бесцветные кристаллы или белый кристаллический порошок без запаха, очень горького вкуса. Под действием света постепенно желтеют.

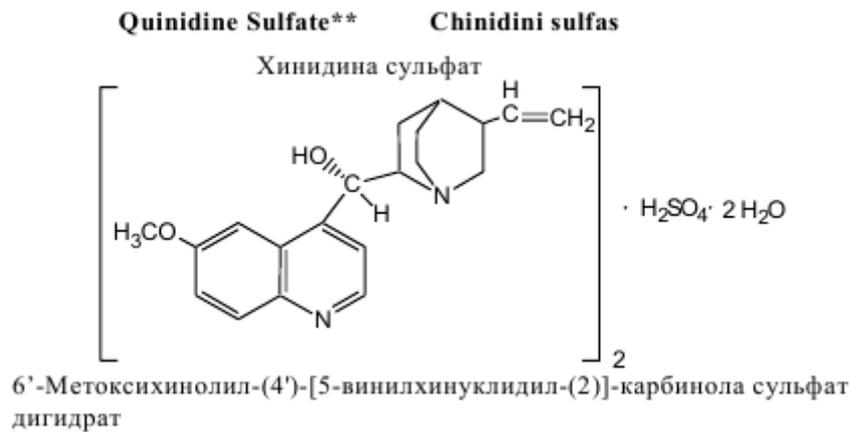
Удельное вращение -225^0 (3% , 0,1 моль/л раствор HCl).

Очень легко растворим в воде, легко растворим в этаноле и умеренно растворим в хлороформе.

Описание. Бесцветные блестящие шелковистые иголочки или белый мелкокристаллический порошок без запаха, очень горького вкуса. Под

действием света постепенно желтеют. Выветривается. Удельное вращение: -245⁰ (3% , 0,1 моль/л раствор HCl).

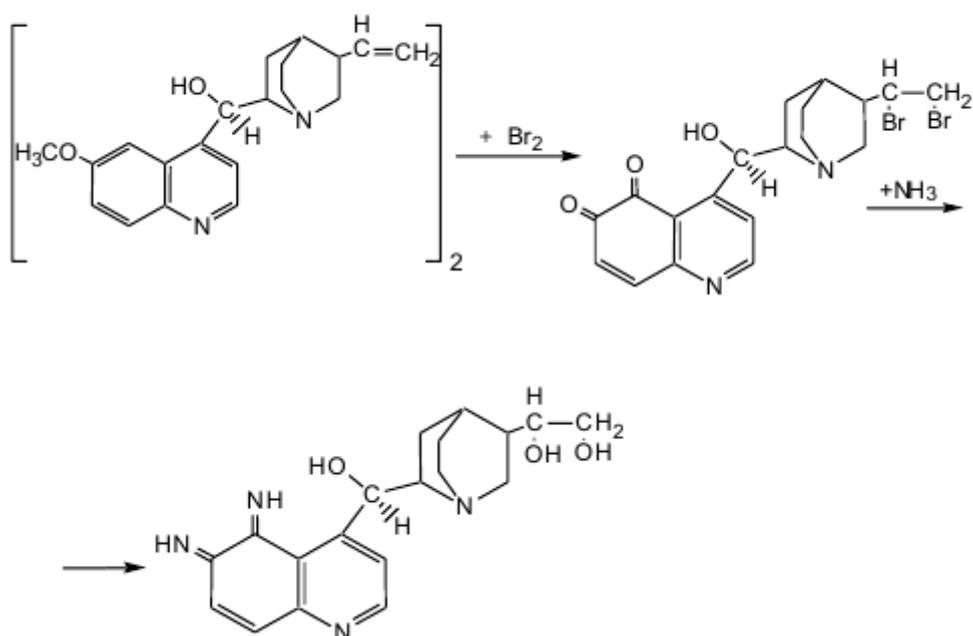
Растворимость. Растворим в воде, этаноле и хлороформе.



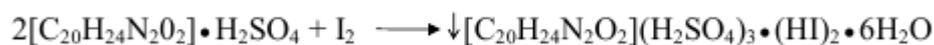
Свойства. Бесцветные блестящие шелковистые игольчатые кристаллы или белый мелкокристаллический порошок без запаха. Удельное вращение +275⁰ - +290⁰ (2% , 0,1 моль/л раствор HCl).

Умеренно растворим в воде, растворим в этаноле и хлороформе.

Подлинность. 1. Таллейохинная реакция. При прибавлении к водному раствору соли хинина или хинидина бромной воды и раствора аммиака появляется зелёное окрашивание, переходящее в хлороформ:



2. Образование герепатита. При прибавлении к горячему этанольному раствору соли хинина или хинидина, подкисленному разведённой серной кислотой этанольного раствора иода, при охлаждении образуются блестящие зелёные кристаллы.



3. С реактивом Драгендорфа выпадает осадок йод-висмутат хинина ярко оранжевого цвета.



4. Подкисленные серной кислотой, растворы солей хинина и хинидина в УФ-свете обнаруживают голубую флюоресценцию.

5. Хинидин можно отличить от хинина следующими реакциями:

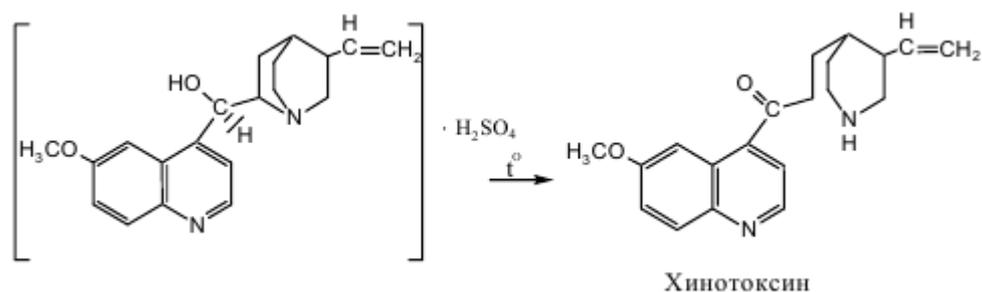
а) при прибавлении к раствору хинина и хинидина сульфата нескольких капель 5% раствора свинца ацетата основного и капли 25% раствора аммиака в УФ-свете наблюдается жёлтая флуоресценция хинина сульфата, а у хинидина сульфата – сиренево- фиолетового цвета.

б) при нанесении этанольного раствора вещества, подкисленного разведённой кислотой серной, на фильтровальную бумагу и обработке парами йода, хинин даёт серовато-синее пятно с тёмно-жёлтым ободком, хинидин – тёмно-жёлтое пятно.

в) методом u1090 тонкослойной хроматографии. Хинина дигидрохлорид отличают от хинина гидрохлорида по кислой реакции среды на лакмус, последний имеет нейтральную реакцию.

Чистота. 1. Предельное содержание других алкалоидов хинной коры определяют прибавлением раствора аммиака к насыщенному раствору соли хинина и хинидина; при осторожном взбалтывании раствор должен оставаться прозрачным.

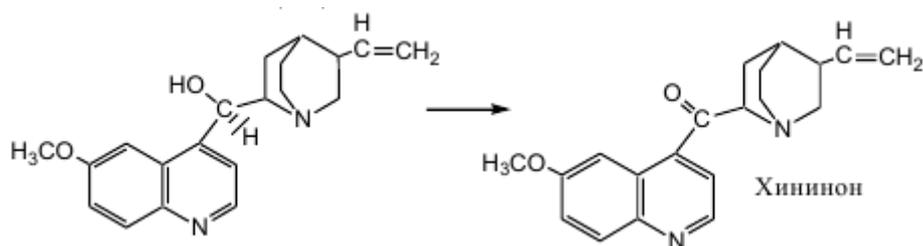
Хинина сульфат нельзя стерилизовать нагреванием, так как соль кислородсодержащей кислоты при нагревании легко изомеризуется в хинотоксин – высокотоксичное вещество:



Количественное определение.

1. Гравиметрический метод, основанный на осаждении оснований раствором натрия гидроксида.
2. Кислотно-основное титрование кислотой хлорной в среде хлороформа и уксусного ангидрида.
3. Метод нейтрализации в этанольно-хлороформенной среде. Титрант – 0,1 моль/л раствор натрия гидроксида, индикатор – фенолфталеин.

Хранение. Под влиянием УФ-света и кислорода воздуха хинин и хинидин окисляются до хининона, поэтому их хранят в банках из тёмного стекла в защищённом от света месте.



Применение. Хинин является левовращающим изомером и оказывает губительное действие на эритроцитарные шизонты, поэтому его применяют при различных формах малярии, особенно при тропической малярии.

Контрольные вопросы и ситуационные задачи.

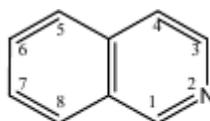
1. Какой из указанных препаратов относится к группе 8-оксихинолина?
 - А) нитроксолин /5-нок
 - В) Хинин гидрохлорид
 - С) Хингамин
 - Д) Трихомонацид
2. Каким способом можно обнаружить неизвестный препарат относящийся к группе хинина?

- А) реакция таллейохинина (образование зеленой окраски)
 В) К кислотному остатку препарата-реакция на анионы
 С) По растворимости в воде
 Д) По растворимости в хлороформе
3. Как отличить друг от друга фармакопейные препараты хинина исходя из их растворимости в воде?
 4. Чем объяснить различие потери массы при высушивании у хинина гидрохлорида и хинина сульфата?
 5. Можно ли считать специфичной для препаратов хинина таллейохинную реакцию? Напишите уравнение этой реакции.
 6. Какими химическими и физико-химическими методами, кроме фармакопейного, можно количественно определить препараты хинина?
 7. С помощью каких химических и физико-химических методов можно отличить хинина сульфат, хинина гидрохлорид, хинина дигидрохлорид? Напишите уравнения химических реакций. На каких свойствах солей хинина основаны физико-химические методы анализа?
 8. Около 0,2 г хинина сульфата, растворенные в 10 мл воды, подкисленной несколькими каплями азотной кислоты, должны выдерживать испытание на примеси хлоридов (не более 0,01% в препарате). Подтвердите указанные данные расчетами.
 9. Навеска хинина гидрохлорида массой 0,5064 г была количественно определена по ГФ Х и получен остаток массой 0,4508 г. Сделайте вывод о соответствии препарата требованиям ГФ Х ($K=1,112$).
 10. Какие соли хинина флуоресцируют? Какие приборы рекомендуются ГФ Х для наблюдения флуоресценции? Можно ли использовать это свойство для количественного определения?

Производные изохинолина

Изохинолин – это изомер хинолина по положению атома азота в гетероциклическом кольце.

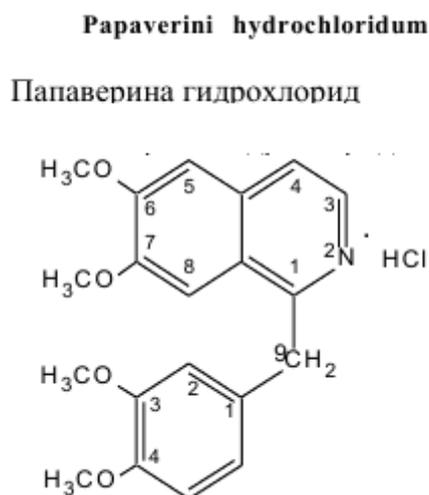
Нумерация в кольце следующая:



Изохинолин

В изохинолине электронная плотность смещается в сторону бензольного кольца в меньшей степени, нежели у хинолина, поэтому изохинолин является более сильным основанием, чем хинолин, и все реакции электрофильного замещения, протекают в положения 5 и 8 бензольного кольца, а реакции нуклеофильного замещения – в положение 1.

Широкое применение в медицинской практике получили лекарственные средства, производные 1-бензилизохинолина, - папаверина и дротаверина гидрохлориды.



Описание. Белый кристаллический порошок без запаха, слегка горьковатого вкуса.

Растворимость. Медленно растворим в 40 ч воды, мало растворим в 95% спирте, растворим в хлороформе, практически не растворим в эфире.

Подлинность. а) 0,05 г препарата помещают в фарфоровую чашу смачивают 2 к. конц. азотной кислоты появляется желтое окрашивание, которое при нагревании на водяной бане переходит в оранжевое.

б) К 0,1 г препарата прибавляют 1 мл конц. серной кислоты и нагревают – появляется фиолетовое окрашивание.

в) 0,2 г препарата растворяют в 10 мл воды при нагревании оставляют до получения кристаллов основания папаверина которые отфильтровывают, промывают водой сушат при 60⁰С в течении 1,5 часа и определяют температуру плавления, которая должна быть 145-147 ⁰С. Фильтрат дает характерную реакцию на хлориды (ГФ Х, стр.747)

Кислотность. рН 2% раствора 3,0-4,5 (потенциометрически, универс. индикатор)

Органические примеси. 0,05 г препарата растворяют в 5 мл конц.серной кислоты предварительно охлажденной в ледяной воде. Окраска полученного раствора не должна превышать окраску 2 мл эталонного раствора Б, разбавленного водой до 5 мл. Сравнение проводят не позднее чем через 3 мин. После растворения препарата.

Сульфатная зола. Из 0,5 г препарата не должна превышать 0,1%.

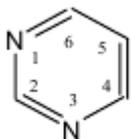
Количественное определение. Около 0,2 г препарата (т.н) растворяют в 15 мл свежепрокипяченной и охлажденной воде, прибавляют 2 мл нейтрализованного по фенолфталеину спирта и титруют 0,1 М раствором едкого натра. 1 мл 0,1М раствора едкого натра соот-т 0,03759 г папаверина гидрохлорида, которого в препарате должно быть не менее 99,0%

Контрольные вопросы и ситуационные задачи.

1. Какой из приведенных ниже препаратов относится к производным бензилизохинолина ?
 - А) папаверина гидрохлорид
 - В) морфин
 - С) кодеин
 - Д) этилморфин
2. Какой из приведенных ниже препаратов относится к производным бензилизохинолина ?
 - А) дротаверина гидрохлорид
 - В) морфин
 - С) промедол
 - Д) этилморфин
3. Какой из приведенных ниже препаратов относится к производным фенантренизохинолина?
 - А) морфина гидрохлорид
 - В) промедол
 - С) глауцина гидрохлорид
 - Д) папаверина гидрохлорид
4. Какой из приведенных ниже препаратов относится к производным фенантренизохинолина ?
 - А) кодеин
 - В) промедол
 - С) папаверина гидрохлорид
 - Д) глауцина гидрохлорид

5. Какой из приведенных ниже препаратов с конц. азотной кислотой дает желтое окрашивание, переходящее при нагревании в оранжевое?
- А) папаверина гидрохлорид
 В) морфина гидрохлорид
 С) кодеин
 Д) промедол
6. Какой из приведенных ниже препаратов с конц. серной кислотой при нагревании образует фиолетовое окрашивание
- А) папаверина гидрохлорид
 В) морфина гидрохлорид
 С) кодеина фосфат
 Д) этилморфина гидрохлорид
7. Какой из приведенных ниже препаратов при нагревании с конц. серной кислотой дает желтое окрашивание ?
- А) дротаверина гидрохлорид
 В) морфина гидрохлорид
 С) кодеин
 Д) папаверин гидрохлорид
8. Какая функциональная группа отвечает за спазмолитическое действие папаверина гидрохлорида?
- А) внесение двойной связи в бензилный радикал
 В) этоксигруппа
 С) внесение двойной связи в бензилный радикал или этоксигруппа
 Д) метоксигруппа
9. Какая функциональная группа отвечает за спазмолитическое действие дротаверина гидрохлорида?
- А) этоксигруппа и изохинолиновое ядро
 В) метоксигруппа
 С) внесение двойной связи в бензильный радикал
 Д) изохинолиновое ядро

Производные пиримидина

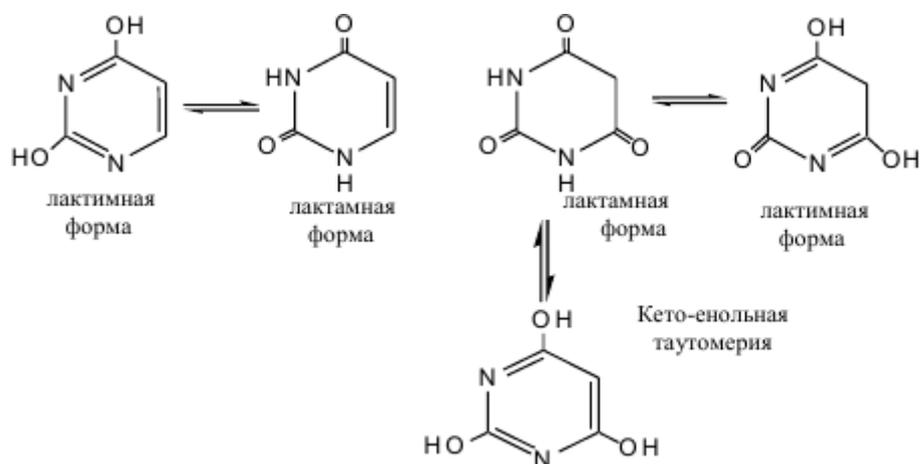


Пиримидин – шестичленный гетероцикл, содержащий четыре атома углерода и два атома азота в положениях 1 и 3. Все атомы кольца находятся в состоянии sp^2 -гибридизации, что обуславливает плоское строение пиримидинового кольца, которое в сочетании с сопряженной

кольцевой системой из 6 π -электронов обеспечивает его высокую ароматичность.

Распределение электронной плотности в пиримидине неравномерно. Введение второго атома азота в шестичленное кольцо приводит к снижению основности гетероцикла: рКа пиридина равно 5,2, а рКа пиримидина – 1,3.

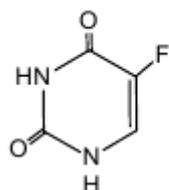
Гидроксипиримидины склонны к таутомерным превращениям. Дигидроксипроизводные пиримидина в свободном состоянии находятся в оксоформе, но с повышением числа гидроксигрупп кислотность соединений повышается (например, барбитуровая кислота- 2,4,6-тригидроксипиримидин – более сильная кислота, чем уксусная).



Из синтетических производных пиримидина в качестве лекарственных веществ наиболее широко применяют производные барбитуровой кислоты (пиримидин-2,4,6-триона) и урацила (пиримидин-2,4-диона):

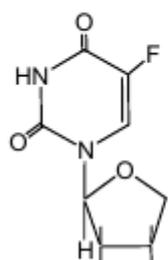
Производные пиримидин-2,4-диона (урацила)

Fluorouracil** Phthoruracilum Фторурацил



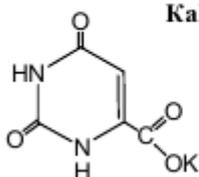
2,4-Диоксо-5-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-
пиримидин-2,4-дион
5-Фторурацил

Tegafur Phthorafurum** Фторафур



N-(2-Фуранидил)-5-фторурацил

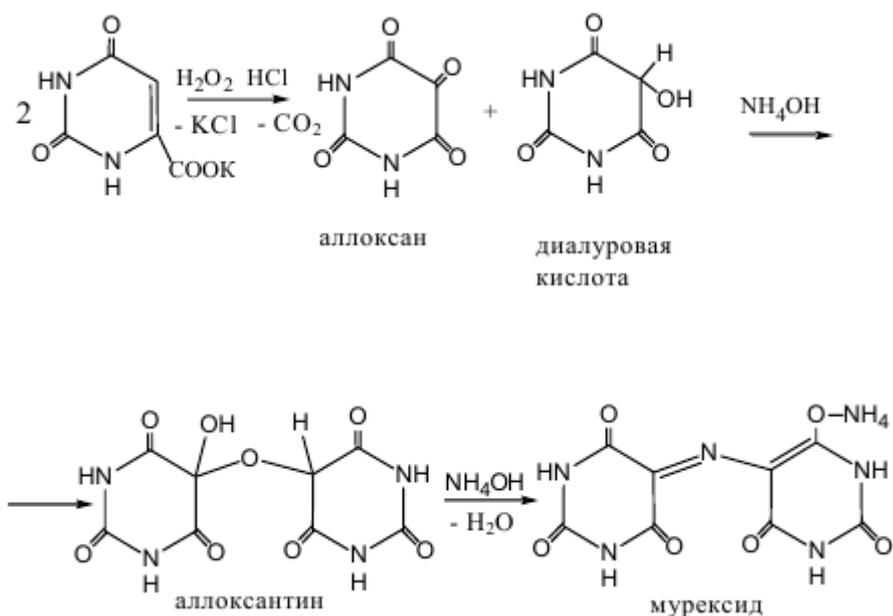
Kalii orotas Калия оротат



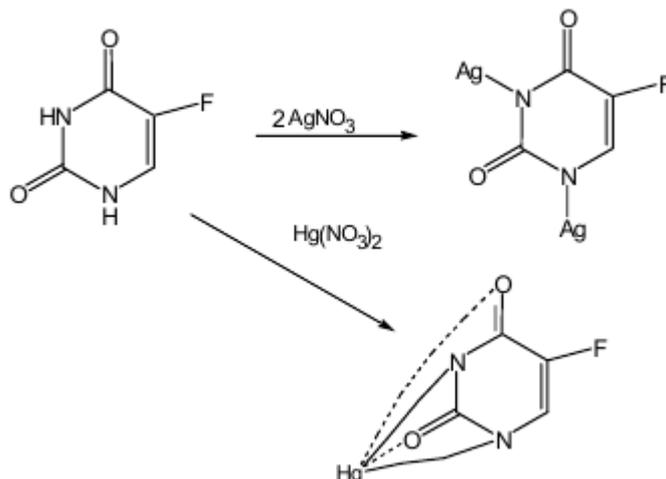
Калиевая соль урацил-4-карбоновой кислоты

Описание. Белые или с желтоватым (фторурацил) оттенком кристаллические порошки без запаха. Мало или очень мало растворимы в воде и этаноле, умеренно или легко растворимы в растворах едких щелочей, мало растворимы в 0,1 моль/л растворе кислоты хлороводородной. Калия оротат очень мало растворим в воде, легко растворим в растворах едких щелочей. Все они не растворимы в эфире и хлороформе.

Подлинность. 1. Мурексидная проба на урацил. При нагревании препаратов с водорода пероксидом в кислоте хлороводородной и последующем прибавлении раствора аммиака появляется красно-фиолетовое окрашивание.



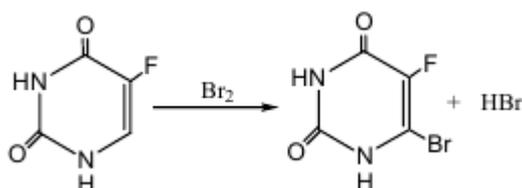
2. С солями и1089 серебра и ртути нитрата препараты образуют осадки белого цвета.



Эту реакцию используют также для количественного определения.

3. С раствором кобальта нитрата в присутствии аммиака препараты образуют осадки или растворы от розового до розово- фиолетового цвета.

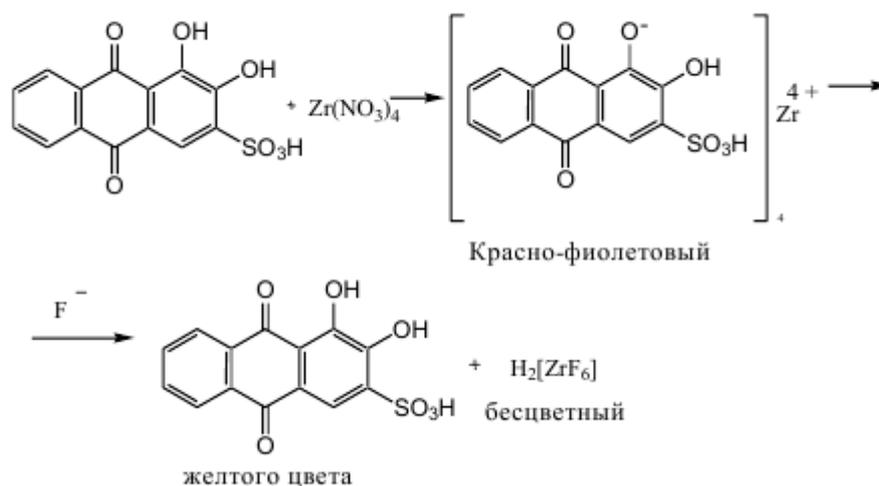
4. Реакция электрофильного замещения (фторурацил) – обесцвечивание бромной воды.



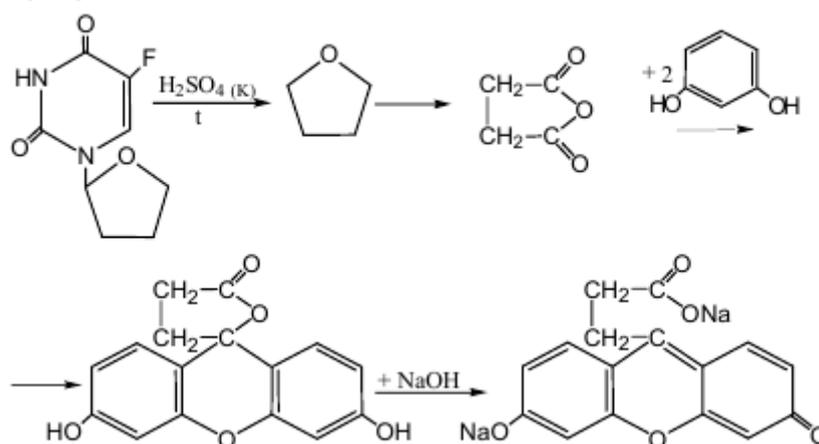
5. При нагревании с растворами едких щелочей выделяется аммиак, открываемый по запаху и по посинению красной лакмусовой бумажки или образованию индофенола, после добавления фенола и гипохлорита натрия.

6. ИК-спектры анализируемых веществ должны иметь полное совпадение полос поглощения с полосами поглощения стандартных образцов.

7. В УФ-спектрах. 0,001 или 0,002% растворов (в 0,1 моль/л растворе NaOH) имеются максимумы поглощения при следующих длинах волн: 270 нм (фторафур), 280 нм (фторурацил); 285 нм (калия оротат), в 0,1 моль/л растворе хлороводородной кислоты фторурацил имеет максимум поглощения при длине волны 265 нм.



10. При нагревании фторафура с кислотой серной концентрированной происходит отщепление тетрагидрофурана, окисляющегося до янтарного ангидрида, который при нагревании с резорцином и последующем подщелачивании приобретает зеленую флуоресценцию.



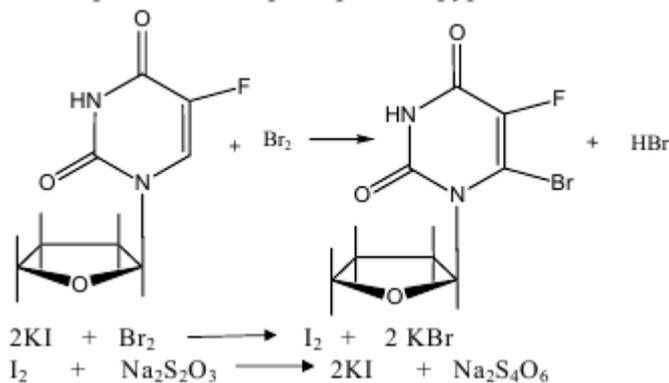
Чистота. 1. Чистоту фторурацила и тегафура определяют методом ТСХ на пластинках «Силуфол». Фторурацил не должен содержать примесей промежуточных продуктов синтеза: метилтиофторурацила и тиофторурацила, а тегафур должен быть свободным от 5-фторурацила и других посторонних примесей.

2. Методом ВЭЖХ во фторурациле обнаруживают примесь урацила (не более 0,16%).

Количественное определение.

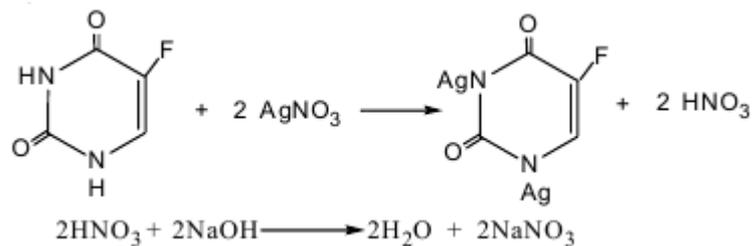
1. Бромато-йодиметрический метод. К раствору препарата прибавляют бромат-бромидную смесь, а избыток брома определяют йодиметрически.

Химизм приведен на примере тегафура:



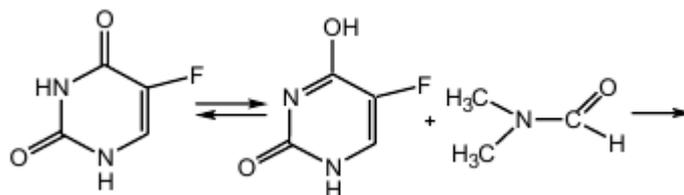
2. Метод косвенной нейтрализации.

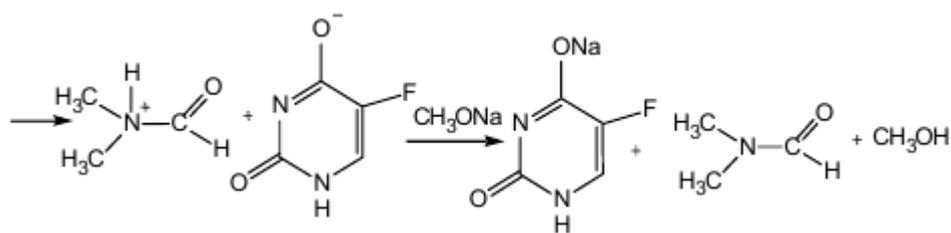
К раствору препарата прибавляют избыток 0,1 моль/л раствора серебра нитрата; образуется двусеребряная соль, и выделяется эквивалентное количество азотной кислоты, которую оттитровывают 0,1 моль/л раствором натрия гидроксида (индикатор – феноловый красный).



3. Метод кислотно-основного титрования в среде диметилформаида: титрант 0,1 моль/л раствор натрия метилата, индикатор – тимоловый синий.

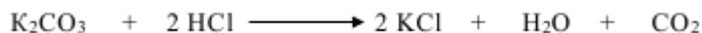
В случае фторурацила при титровании имеют место следующие реакции:





4. Количественное определение калия оротата проводят после предварительного прокаливания точной навески в платиновом тигле при температуре 600°C до получения белого осадка калия карбоната, который растворяют в воде и титруют 0,1 моль/л раствором кислоты хлористоводородной (индикатор метиловый оранжевый).

5. УФ-спектрофотометрия при длинах волн максимума поглощения препаратов.



Хранение. В банках темного стекла, в защищенном от света месте, так как на свету под влиянием УФ-лучей они легко окисляются, при этом становятся более токсичными.

Фторурацил и фторафур хранят по списку А. Форма выпуска. Фторурацил и фторафур выпускают в ампулах в виде 5% и 4% растворов соответственно.

Применение. Калия оротат обладает анаболическим действием, его применяют при нарушениях белкового обмена, при заболеваниях печени.

Фторурацил и фторафур оказывают цитостатическое (противоопухолевое) действие, применяют при злокачественных опухолях желудка и других отделов желудочно-кишечного тракта.

Контрольные вопросы и ситуационные задачи.

1. Укажите вещество из которой синтезируется 5-нитрофуран?

- А) Пиразол
- В) Нитрофуран
- С) Фурфурол
- Д) Пиррол

2. При определении чистоты какого из указанных препаратов определяется наличие семикарбазида?

- А) Фурациллин
 - В) Фурадонин
 - С) Фурагин
 - Д) Фуразолидон
3. Какой цвет образует фурациллин с раствором гидроксида натрия?
- А) оранжево-красный
 - В) Темно-красный
 - С) Серый
 - Д) Голубой
4. К какой группе бензолсульфаниамидов относится стрептоцид?
- А) амиды сульфаниловой кислоты
 - В) Производные бензолсульфоновой кислоты
 - С) Производные сульфанилмочевины
 - Д) Амиды хлорбензолсульфоновой кислоты
5. Из приведенных сульфаниламидов к какому препарату относится рациональное название «п-аминобензолсульфанилацетамид-натрий»?
- А) сульфацил-натрий
 - В) стрептоцид
 - С) норсульфазол
 - Д) сульфодиметоксин
6. Какой из приведенных препаратов сульфаниламида дает реакции образования азокраски?
- А) Норсульфазол
 - В) Стрептоцид
 - С) Фталазол
 - Д) Салазопиридазин
7. Какая функциональная группа отвечает за спазмолитическое действие папаверина гидрохлорида?
- А) внесение двойной связи в бензилный радикал
 - В) этоксигруппа
 - С) внесение двойной связи в бензилный радикал или этоксигруппа
 - Д) метоксигруппа
8. Какая функциональная группа отвечает за спазмолитическое действие дротаверина гидрохлорида?
- А) этоксигруппа и изохинолиновое ядро
 - В) метоксигруппа
 - С) внесение двойной связи в бензильный радикал
 - Д) изохинолиновое ядро

Производные пиридино-тиазола

Основу химической структуры тиамин составляют два гетероцикла – пиридин и тиазол:



Они связаны между собой в молекуле метиленовой группой, поэтому тиамин относят к пиридино-тиазоловым витаминам.

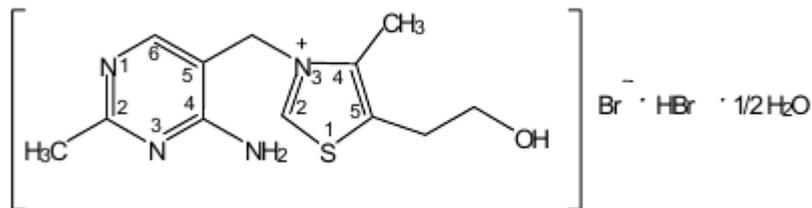
Тиамин был выделен в 1912 г. Казимиром Функом.

Тиамин содержится в дрожжах, в зародышах и в оболочках семян злаковых культур (пшеницы, овса, гречихи, кукурузы), а также в орехах, арахисе. Эти продукты могут служить источниками получения тиамин. Однако процесс извлечения сложен, а выход очень мал. Так, из 1 тонны дрожжей можно получить только 0,25 г тиамин, поэтому его получают синтетическим путем.

В медицинской практике применяют тиамин в виде солей: тиамин бромид и тиамин хлорид.

Тиамин бромид

Thiamine Bromide Thiamini
bromidum** Тиамин бромид



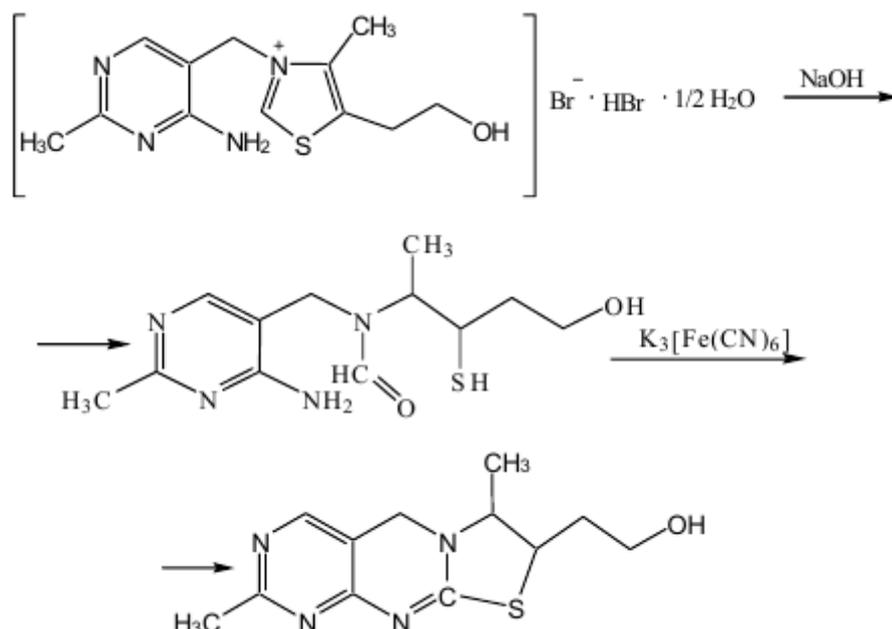
3-[4-Амино-2-метил-5-(пиридинил)метил]-5-(2-гидроксиэтил)-
4-метил тиазолий бромида гидробромид полугидрат

Описание: Белый или слегка желтоватым оттенком порошок со слабым характерным блеском.

Растворимость: Легко растворим в воде и метиловом спирте, трудно растворим в этиловом спирте, практически нерастворим в эфире.

Подлинность: 0,05 г. препарата растворяют в 25 мл воды. К 5 мл раствора приливают 1 мл раствора феррицианида калия, 1 мл раствора едкого натра, 5

мл бутилового или изоамилового спирта, хорошо встряхивают и дают отстояться. В верхнем слое возникает наблюдаемая в ультрафиолетовом свете синяя флюоресценция, исчезающая при подкислении и вновь возникающая при подщелачивании раствора.



5 мл того же раствора дают характерные реакции на бромиды.

Прозрачность и цветность раствора. Раствор 0,6 г препарата в 10 мл воды должен быть бесцветными по мутности не должен превышать эталон № 4.

Кислотность. pH 2,7 – 3,4/ 6 водный раствор, потенциметрически.

Сульфаты. 10 мл раствора препарата 1:50 должны выдерживать испытание не более 0,05% в препарате.

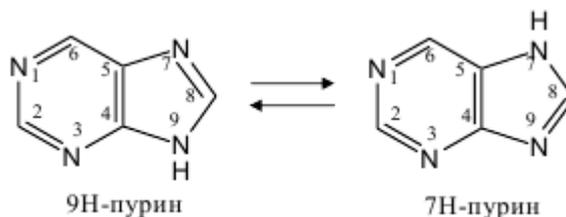
Количественное определение.

Около 0,05 г препарата (т.н.) растворяют в 100 мл воды, прибавляют 4 мл конц. соляной кислоты, быстро нагревают до кипения, к кипящему раствору приливают по каплям 4 мл 10% раствора кремневольфрамовой кислоты и кипятят 4-5 минут. Образовавшийся осадок отфильтровывают при разрежении на предварительно высушенный до постоянного веса стеклянный фильтр № 4 диаметром 2-4 см. Осадок промывают на фильтре 50 мл горячей разбавленной (1:20) соляной кислоты, 10 мл воды и ацетоном дважды по 5 мл. Фильтр с осадком высушивают до постоянного веса при 100-105°, охлаждают в эксикаторе над пятиокисью фосфора и взвешивают. Вес осадка умноженный на 0,25 соответствует количеству тиамин бромид, которого в препарате должно быть не менее 98,9%.

Производные пурина

Пури́н — это конденсированная бициклическая система, состоящая из пиримидина и имидазола, названная так Э. Фишером в 1884 г.

Для пурина характерны две таутомерные формы



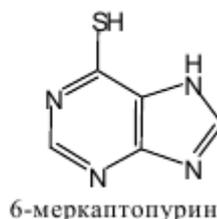
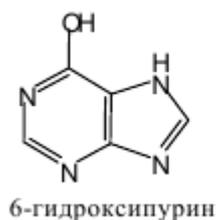
Пури́н имеет плоское строение, а заместители в пуриновой системе выходят за пределы плоскости.

Пури́н представляет собой растворимое в воде амфотерное соединение: с одной стороны, слабое основание ($pK_a = 2,4$) и образует соли с кислотами, а, с другой стороны, благодаря наличию NH группы является слабой кислотой ($pK_a = 8,9$) и образует соли с металлами.

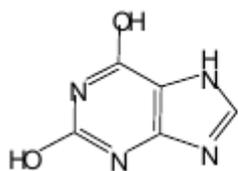
Соединения этой группы имеют большое биологическое значение. Они содержатся в растениях и тканях животных в свободном виде, а также в виде гликозидов (нуклеозидов), фосфорилированных нуклеозидов (нуклеотидов) и нуклеиновых кислот.

Классификация лекарственных средств, производных пурина

1. Производные гипоксантина (6-гидроксипурина) и тиогипоксантина (6-меркаптопурина): рибоксин, меркаптопурин, азатиоприн.

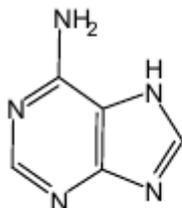


2. Производные ксантина (2,6-дигидроксипурина): кофеин, теобромин, теофиллин, их соли (кофеин-бензоат натрия, эуфиллин, ксантинола никотинат), пентоксифиллин,



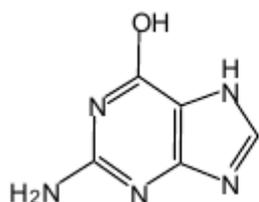
2,6-дигидроксипурин

3. Производные аденина (6-аминопурина): АТФ, фопурин.



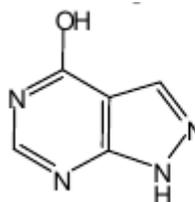
6-аминопурин

4. Производные гуанина (2-амино-6-гидроксипурина): ацикловир, ганцикловир.



2-амино-6-гидроксипурин

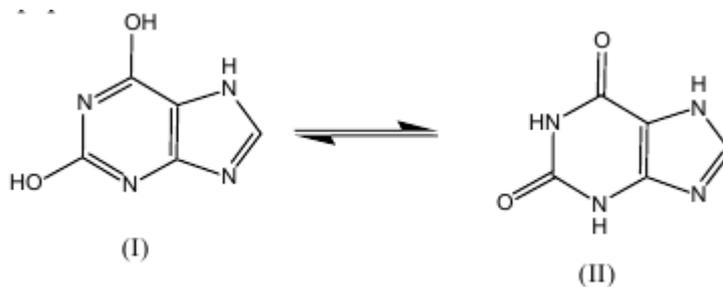
5. Производные пирозолопиримидина: аллопуринол.



пирозолопиримидин

Производные ксантина

Ксантин может существовать в виде лактимной (I) и лактамной (II) 7-Н форм:



Кофеин впервые открыт Рунге в 1819 г. Он содержится в зернах кофе (*Coffea arabica L*) (до 2%), листьях чая (*Thea sinensis L*) (до 3%) и в других

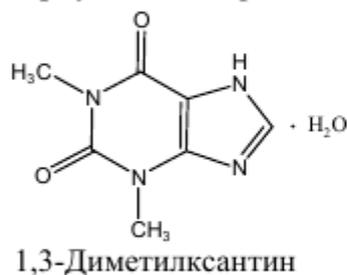
растениях. В небольших количествах в чае содержится теофиллин, который был открыт Косселем в 1889 г.

Теобромин, впервые выделенный и изученный русским ученым А.А.Воскресенским в 1842 г., содержится в бобах какао (1,5 – 2%)

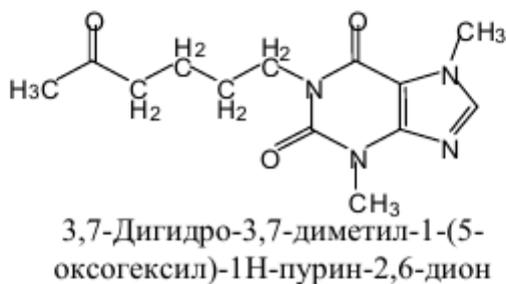
Пуриновые алкалоиды



Theophylline* Теофиллин

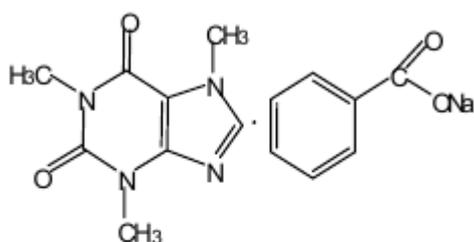


Pentoxifylline** Пентоксифиллин
Трентал Агапурин

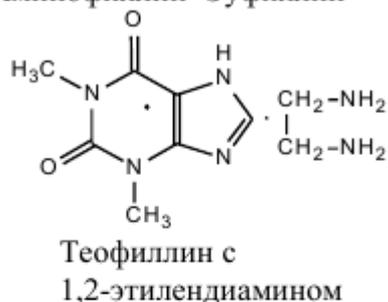


Двойные соли пуриновых алкалоидов

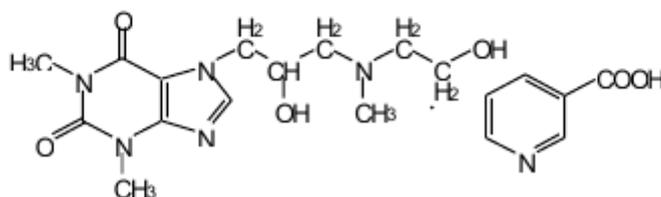
Coffeine-benzoate Sodium
Кофеин-бензоат натрия



Aminophylline*
Аминофиллин Эуфиллин



Xantinol Nicotinate Xantinoli nicotinas**
Ксантинола никотинат Теоникол

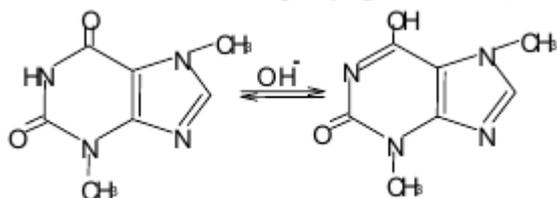


7-[2-Гидрокси-3-(N-метил-β-гидроксиэтиламино)-пропил]-теофиллина никотинат.

Свойства. Все препараты, производные ксантина являются белыми кристаллическими порошками без запаха. Кофеин на воздухе выветривается, при нагревании возгоняется. В холодной воде кофеин умеренно и медленно растворим (1:10), теофиллин мало растворим, а теобромин практически не растворим. В горячей воде кофеин и теофиллин легко растворимы, а теобромин мало растворим. Кофеин и пентоксифиллин (трентал) легко растворимы в хлороформе, в отличие от теофиллина и теобромина. Все препараты не растворимы в эфире. Теобромин и теофиллин растворимы в минеральных кислотах и щелочах. Препараты-соли легко растворимы в воде (кофеин-бензоат натрия, ксантинола никотинат, эуфиллин).

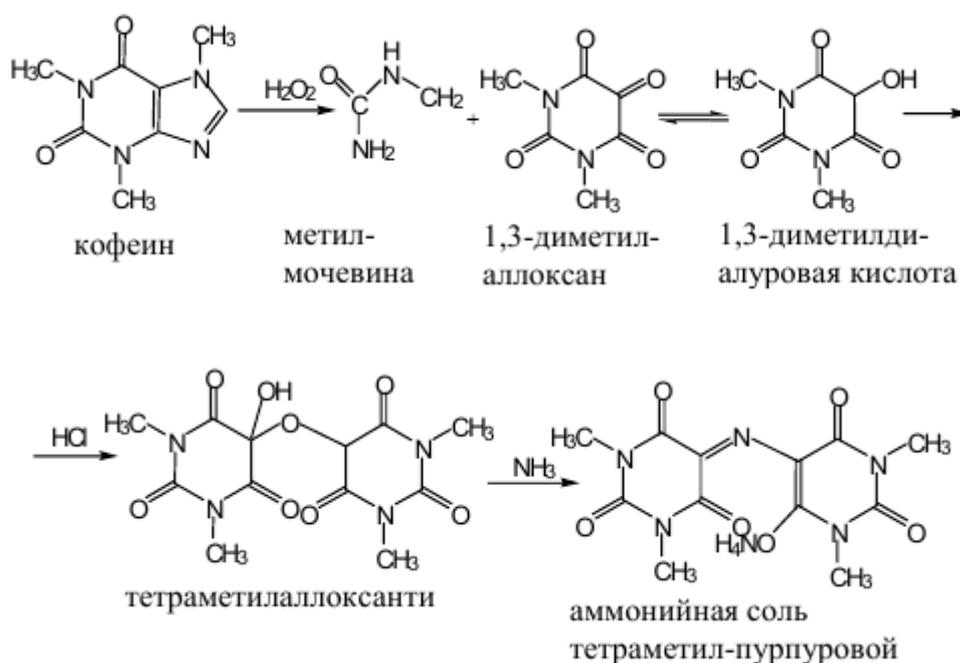
Кислотно-основные свойства. Амфотерные свойства теофиллина и теобромина объясняются тем, что у азота в положениях 2 (теобромин) и 7 (теофиллин) имеется подвижный атом водорода, способный вступать в реакции со щелочами, а азот в положении 9, имеющий неподелённую пару электронов, обуславливает основной характер.

Кислотные свойства теобромина и теофиллина не одинаковы. У теобромина они обусловлены наличием атома водорода у азота в положении 1, находящегося между двумя карбонильными группами, где может происходить миграция водорода от азота к кислороду (рКа 10,55).

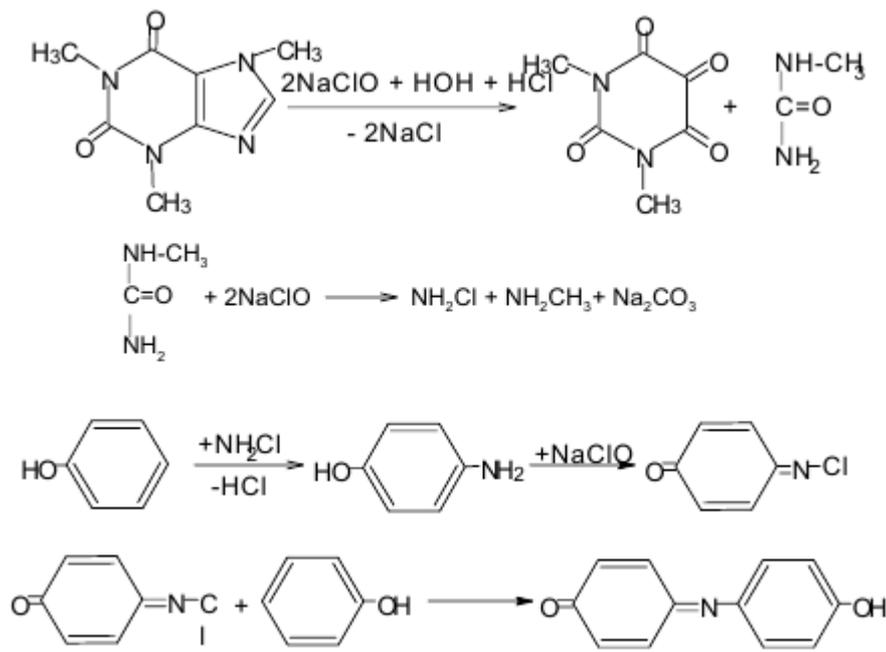


У теофиллина водород находится у азота в положении 7 имидазольного цикла, который сам обладает амфотерными свойствами, поэтому кислотный характер теофиллина более выражен (рКа 8,77).

Подлинность. 1. Общая групповая реакция ~ мурексидная проба. Она основана на разрушении молекулы пурина при нагревании с окислителем (водорода пероксидом, бромной водой, кислотой азотной) до образования смеси метилированных производных аллоксана и диалуровой кислоты, которые при взаимодействии между собой образуют метилированные производные аллоксантина. Под действием раствора аммиака соединение приобретает пурпурно-красное окрашивание (мурексид или аммонийная соль тетраметилпурпуровой кислоты).

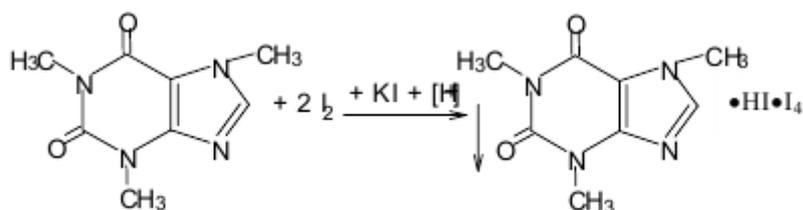


2. Фенолгипохлоритная реакция основана на окислении имидазольного цикла в слабокислой среде под действием гипохлорита натрия с образованием 1,3-диметилаллоксана и метилмочевины. Последняя при дальнейшем окислении образует аминоклорид, вступающий в реакцию с фенолом, в результате чего появляется синее окрашивание за счёт фенолиндофенола.



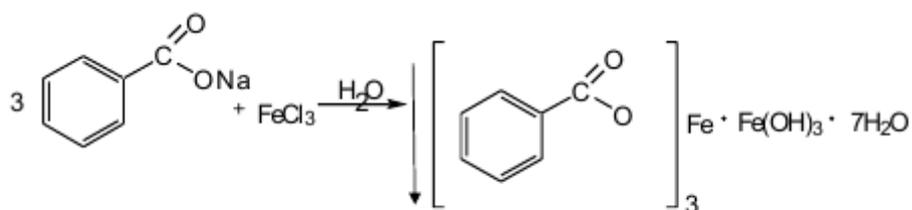
3. Производные ксантина, являющиеся третичными основаниями, можно идентифицировать с помощью общих осадительных реактивов на алкалоиды.

Кофеин и пентоксифиллин с 0,1% раствором танина образуют белые осадки танидов. С раствором йода в кислой среде образуют бурые осадки перйодидов.

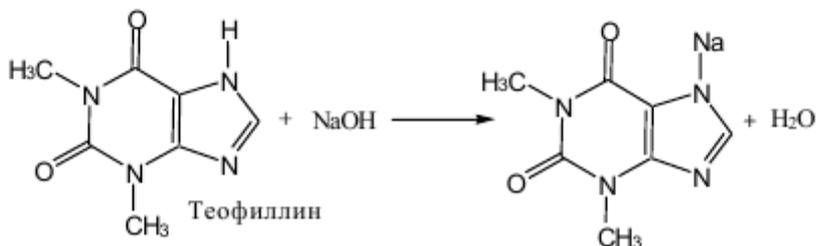
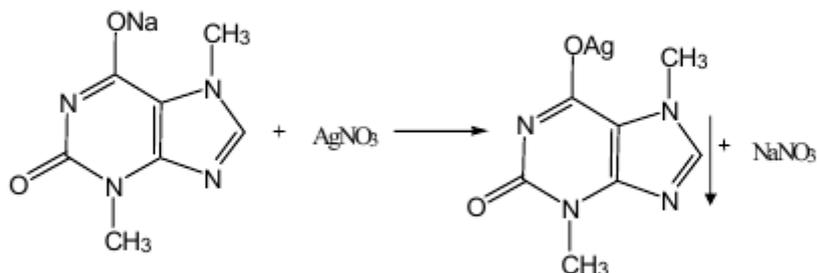
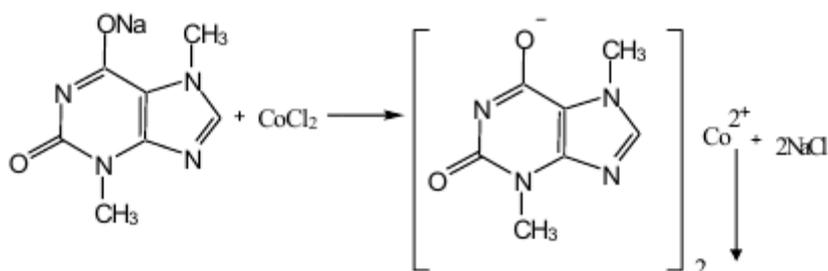
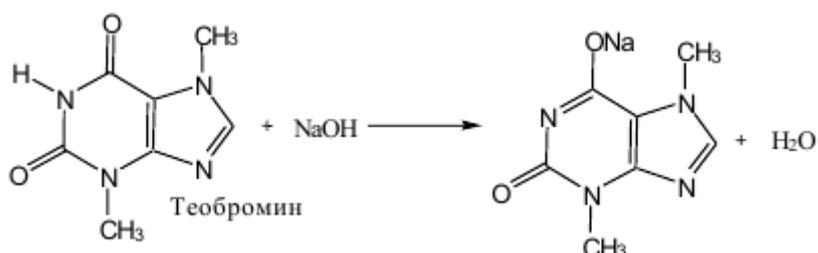


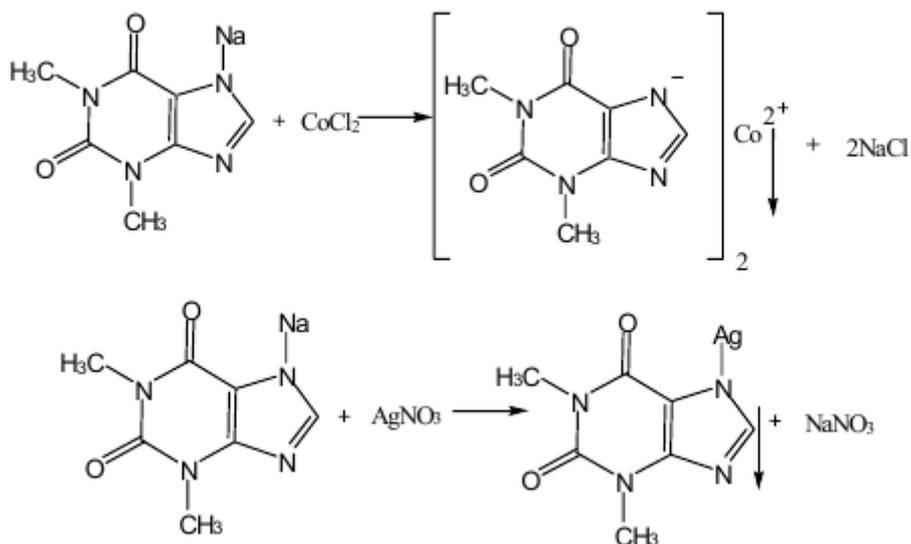
Эту реакцию используют для количественного определения препаратов.

4. Бензоат-ион в кофеин-бензоате натрия обнаруживают с раствором железа (III) хлорида; выпадает осадок телесного цвета.

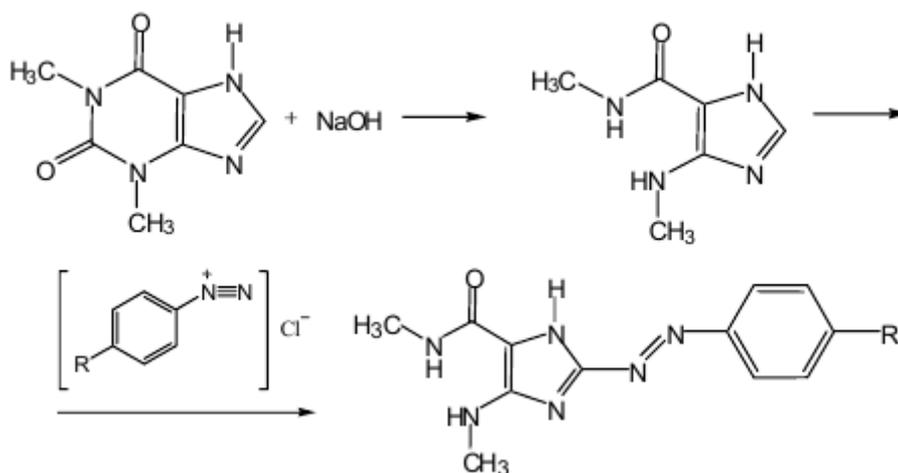


5. Теобромин отличают от теофиллина реакциями с растворами серебра и кобальта нитрата, в результате чего образуются комплексные соли: с нитратом серебра теобромин выделяет студенистый осадок; с солями кобальта теобромин образует фиолетовое окрашивание, переходящее в осадок серо-голубого цвета, теофиллин – осадок бело-розового цвета.

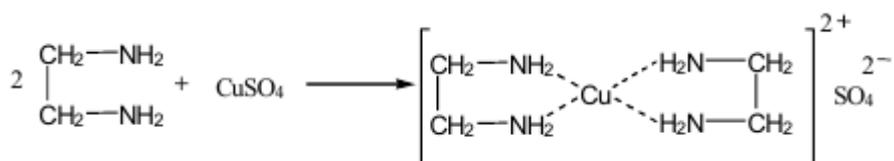




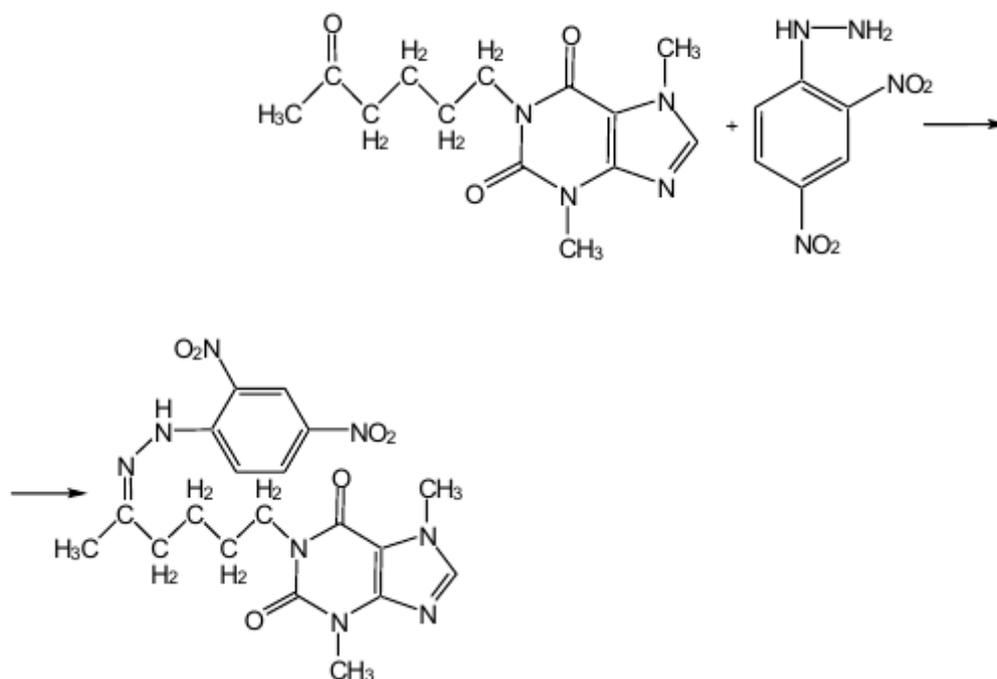
6. Теофиллин при нагревании с раствором натрия гидроксида и последующем взаимодействии с солями диазония образует азокраситель фиолетового или красного цвета.



7. В препарате эуфиллин этилендиамин обнаруживают реакцией образования комплексного соединения фиолетового цвета с меди (II) сульфатом.



8. В препарате пентоксифиллин карбонильную группу обнаруживают реакцией с 2,4-ДНФГ, в результате чего образуется жёлтое окрашивание.



9. Метод ТСХ в системе растворителей н-бутанол-метанол- аммиак-хлороформ (8:9:6:4). На хроматограмме появляются два пятна, соответствующие ксантинолу-основанию и никотиновой кислоте.

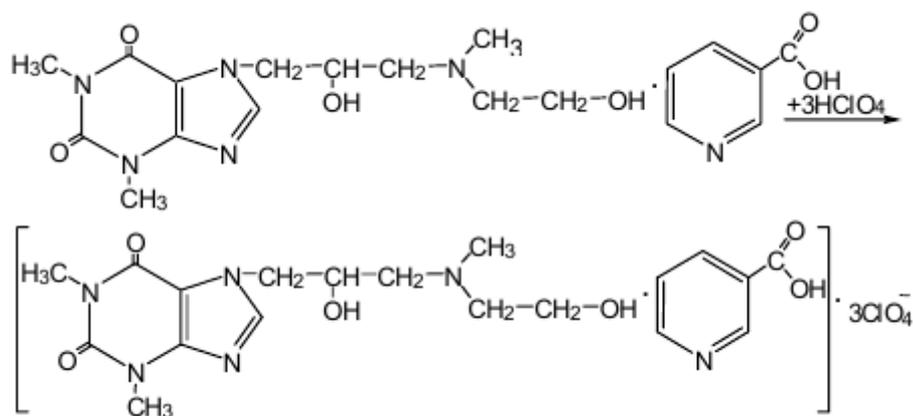
10. УФ-спектроскопия. Пентоксифиллин имеет два максимума поглощения при длинах волн 274 нм и 207 нм.

Кофеин в 0,1% растворе хлороводородной кислоты имеет максимум поглощения при 273 нм. В этой же области (270-273 нм) имеют максимумы поглощения кофеин-бензоат натрия, теofilлин и теобромин.

Раствор ксантинола никотината в растворе хлороводородной кислоты имеет максимум поглощения при 267 нм и плечо в интервале 262-264 нм.

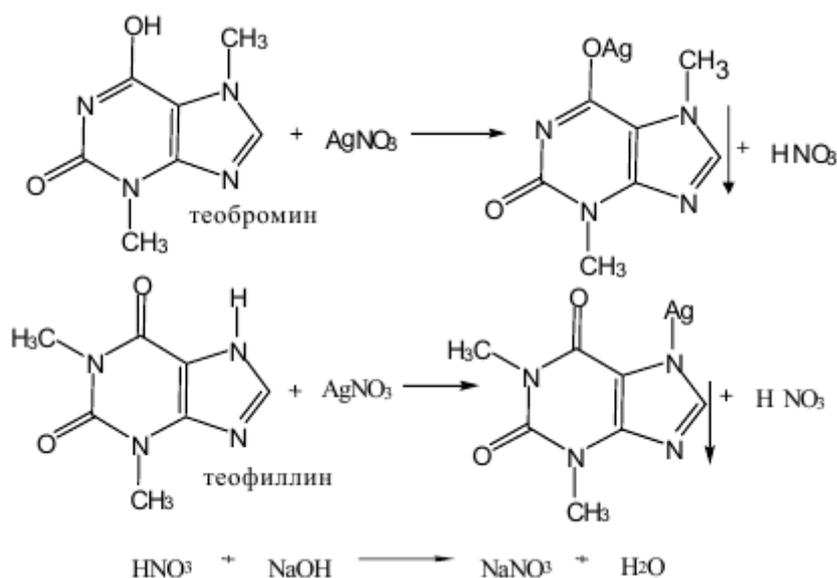
Количественное определение.

1. Кофеин и ксантинола никотинат определяют методом кислотно-основного титрования в среде уксусного ангидрида и бензола, титрант – 0,1 моль/л раствор хлорной кислоты, индикатор – кристаллический фиолетовый.



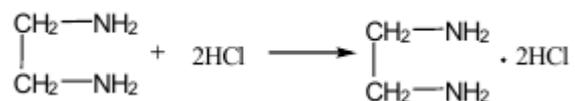
2. Кофеин, пентоксифиллин и ксантинола никотинат определяют методом УФ-спектрофотометрии.

3. Теобромин и теофиллин количественно определяют методом косвенной нейтрализации. Метод основан на образовании солей серебра при добавлении избытка 0,1 моль/л раствора серебра нитрата и выделении эквивалентного количества кислоты азотной. Ее титруют 0,1 моль/л раствором натрия гидроксида (индикатор феноловый красный).



4. Количественное определение теофиллина в аминофиллине выполняют после удаления этилендиамина при нагревании в течение 2,5 ч при 125-130⁰С, используя метод косвенной нейтрализации.

Этилендиамин в отдельной навеске определяют ацидиметрически в присутствии индикатора метилового оранжевого.



5. Способность кофеина и теобромина образовывать периодиды в кислой среде используют для обратного йодиметрического определения. Избыток титрованного раствора йода, содержащего калия йодид, осаждает кофеин из раствора в виде периодида (уравнение реакции смотри ранее). Избыток йода в фильтрате после отфильтровывания осадка периодида определяют с помощью 0,1 моль/л раствора натрия тиосульфата.

6. Йодиметрическое определение используют для определения кофеина в кофеин-бензоате натрия. Бензоат натрия в кофеин-бензоате натрия определяют ацидиметрически в присутствии смешанного индикатора (растворов метилового оранжевого и метиленового синего в соотношении 1:1) и эфира для извлечения выделяющейся бензойной кислоты.

7. Теобромин и теофиллин, обладающие кислотными центрами, количественно определяют титрованием в неводной среде – диметилформамиде (ДМФА), титрант – раствор натрия (или калия) метилата.

Хранение. В хорошо укупоренной таре тёмного стекла, в защищённом от света и влаги месте.

Применение. Кофеин – стимулятор ЦНС, суживает сосуды и повышает кровяное давление. Обладает мочегонным действием.

Теобромин и теофиллин – спазмолитики и диуретики, расширяют коронарные сосуды и мускулатуру бронхов.

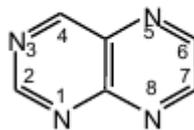
Пентоксифиллин и ксантинола никотинат улучшают микроциркуляцию крови, периферическое и церебральное кровообращение, снабжение тканей кислородом.

Контрольные вопросы и ситуационные задачи.

1. Какой из приведенных ксантиновых препаратов не относится к группе алкалоидов пурина?
А) Дипрофиллин
В) Теобромин
С) Кофеин
Д) Теофиллин
2. Какой из приведенных препаратов относится к производным бензилизохинолина?
А) папаверин гидрохлорид
В) морфин
С) кодеин
Д) этилморфин
3. Приведите латинские названия препаратов, производных пурина, используемых в медицинской практике.
4. Какими химическими реакциями можно доказать подлинность препаратов, производных пурина? Напишите уравнения химических реакций.
5. Какие примеси определяют в препаратах, производных пурина, чем обусловлено их присутствие?
6. В чем особенность способов количественного определения препаратов пуринового ряда? Напишите уравнения происходящих при этом химических реакций.
7. Как применяют препараты, производные пурина, в медицинской практике, в каких дозах и в виде каких лекарственных форм?
8. При количественном определении по ГФ Х теобромина на титрование навески массой 0,2962 г было затрачено 7,8 мл 0,1 н. раствора гидроксида натрия ($K=0,99$). Молекулярная масса теобромина 180,17 г. Сделайте заключение о соответствии препарата требованиям ГФ Х.
9. Какую массу кофеина-бензоата натрия следует взять, чтобы на его определение было израсходовано 10 мл 0,1 н. раствора соляной кислоты ($T=0,0232$ г)? Напишите уравнение химической реакции.
10. При количественном определении теофиллина по ГФ Х на титрование навески массой 0,1906 г затрачено 10,6 мл 0,1 н. раствора гидроксида натрия ($K=1,01$, $T=0,01802$ г). Соответствует ли препарат требованиям ГФ Х?

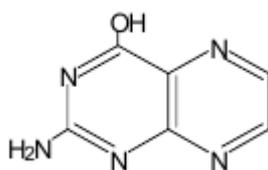
Производные птеридина

Птеридин

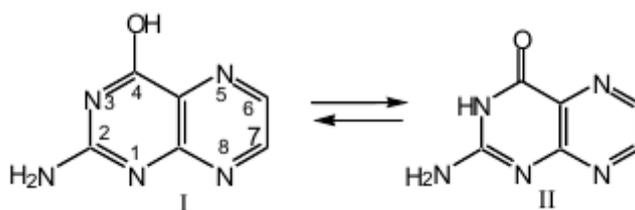


Птеридиновое ядро состоит из 2 конденсированных пиримидинового и гетероциклических азотсодержащих колец - пиазинового.

2-Амино-4-гидроксипроизводное птеридина известно под названием птерина.



Птерин характеризуется наличием аминогруппы, усиливающей основные свойства, и гидроксильной группы, обуславливающей кислотный характер. Поэтому птерин является амфотерным соединением и может существовать в двух изомерных формах: имидной (II) и имидольной (I).



Птеридины широко распространены в природе. Их наличием обусловлена окраска крыльев и глаз у насекомых, а также окраска кожи у мифидий.

Интерес к природным соединениям класса птерина чрезвычайно возрос после того, как установили важное биологическое значение птериновых производных. Установлено, что ряд факторов роста микроорганизмов и некоторые из дополнительных факторов питания животных по своей химической природе являются птериновыми производными. Это повлекло за собой изучение, с одной стороны, ростовых веществ микроорганизмов, а с другой ~ витаминов группы В.

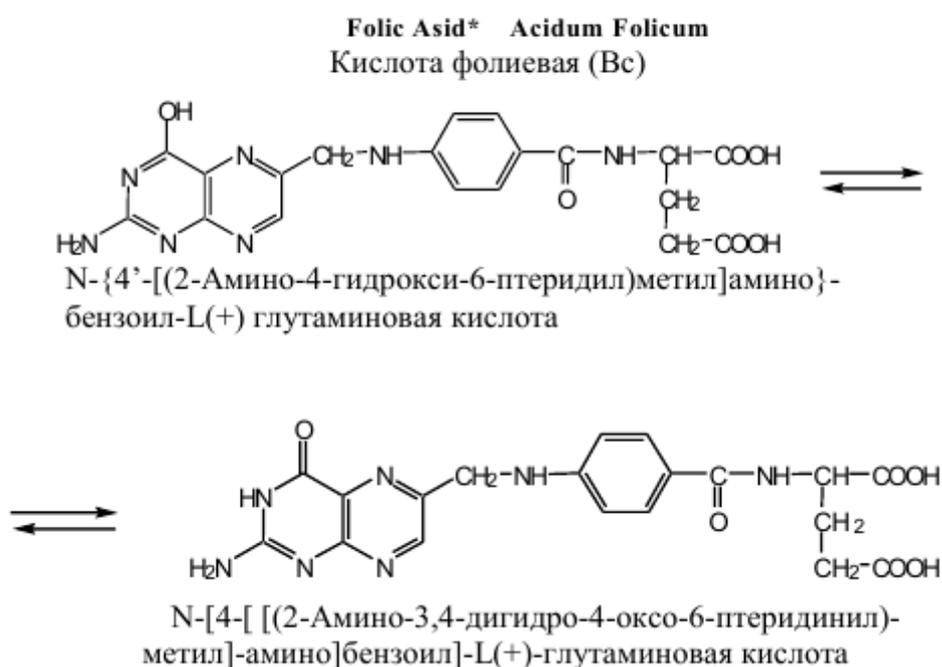
К этой же химической группе принадлежат и птериновые витамины, главным представителем которых u1103 является кислота фолиевая, впервые выделенная Виллиамсом в 1941 г из листьев шпината, а химическая структура ее была установлена в 1946 г.

Фолиевая кислота содержит три составные части: птерин, остаток п-аминобензойной кислоты, связанный с птерином метиленовой группой, и один остаток L-глутаминовой кислоты.

Другие вещества, обладающие Вс-витаминной активностью, содержат различное количество (от 3 до 7) остатков глутаминовой кислоты.

Витамин Вс широко распространен в растительном мире, в основном в листьях шпината, салата, а также в бобах, моркови, томатах, цветной капусте, злаках, кроме того, в дрожжах и печени.

Обладает противоанемическим действием. Входит в ферментную систему холинэстеразы, катализирующей гидролиз ацетилхолина.



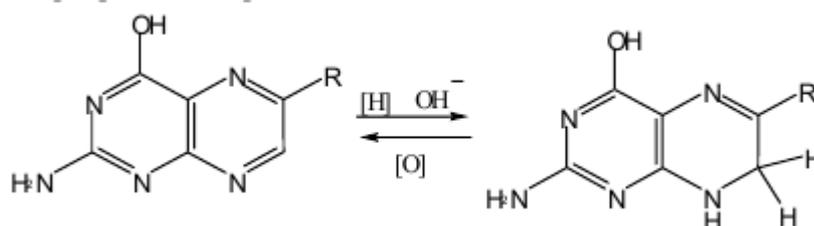
Для медицинских целей фолиевую кислоту получают синтетически. Технология синтеза разработана ВНИХФИ (О.Ю.

Магидсон, К.А. Чхеидзе) и ВНИВИ (В.М. Березовский и Л.И. Стрельчунос).

Свойства. Игольчатые кристаллы желто-оранжевого цвета, без запаха и вкуса, гигроскопичные, на свету разлагаются, практически нерастворимые в воде и органических растворителях (этанол, ацетон, эфир, хлороформ), но легко растворимы в растворах едких щелочей и растворимы в разбавленных минеральных кислотах, что обусловлено ее амфотерным характером, связанным с наличием нескольких атомов азота и карбоксильных групп.

Кислота фолиевая – очень нестойкое лабильное вещество, легко инактивируется под действием окислителей и восстановителей, кислот и щелочей, света и нагревания.

Она способна к обратимым окислительно-восстановительным превращениям. Особенно легко протекает гидрирование в щелочной среде по двойной связи 7-8 с образованием бесцветного дигидровитамина, который легко окисляется воздухом в исходную кислоту фолиевую, приобретая исходную окраску. В кислых средах такие превращения протекают сложнее.



Ультрафиолетовые лучи быстро и необратимо разрушают кислоту фолиевую, даже в атмосфере азота. Высокая лабильность препарата связана с наличием птеринового ядра, содержащего гидроксильную и аминогруппы, которые обуславливают возможность таутомерных превращений, и с наличием пептидных связей в боковой цепи, содержащих остатки глутаминовых кислот.

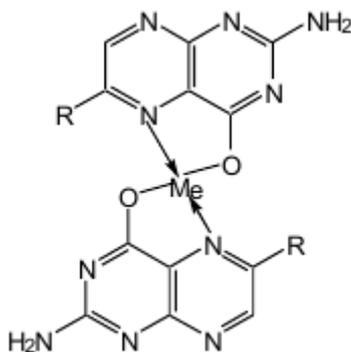
Подлинность. Наличие хирального центра обуславливает оптическую изомерию и в связи с этим удельное вращение плоскости поляризации равно $[\alpha] = + 16^{\circ}$.

1. УФ-спектр вещества в 0,1 моль/л растворе натрия гидроксида в области 230-380 нм имеет три характерных максимума (256 нм, 283 нм, 365 нм) и три минимума (235 нм, 265 нм и 332 нм). Отношение оптических

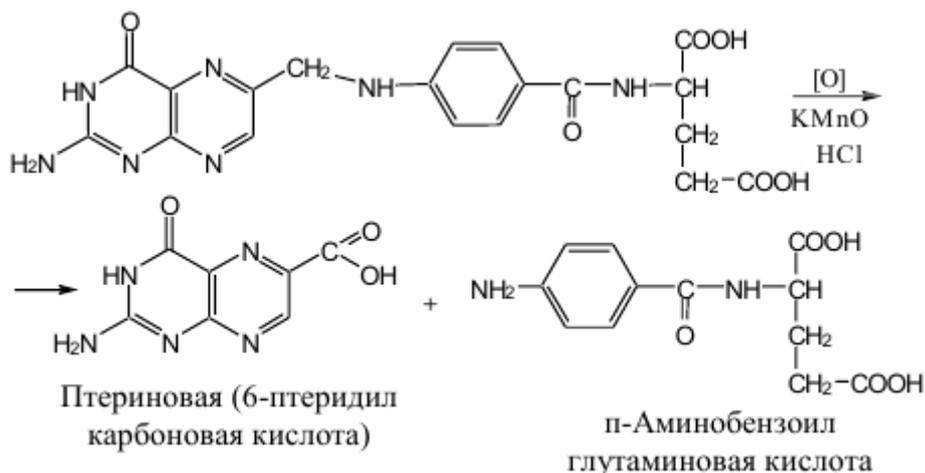
плотностей 0,001%-ного раствора при 256 нм и 365 нм должно быть от 2,8 до 3,0.

2. За счет гидроксильных групп и третичных атомов азота в птериновой части молекулы образуются нерастворимые в воде окрашенные внутрикомплексные соединения с солями меди (II), свинца, серебра, кобальта, железа (III). При прибавлении раствора свинца ацетата выпадает лимонно-желтый осадок, меди (II) сульфата – зеленый, серебра нитрата – желто-оранжевый, кобальта нитрата – темно-желтый, железа (III) хлорида – красно-желтый.

Общая формула этих солей.



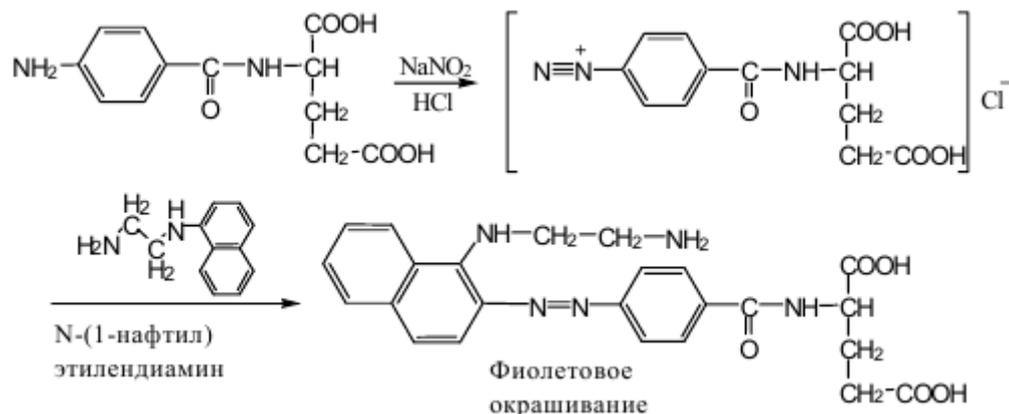
4. При прибавлении к щелочному раствору препарата раствора калия перманганата в разведенной хлороводородной кислоте до розового окрашивания и последующего обесцвечивания раствора водородом пероксидом получают желтый раствор с голубой флуоресценцией в УФ-свете, исчезающей при прибавлении минеральных кислот и едких щелочей.



Испытание основано на образовании п-аминобензоилглутаминовой и птериновой кислот: птериновая кислота обуславливает флуоресценцию.

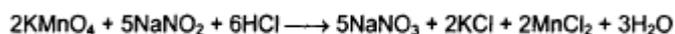
Реакцию используют для количественного определения методом флуориметрии.

5. Получение азокрасителя после окисления (см. п. 4).



Избыток натрия нитрита удаляют сульфаминовой кислотой (H₂NSO₃H).

Одновременно происходит разложение избытка u1087 перманганата калия:



Количественное определение. 1. Метод фотоэлектроколориметрии при 550 нм, основанный на реакции образования азокрасителя (химизм см. выше).

2. Флуориметрический метод (см. п. 4).

3. УФ-спектрофотометрия при длине волны 365 нм.

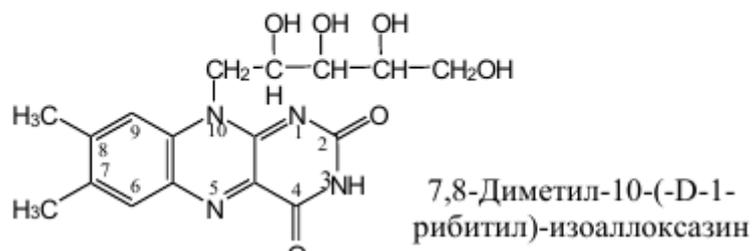
4. Полярографический метод (по высоте полярографической волны).

Метод основан на восстановлении двойной связи 7,8 кислоты фолиевой в среде натрия карбоната до 7,8-дигидрофолиевой кислоты.

4. Обратное алкалиметрическое определение кислоты фолиевой.

Растворяют навеску кислоты фолиевой в избытке 0,1 моль/л раствора натрия гидроксида, а затем медленно титруют 0,1 моль/л раствором кислоты хлороводородной в присутствии смеси индикаторов: фенолфталеина и метиленового синего или тимолфталеина.

Riboflavin Riboflavinum**
Рибофлавин (Вит. В₂)



Структура рибофлавина установлена в 1934 году (на основании его полного синтеза П. Каррером с сотр. и Р. Куном с сотр.). Она состоит из 2 компонентов: изоаллоксазина (гетероциклической системы) и алифатического фрагмента – остатка рибитола.

Проявление витаминной активности во флавиновой системе связано с наличием в молекуле чрезвычайно лабильной азадиеновой группировки с двумя сопряженными двойными связями в изоаллоксазиновом ядре. Эта группировка обуславливает окислительно-восстановительные свойства рибофлавина. Благодаря наличию этих свойств флавины выполняют в организме многообразные биологические функции, участвуя в реакциях метаболизма углеводов, липидов и белков.

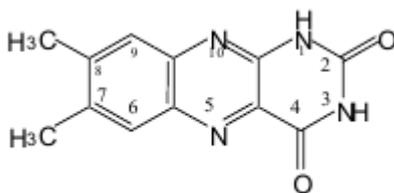
Свойства. Желто-оранжевые игольчатые кристаллы, горького вкуса, со слабым специфическим запахом, практически нерастворимые в воде и органических растворителях (этанол, ацетон, хлороформ, бензол, эфир), растворимые в хлороводородной и уксусной кислотах и растворах едких щелочей.

Нейтральные водные растворы имеют зеленовато-желтую окраску с интенсивной желто-зеленой флуоресценцией. В кислой и щелочной средах флуоресценция исчезает.

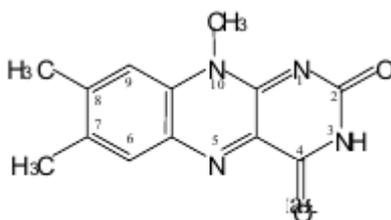
Устойчивость. Рибофлавин устойчив в кислой среде, очень стоек к нагреванию, но очень чувствителен к щелочной среде.

Характерная особенность рибофлавина – его высокая светочувствительность в зависимости от среды и интенсивности облучения.

1. При облучении в нейтральной или слабокислой среде получают люмихром с аллоксановой структурой, которая не флуоресцирует.



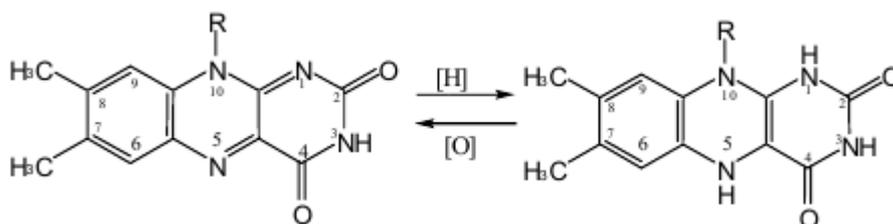
2. При облучении в щелочной среде получают люмифлавин, который имеет желтое окрашивание и флуоресценцию, как у рибофлавина. Отличается только хорошей растворимостью в хлороформе, что используется для обнаружения примеси люмифлавина.



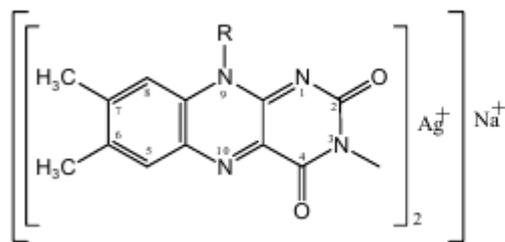
Подлинность. 1. Желто-зеленая окраска и флуоресценция в УФ- свете.

2. Оптическая активность обусловлена наличием в рибофлавине трех хиральных центров. Препарат левовращающий изомер, в щелочной среде – $[\alpha]$ от -110^0 до -130^0 , в нейтральной среде = 0.

3. Восстановление препарата до лейкорибофлавина цинком в среде хлороводородной или уксусной кислоты. Лейкорибофлавин – бесцветен. Процесс обратим.



4. Образование с солями тяжелых металлов Fe, Co, Ni, Zn, Cu, Mn, Ag в нейтральных растворах окрашенных комплексных хелатных соединений.



Розовое окрашивание,
через несколько часов –
красный осадок.

В кислых водных растворах с $\text{Hg}(\text{NO}_3)_2$ – оранжевое окрашивание.

5. Фрагмент рибитила обнаруживают по образованию с кислотой серной сложных эфиров красного цвета.

6. Электронный спектр имеет 3 максимума поглощения при 372 нм, 269 нм, 225 нм в УФ и 1 максимум поглощения при 445 нм в видимой области спектра.

Чистота. 1. Отсутствие люмифлавина (хлороформный раствор должен быть бесцветным, измеряют оптическую плотность относительно хлороформа при длине волны 440 нм).

2. Для установления в рибофлавине допустимого содержания светопоглощающих примесей измеряют оптическую плотность растворов рибофлавина при длинах волн 267 нм, 373 нм, 444 нм.

Отношение оптических плотностей при 373 нм и 267 нм должно быть в пределах от 0,31 до 0,33, а при 444 нм и 267 нм — от 0,36 до 0,39.

3. Содержание влаги по методу Фишера должно быть не более 1,5%. Количественное определение. УФ-спектрофотометрия водных растворов рибофлавина в среде уксусной кислоты и натрия ацетата при длине волны 267 нм.

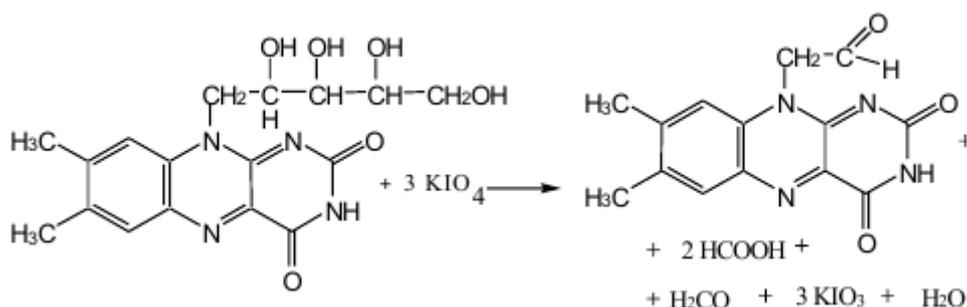
1. Спектрофотометрия рибофлавина в видимой области спектра при длине волны 445 нм

2. Флуориметрический метод при длине волны 530 нм.

3. Периодатный метод (Малапрада) основан на периодатном окислении рибитильного остатка рибофлавина в нейтральной среде при комнатной температуре 0,02 моль/л раствором KIO_4 , при этом выделяется эквивалентное

количество кислоты муравьиной (НСООН), которую оттитровывают 0,01 моль/л раствором КОН потенциометрически.

Или другой вариант. После добавления избытка натрия периодата и взаимодействия его с препаратом к избытку натрия периодата добавляют натрия йодид и кислоту серную. Выделившийся йод оттитровывают стандартным раствором натрия тиосульфата.



Хранение. В хорошо закрытых банках оранжевого стекла, в сухом месте (неустойчивость к свету).

Форма выпуска. Порошок, таблетки по 0,002 г, драже по 0,005 и 0,01 г, а также в виде глазных капель.

Применение. В офтальмологии для лечения конъюнктивита, катаракты, кератита, язвы роговицы, при гипо- и авитаминозе, длительно незаживающих ранах и язвах, лучевой болезни, болезни Боткина.

Витаминная активность рибофлавина связана с наличием в молекуле чрезвычайно лабильного фрагмента в изоаллоксазиновом ядре, который обуславливает окислительно-восстановительные свойства флавинов.

Хромофором в рибофлавине является азометиновая группа – N=C.

Химическая структура рибофлавина высокоспецифична. Даже незначительные ее изменения вызывают потерю витаминной активности или образование антагонистов, например удаление или перемещение метильных групп из положений 7, 8 в положения 5, 9.

Аналогичный эффект наблюдается при отщеплении рибитильного радикала или его замене на другую углеводную цепочку.

Контрольные вопросы и ситуационные задачи.

1. С помощью какого способа количественно определяется рибофлавин мононуклеотид по НТД?
 - А) спектрофотометрический метод в видимой области /445 нм/
 - В) Флуориметрический метод
 - С) Фотоэлектроколориметрический метод /245 нм/
 - Д) Цериметрический метод
2. С помощью какой реакции можно отличить рибофлавин мононуклеотид от рибофлавина?
 - А) реакция иона фосфата а с молибдатом аммония
 - В) Флуоресценция с молибдатом аммония
 - С) С помощью кислоты нитрата
 - Д) С помощью фосфатной кислоты и молибдата аммония
3. К какой группе относится рибофлавин мононуклеотид?
 - А) к группе коферментов
 - В) К группе витаминов
 - С) К группе ферментов
4. С каких гетероциклов образуются препараты относящиеся к группе Vitamin B1?
 - А) пиримидин и тиазол
 - В) Пиридин и тиазол
 - С) Птеридин и тиазол
 - Д) Тиазол и птерин
5. Какой орган в организме выделяет фолиевую кислоту?
 - А) Кишечник
 - В) Костная ткань
 - С) В печени
 - Д) Почки

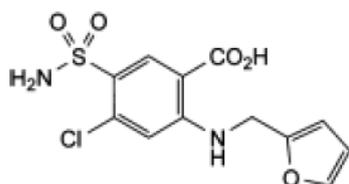
Анализ лекарственных препаратов гетероциклического строения по Британской и Европейской фармакопеям

Browse: British Pharmacopoeia 2009
British Pharmacopoeia Volume I & II
Monographs: Medicinal and Pharmaceutical Substances
Furosemide

Furosemide

General Notices

(Ph Eur monograph 0391)



C₁₂H₁₁ClN₂O₅S 330.7 54-31-9

Action and use

Loop diuretic.

Preparations

Co-amilofruse Tablets

Furosemide Injection

Furosemide Tablets

Ph Eur

DEFINITION

4-Chloro-2-[(furan-2-ylmethyl)amino]-5-sulphamoylbenzoic acid.

Content

98.5 per cent to 101.0 per cent (dried substance).

CHARACTERS

Appearance

White or almost white, crystalline powder.

Solubility

Practically insoluble in water, soluble in acetone, sparingly soluble in ethanol (96 per cent), practically insoluble in methylene chloride. It dissolves in dilute solutions of alkali hydroxides.

mp

©Crown Copyright 2006

1

About 210 °C, with decomposition.

IDENTIFICATION

First identification B.

Second identification A, C.

A. Ultraviolet and visible absorption spectrophotometry (2.2.25).

Test solution: Dissolve 50 mg in a 4 g/l solution of *sodium hydroxide R* and dilute to 100 ml with the same solution. Dilute 1 ml of this solution to 100 ml with a 4 g/l solution of *sodium hydroxide R*.

Spectral range 220-350 nm.

Absorption maxima At 228 nm, 270 nm and 333 nm.

Absorbance ratio $A_{270} / A_{228} = 0.52$ to 0.57.

B. Infrared absorption spectrophotometry (2.2.24).

Comparison furosemide CRS.

C. Dissolve about 25 mg in 10 ml of *ethanol (96 per cent) R*. To 5 ml of this solution add 10 ml of *water R*. To 0.2 ml of the solution add 10 ml of *dilute hydrochloric acid R* and heat under a reflux condenser for 15 min. Allow to cool and add 18 ml of 1 M *sodium hydroxide* and 1 ml of a 5 g/l solution of *sodium nitrite R*. Allow to stand for 3 min, add 2 ml of a 25 g/l solution of *sulphamic acid R* and mix. Add 1 ml of a 5 g/l solution of *naphthylethylenediamine dihydrochloride R*. A violet-red colour develops.

TESTS

Related substances

Liquid chromatography (2.2.29). Prepare the solutions immediately before use and protect from light.

Test solution: Dissolve 50.0 mg of the substance to be examined in the mobile phase and dilute to 50.0 ml with the mobile phase.

Reference solution (a): Dissolve 2.0 mg of *furosemide impurity A CRS* in the mobile phase and dilute to 2.0 ml with the mobile phase.

Reference solution (b): Dilute a mixture of 1.0 ml of the test solution and 1.0 ml of reference solution (a) to 20.0 ml with the mobile phase. Dilute 1.0 ml of this solution to 20.0 ml with the mobile phase.

Column:

— size: $l = 0.25$ m, $\varnothing = 4.6$ mm;

— stationary phase: octylsilyl silica gel for chromatography R (5 μ m).

Mobile phase: Dissolve 0.2 g of *potassium dihydrogen phosphate R* and 0.25 g of *cetrimide R* in 70 ml of *water R*; adjust to pH 7.0 with *ammonia R* and add 30 ml of *propanol R*.

Flow rate 1 ml/min.

Detection Spectrophotometer at 238 nm.

Injection 20 μ l of the test solution and reference solution (b).

Run time 3 times the retention time of furosemide.

System suitability Reference solution (b):

— *resolution*: minimum 4 between the peaks due to impurity A (1st peak) and furosemide (2nd peak).

Limits:

— *impurities A, B, C, D, E*: for each impurity, not more than the area of the peak due to impurity A in the chromatogram obtained with reference solution (b) (0.25 per cent);

— *total*: not more than twice the area of the peak due to impurity A in the chromatogram obtained with reference solution (b) (0.5 per cent);

— *disregard limit*: 0.1 times the area of the peak due to impurity A in the chromatogram obtained with reference solution (b) (0.025 per cent).

Chlorides (2.4.4)

Maximum 200 ppm.

To 0.5 g add a mixture of 0.2 ml of *nitric acid R* and 30 ml of *water R* and shake for 5 min. Allow to stand for 15 min and filter.

Sulphates (2.4.13)

Maximum 300 ppm.

To 1.0 g add a mixture of 0.2 ml of *acetic acid F* and 30 ml of *distilled water F* and shake for 5 min. Allow to stand for 15 min and filter.

Heavy metals (2.4.8)

Maximum 20 ppm.

1.0 g complies with test C. Prepare the reference solution using 2 ml of *lead standard solution (10 ppm Pb) F*.

Loss on drying (2.2.32)

Maximum 0.5 per cent, determined on 1.000 g by drying in an oven at 105 °C.

Sulphated ash (2.4.14)

Maximum 0.1 per cent, determined on 1.0 g.

ASSAY

Dissolve 0.250 g in 20 ml of *dimethylformamide F*. Titrate with 0.1 M *sodium hydroxide* using 0.2 ml of *bromothymol blue solution R2*. Carry out a blank titration.

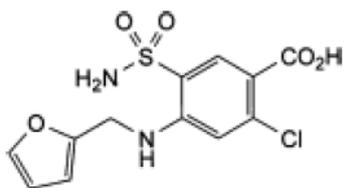
1 ml of 0.1 M *sodium hydroxide* is equivalent to 33.07 mg of C₁₂H₁₁ClN₂O₅S.

STORAGE

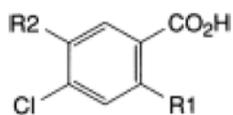
Protected from light.

IMPURITIES

Specified impurities A, B, C, D, E.



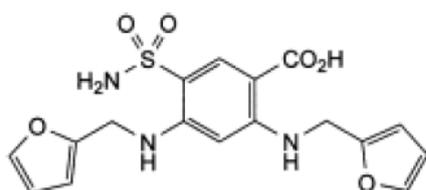
A. 2-chloro-4-[(furan-2-ylmethyl)amino]-5-sulphamoylbenzoic acid,



B. R1 = Cl, R2 = SO₂-NH₂: 2,4-dichloro-5-sulphamoylbenzoic acid,

C. R1 = NH₂, R2 = SO₂-NH₂: 2-amino-4-chloro-5-sulphamoylbenzoic acid,

E. R1 = Cl, R2 = H: 2,4-dichlorobenzoic acid,



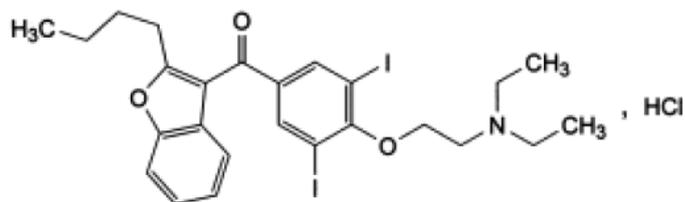
D. 2,4-bis[(furan-2-ylmethyl)amino]-5-sulphamoylbenzoic acid.

Ph Eur

Amiodarone Hydrochloride

General Notices

(Ph Eur monograph 0803)



$C_{25}H_{29}I_2NO_3 \cdot HCl$ 682 199774-82-4

Action and use

Potassium channel blocker; class III antiarrhythmic.

Preparations

Amiodarone Intravenous Infusion

Amiodarone Tablets

Ph Eur

DEFINITION

(2-Butylbenzofuran-3-yl)[4-[2-(diethylamino)ethoxy]-3,5-diodophenyl]methanone hydrochloride.

Content

98.5 per cent to 101.0 per cent (dried substance).

CHARACTERS

Appearance

White or almost white, fine, crystalline powder.

Solubility

Very slightly soluble in water, freely soluble in methylene chloride, soluble in methanol, sparingly soluble in ethanol (96 per cent).

IDENTIFICATION

A. Infrared absorption spectrophotometry (2.2.24).

Comparison amiodarone hydrochloride CRS.

B. It gives reaction (b) of chlorides (2.3.1).

TESTS

Appearance of solution

The solution is clear (2.2.1) and not more intensely coloured than reference solution GY₅ or BY₅ (2.2.2, Method II).

Dissolve 1.0 g in *methanol R* and dilute to 20 ml with the same solvent.

pH (2.2.3)

3.2 to 3.8.

Dissolve 1.0 g in *carbon dioxide-free water R*, heating at 80 °C, cool and dilute to 20 ml with the same solvent.

Impurity H

Thin-layer chromatography (2.2.27). Prepare the solutions immediately before use and keep protected from bright light.

Test solution Dissolve 0.500 g of the substance to be examined in *methylene chloride R* and dilute to 5.0 ml with the same solvent.

Reference solution (a) Dissolve 10.0 mg of (2-chloroethyl)diethylamine hydrochloride *R* (impurity H) in *methylene chloride R* and dilute to 50.0 ml with the same solvent. Dilute 2.0 ml of this solution to 20.0 ml with *methylene chloride R*.

Reference solution (b) Mix 2.0 ml of the test solution and 2.0 ml of reference solution (a).

Plate TLC silica gel *F*₂₅₄ plate *R*.

Mobile phase anhydrous formic acid *R*, *methanol R*, *methylene chloride R* (5:10:85 V/V/V).

Application 50 µl of the test solution and reference solution (a); 100 µl of reference solution (b).

Development Over 2/3 of the plate.

Drying In a current of cold air.

Detection Spray with *potassium iodobismuthate solution R1* and then with *dilute hydrogen peroxide solution R*; examine immediately in daylight.

System suitability Reference solution (b):

— the spot due to impurity H is clearly visible.

Limit:

— *impurity H*: any spot with the same *R_F* as the spot due to impurity H in the chromatogram obtained with reference solution (b), is not more intense than the spot in the chromatogram obtained with reference solution (a) (0.02 per cent).

Related substances

Liquid chromatography (2.2.29).

Buffer solution pH 4.9 To 800 ml of *water R* add 3.0 ml of *glacial acetic acid R*, adjust to pH 4.9 with *dilute ammonia R1* and dilute to 1000 ml with *water R*.

Test solution Dissolve 0.125 g of the substance to be examined in a mixture of equal volumes of *acetonitrile R* and *water R* and dilute to 25.0 ml with the same mixture of solvents.

Reference solution Dissolve 5 mg of *amiodarone impurity D CRS*, 5 mg of *amiodarone impurity E CRS* and 5.0 mg of *amiodarone hydrochloride CRS* in *methanol R* and dilute to 25.0 ml with the same solvent. Dilute 1.0 ml of this solution to 20.0 ml with a mixture of equal volumes of *acetonitrile R* and *water R*.

Column:

- size: $l = 0.15$ m, $\varnothing = 4.6$ mm;
- stationary phase: *octadecylsilyl silica gel for chromatography R* (5 μ m);
- temperature: 30 °C.

Mobile phase *buffer solution pH 4.9*, *methanol R*, *acetonitrile R* (30:30:40 V/V/V).

Flow rate 1 ml/min.

Detection Spectrophotometer at 240 nm.

Injection 10 μ l.

Run time Twice the retention time of *amiodarone*.

Relative retention With reference to *amiodarone* (retention time = about 24 min): *impurity A* = about 0.26; *impurity D* = about 0.29; *impurity E* = about 0.37; *impurity B* = about 0.49; *impurity C* = about 0.55; *impurity G* = about 0.62; *impurity F* = about 0.69.

System suitability Reference solution:

- resolution: minimum 3.5 between the peaks due to *impurities D* and *E*.

Limits:

- *impurities A, B, C, D, E, F, G*: for each *impurity*, not more than the area of the peak due to *amiodarone* in the chromatogram obtained with the reference solution (0.2 per cent);
- *unspecified impurities*: for each *impurity*, not more than 0.5 times the area of the peak due to *amiodarone* in the chromatogram obtained with the reference solution (0.10 per cent);
- *total*: not more than 2.5 times the area of the peak due to *amiodarone* in the chromatogram obtained with the reference solution (0.5 per cent);
- *disregard limit*: 0.25 times the area of the peak due to *amiodarone* in the chromatogram obtained with the reference solution (0.05 per cent).

Iodides

Maximum 150 ppm.

Prepare the test and reference solutions simultaneously.

Solution A Add 1.50 g of the substance to be examined to 40 ml of *water R* at 80 °C and shake until completely dissolved. Cool and dilute to 50.0 ml with *water R*.

Test solution To 15.0 ml of *solution A* add 1.0 ml of 0.1 M *hydrochloric acid* and 1.0 ml of 0.05 M *potassium iodate*. Dilute to 20.0 ml with *water R*. Allow to stand protected from light for 4 h.

Reference solution To 15.0 ml of *solution A* add 1.0 ml of 0.1 M *hydrochloric acid*, 1.0 ml of

an 88.2 mg/l solution of *potassium iodide R* and 1.0 ml of 0.05 M *potassium iodate*. Dilute to 20.0 ml with *water R*. Allow to stand protected from light for 4 h.

Measure the absorbances (2.2.25) of the solutions at 420 nm, using a mixture of 15.0 ml of solution A and 1.0 ml of 0.1 M *hydrochloric acid* diluted to 20.0 ml with *water R* as the compensation liquid. The absorbance of the test solution is not greater than half the absorbance of the reference solution.

Heavy metals (2.4.8)

Maximum 20 ppm.

1.0 g complies with test C. Prepare the reference solution using 2 ml of *lead standard solution (10 ppm Pb) R*.

Loss on drying (2.2.32)

Maximum 0.5 per cent, determined on 1.000 g by drying at 50 °C at a pressure not exceeding 0.3 kPa for 4 h.

Sulphated ash (2.4.14)

Maximum 0.1 per cent, determined on 1.0 g.

ASSAY

Dissolve 0.600 g in a mixture of 5.0 ml of 0.01 M *hydrochloric acid* and 75 ml of *ethanol (96 per cent) R*. Carry out a potentiometric titration (2.2.20), using 0.1 M *sodium hydroxide*. Read the volume added between the 2 points of inflexion.

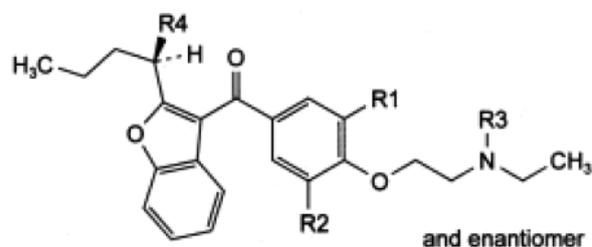
1 ml of 0.1 M *sodium hydroxide* is equivalent to 68.18 mg of $C_{25}H_{30}ClI_2NO_3$.

STORAGE

Protected from light, at a temperature not exceeding 30 °C.

IMPURITIES

Specified impurities A, B, C, D, E, F, G, H.

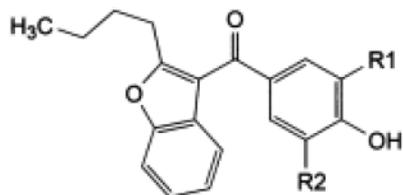


A. R1 = R2 = R4 = H, R3 = C_2H_5 : (2-butylbenzofuran-3-yl)[4-[2-(diethylamino)ethoxy]phenyl]methanone,

B. R1 = R2 = I, R3 = R4 = H: (2-butylbenzofuran-3-yl)[4-[2-(ethylamino)ethoxy]-3,5-diiodophenyl]methanone,

C. R1 = I, R2 = R4 = H, R3 = C_2H_5 : (2-butylbenzofuran-3-yl)[4-[2-(diethylamino)ethoxy]-3-iodophenyl]methanone,

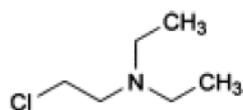
G. R1 = R2 = I, R3 = C₂H₅, R4 = OCH₃: [2-[(1*RS*)-1-methoxybutyl]benzofuran-3-yl][4-[2-(diethylamino)ethoxy]-3,5-diiodophenyl]methanone.



D. R1 = R2 = I: (2-butylbenzofuran-3-yl)(4-hydroxy-3,5-diiodophenyl)methanone.

E. R1 = R2 = H: (2-butylbenzofuran-3-yl)(4-hydroxyphenyl)methanone.

F. R1 = I, R2 = H: (2-butylbenzofuran-3-yl)(4-hydroxy-3-iodophenyl)methanone.

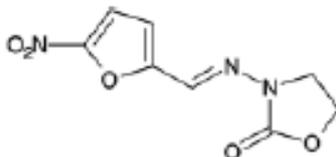


H. 2-chloro-*N,N*-diethylethanamine (2-chlorotriethylamine,(2-chloroethyl)diethylamine).

Ph Eur

Furazolidone

General Notices



$C_6H_7N_2O_3$ 225.2 67-45-8

Action and use

Antiprotozoal; antibacterial.

DEFINITION

Furazolidone is 3-(5-nitrofurfurylideneamino)oxazolidin-2-one. It contains not less than 97.0% and not more than 103.0% of $C_6H_7N_2O_3$, calculated with reference to the dried substance.

CHARACTERISTICS

A yellow, crystalline powder.

Very slightly soluble in water and in *ethanol* (96%); practically insoluble in *ether*.

IDENTIFICATION

A. The *infrared absorption spectrum*, Appendix II A, is concordant with the *reference spectrum* of furazolidone (RS 164).

B. Dissolve 1 mg in 1 ml of *dimethylformamide* and add 0.05 ml of 1M *ethanolic potassium hydroxide*. A deep blue colour is produced.

TESTS

Acidity or alkalinity

Shake 1 g for 15 minutes with 100 ml of *carbon dioxide-free water* and filter. The pH of the filtrate is 4.5 to 7.0, Appendix V L.

Nitrofurfural diacetate

Carry out in subdued light the method for *thin-layer chromatography*, Appendix III A, using *silica gel G* as the coating substance and a mixture of 95 volumes of *toluene* and 5 volumes of *1,4-dioxan* as the mobile phase. Apply separately to the plate 20 μ l of solution (1) and 10 μ l of solution (2). For solution (1) dissolve 50 mg of the substance being examined in 5 ml of *dimethylformamide* by heating on a water bath for a few minutes, allow to cool and dilute to 10

ml with acetone. Solution (2) contains 0.010% w/v solution of *nitrofurural diacetate BPCRS* in a mixture of equal volumes of *dimethylformamide* and *acetone*. After removal of the plate, heat it at 105° for 5 minutes and spray with a solution prepared by dissolving 0.75 g of *phenylhydrazine hydrochloride* in 10 ml of *ethanol (96%)*, diluting to 50 ml with *water*, adding *activated charcoal*, filtering and then adding 25 ml of *hydrochloric acid* and sufficient *water* to produce 200 ml. Any spot corresponding to *nitrofurural diacetate* in the chromatogram obtained with solution (1) is not more intense than the spot in the chromatogram obtained with solution (2).

Loss on drying

When dried to constant weight at 105°, loses not more than 0.5% of its weight. Use 1 g.

Sulphated ash

Not more than 0.1%, Appendix IX A.

ASSAY

Carry out the following procedure protected from light. To 80 mg add 150 ml of *dimethylformamide*, swirl to dissolve and add sufficient *water* to produce 500 ml. Dilute 5 ml to 100 ml with *water* and mix. Measure the *absorbance* of the resulting solution at the maximum at 367 nm, Appendix II B. Calculate the content of $C_8H_7N_2O_2$ taking 750 as the value of $A(1\%, 1\text{ cm})$ at the maximum at 367 nm.

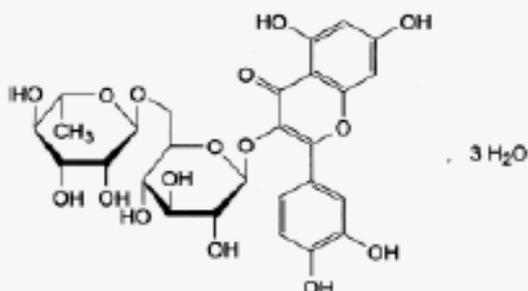
STORAGE

Furazolidone should be protected from light.

Rutoside Trihydrate

General Notices

(Ph Eur monograph 1795)



$C_{27}H_{30}O_{16} \cdot 3H_2O$ 665 153-18-4 (anhydrous)

Action and use

Bioflavinoid.

Ph Eur

DEFINITION

3-[[6-C-(6-Deoxy- α -L-mannopyranosyl)- β -D-glucopyranosyl]oxy]-2-(3,4-dihydroxyphenyl)-5,7-dihydroxy-4H-1-benzopyran-4-one.

Content

95.0 per cent to 101.0 per cent (anhydrous substance).

CHARACTERS

Appearance

Yellow or greenish-yellow, crystalline powder.

Solubility

Practically insoluble in water, soluble in methanol, sparingly soluble in ethanol, practically insoluble in methylene chloride. It dissolves in solutions of alkali hydroxides.

IDENTIFICATION

First identification B.

Second identification A, C, D.

A. Dissolve 50.0 mg in *methanol F*, dilute to 250.0 ml with the same solvent and filter if necessary. Dilute 5.0 ml of the solution to 50.0 ml with *methanol F*. Examined between 210 nm and 450 nm (2.2.25), the solution shows 2 absorption maxima, at 257 nm and 358 nm. The specific absorbance at the maximum at 358 nm is 305 to 330, calculated with reference to the anhydrous substance.

B. Infrared absorption spectrophotometry (2.2.24).

Comparison rutoside trihydrate CRS.

C. Thin-layer chromatography (2.2.27).

Test solution Dissolve 25 mg of the substance to be examined in *methanol F* and dilute to 10.0 ml with the same solvent.

Reference solution Dissolve 25 mg of *rutoside trihydrate CRS* in *methanol F* and dilute to 10.0 ml with the same solvent.

Plate TLC silica gel G plate F.

Mobile phase *butanol R*, *anhydrous acetic acid F*, *water R*, *methyl ethyl ketone F*, *ethyl acetate F* (5:10:10:30:50 V/V/V/V).

Application 10 µl.

Development Over a path of 10 cm.

Drying In air.

Detection Spray with a mixture of 7.5 ml of a 10 g/l solution of *potassium ferricyanide F* and 2.5 ml of *ferric chloride solution R1* and examine for 10 min.

Results The principal spot in the chromatogram obtained with the test solution is similar in position, colour and size to the principal spot in the chromatogram obtained with the reference solution.

D. Dissolve 10 mg in 5 ml of *alcohol F*, add 1 g of *zinc F* and 2 ml of *hydrochloric acid R1*. A red colour develops.

TESTS

Light absorbing impurities (2.2.25)

Maximum 0.10 at wavelengths between 450 nm and 800 nm.

Dissolve 0.200 g in 40 ml of *2-propanol F*. Stir for 15 min, dilute to 50.0 ml with *2-propanol F* and filter.

Substances insoluble in methanol

Maximum 3 per cent.

Shake 2.5 g for 15 min in 50 ml of *methanol F* at 20-25 °C. Filter under reduced pressure through a sintered-glass filter (1.6) (2.1.2) previously dried for 15 min at 100-105 °C, allowed to cool in a desiccator and tared. Wash the filter 3 times with 20 ml of *methanol F*. Dry the filter for 30 min at 100-105 °C. Allow to cool and weigh. The residue weighs a maximum of 75 mg.

Related substances

Liquid chromatography (2.2.29).

Test solution: Dissolve 0.10 g of the substance to be examined in 20 ml of *methanol R* and dilute to 100.0 ml with mobile phase B.

Reference solution (a): Dissolve 10.0 mg of *rutoside trihydrate CRS* in 10.0 ml of *methanol R*.

Reference solution (b): Dilute 1.0 ml of reference solution (a) to 50.0 ml with mobile phase B.

Column:

- size: $l = 0.25$ m, $\varnothing = 4.0$ mm;
- stationary phase: *octylsilyl silica gel for chromatography R* (5 μ m);
- temperature: 30 °C.

Mobile phase:

- **mobile phase A:** mix 5 volumes of *tetrahydrofuran R* with 95 volumes of a 15.6 g/l solution of *sodium dihydrogen phosphate R* adjusted to pH 3.0 with *phosphoric acid R*;
- **mobile phase B:** mix 40 volumes of *tetrahydrofuran R* with 60 volumes of a 15.6 g/l solution of *sodium dihydrogen phosphate R* adjusted to pH 3.0 with *phosphoric acid R*;

Time (min)	Mobile phase A (per cent V/V)	Mobile phase B (per cent V/V)
0 - 10	50 → 0	50 → 100
10 - 15	0	100
15 - 16	0 → 50	100 → 50
16 - 20	50	50

Flow rate: 1 ml/min.

Detection: Spectrophotometer at 280 nm.

Injection: 20 μ l.

Relative retention: With reference to *rutoside* (retention time = about 7 min): impurity B = about 1.1; impurity A = about 1.2; impurity C = about 2.5.

System suitability: Reference solution (a):

- **peak-to-valley ratio:** minimum 10, where H_1 = height above the baseline of the peak due to impurity B and H_2 = height above the baseline of the lowest point of the curve separating this peak from the peak due to *rutoside*.

Limits: Locate the impurities by comparison with the chromatogram provided with *rutoside trihydrate CRS*.

- **correction factors:** for the calculation of contents, multiply the peak areas of the following impurities by the corresponding correction factor: impurity A = 0.8; impurity C = 0.5;
- **impurity A:** not more than the area of the principal peak in the chromatogram obtained

with reference solution (b) (2.0 per cent);

— *impurity E*: not more than the area of the principal peak in the chromatogram obtained with reference solution (b) (2.0 per cent);

— *impurity C*: not more than the area of the principal peak in the chromatogram obtained with reference solution (b) (2.0 per cent);

— *total*: not more than twice the area of the principal peak in the chromatogram obtained with reference solution (b) (4.0 per cent);

— *disregard limit*: 0.05 times the area of the principal peak in the chromatogram obtained with reference solution (b) (0.1 per cent).

Water (2.5.12)

7.5 per cent to 9.5 per cent, determined on 0.100 g.

Sulphated ash (2.4.14)

Maximum 0.1 per cent, determined on 1.0 g.

ASSAY

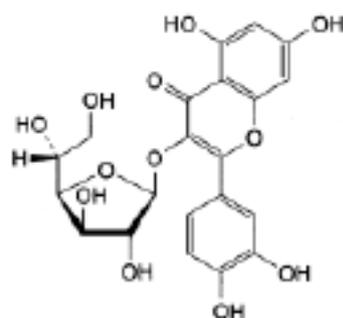
Dissolve 0.200 g in 20 ml of *dimethylformamide F*. Titrate with 0.1 M *tetrabutylammonium hydroxide*, determining the end-point potentiometrically (2.2.20).

1 ml of 0.1 M *tetrabutylammonium hydroxide* is equivalent to 30.53 mg of $C_{27}H_{30}O_{16}$.

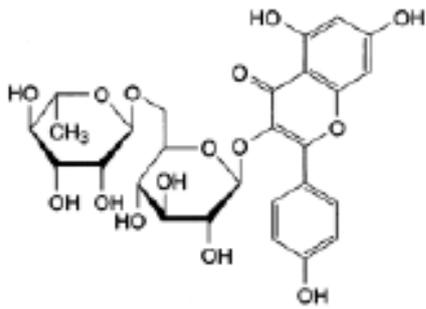
STORAGE

Protected from light.

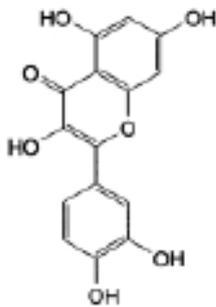
IMPURITIES



A. 2-(3,4-dihydroxyphenyl)-3-(β -D-glucopyranosyloxy)-5,7-dihydroxy-4H-1-benzopyran-4-one (isoquercitroside),



B. 3-[[6-C-(6-deoxy- α -L-mannopyranosyl)- β -D-glucopyranosyl]oxy]-5,7-dihydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-4H-1-benzopyran-4-one (kaempferol 3-rutinoside),



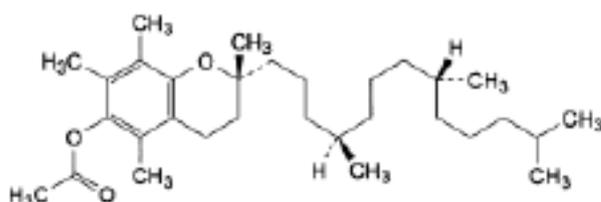
C. 2-(3,4-dihydroxyphenyl)-3,5,7-trihydroxy-4H-1-benzopyran-4-one (quercetin).

Ph Eur

***RRR*-Alpha-Tocopheryl Acetate**

General Notices

(*RRR*- α -Tocopheryl Acetate, Ph Eur monograph 1257)



$C_{31}H_{52}O_3$ 472.7

Action and use

Used in prevention and treatment of vitamin E deficiencies.

Ph Eur

DEFINITION

(2*R*)-2,5,7,8-Tetramethyl-2-[(4*R*,8*R*)-4,8,12-trimethyltridecyl]-3,4-dihydro-2*H*-1-benzopyran-6-yl acetate.

Content

95.0 per cent to 101.0 per cent.

CHARACTERS

Appearance

Clear, colourless or slightly greenish-yellow, viscous, oily liquid.

Solubility

Practically insoluble in water, freely soluble in acetone, in anhydrous ethanol and in fatty oils, soluble in ethanol (96 per cent).

IDENTIFICATION

First identification A, B.

Second identification A, C.

A. Optical rotation (2.2.7)

+ 0.25° to + 0.35°.

Dissolve 2.50 g in *anhydrous ethanol F* and dilute to 25.0 ml with the same solvent.

B. Infrared absorption spectrophotometry (2.2.24) .

Comparison α -tocopheryl acetate CRS.

C. Thin-layer chromatography (2.2.27) .

Test solution (a) Dissolve 10 mg of the substance to be examined in 2 ml of *cyclohexane F*

Test solution (b) In a ground-glass-stoppered tube, dissolve about 10 mg of the substance to be examined in 2 ml of 2.5 M *alcoholic sulphuric acid F*. Heat on a water-bath for 5 min. Cool and add 2 ml of *water R* and 2 ml of *cyclohexane F*. Shake for 1 min. Use the upper layer.

Reference solution (a) Dissolve 10 mg of α -tocopheryl acetate CRS in 2 ml of *cyclohexane F* .

Reference solution (b) Prepare as described for test solution (b), using α -tocopheryl acetate CRS instead of the substance to be examined.

Plate TLC silica gel F₂₅₄ plate F .

Mobile phase ether F, *cyclohexane F* (20:80 V/V).

Application 10 μ l.

Development Over 2/3 of the plate.

Drying In a current of air.

Detection Examine in ultraviolet light at 254 nm.

Results The principal spot in the chromatogram obtained with test solution (a) is similar in position and size to the principal spot in the chromatogram obtained with reference solution (a). In the chromatograms obtained with test solution (b) and reference solution (b), there may be 2 spots depending on the degree of hydrolysis: the spot with the higher R_f value is due to α -tocopheryl acetate and corresponds to the spot in the chromatogram obtained with reference solution (a); the spot with the lower R_f value is due to α -tocopherol.

TESTS

Related substances

Gas chromatography (2.2.28) : use the normalisation procedure.

Internal standard solution Dissolve 1.0 g of *squalane F* in *cyclohexane F* and dilute to 100.0 ml with the same solvent.

Test solution (a) Dissolve 0.100 g of the substance to be examined in 10.0 ml of the internal standard solution.

Test solution (b) Dissolve 0.100 g of the substance to be examined in 10 ml of *cyclohexane* F.

Reference solution (a) Dissolve 0.100 g of *α-tocopheryl acetate* CRS in 10.0 ml of the internal standard solution.

Reference solution (b) Dissolve 10 mg of *α-tocopherol* F and 10 mg of *α-tocopheryl acetate* F in *cyclohexane* F and dilute to 100.0 ml with the same solvent.

Column:

- *material:* fused silica;
- *size:* l = 30 m, Ø = 0.25 mm;
- *stationary phase:* *poly(dimethyl)siloxane* F (film thickness 0.25 µm).

Carrier gas: *helium for chromatography* F.

Flow rate: 1 ml/min.

Split ratio: 1:100.

Temperature:

	Time (min)	Temperature (°C)
Column	0 - 15	280
Injection port		290
Detector		290

Detection: Flame ionisation.

Injection: 1 µl of test solution (b) and reference solutions (a) and (b); inject directly onto the column or via a sufficiently inert, glass-lined injection port using an automatic injection device or other reproducible injection method.

System suitability:

- *resolution:* minimum 3.5 between the peaks due to *α-tocopherol* and *α-tocopheryl acetate* in the chromatogram obtained with reference solution (b);
- in the chromatogram obtained with reference solution (a), the area of the peak due to *α-tocopherol* is not greater than 0.2 per cent of the area of the peak due to *α-tocopheryl acetate*.

Limits:

- *total:* maximum 4.0 per cent;
- *disregard limit:* 0.1 per cent.

The thresholds indicated under Related substances (Table 2034.-1) in the general monograph *Substances for pharmaceutical use (2034)* do not apply.

ASSAY

Gas chromatography (2.2.28) as described in the test for related substances with the following modification.

Injection Test solution (a) and reference solution (a).

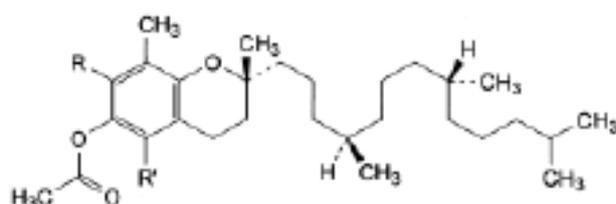
Calculate the percentage content of $C_{31}H_{52}O_3$ taking into account the declared content of α -tocopheryl acetate CRS.

STORAGE

Protected from light.

IMPURITIES

A. *RRR*- α -tocopherol,



B. R = H, R' = CH₃: (2*R*)-2,5,8-trimethyl-2-[(4*R*,8*R*)-4,8,12-trimethyltridecyl]-3,4-dihydro-2*H*-1-benzopyran-6-yl acetate (*RRF*- β -tocopheryl acetate),

C. R = CH₃, R' = H: (2*R*)-2,7,8-trimethyl-2-[(4*R*,8*R*)-4,8,12-trimethyltridecyl]-3,4-dihydro-2*H*-1-benzopyran-6-yl acetate (*RRF*- γ -tocopheryl acetate),

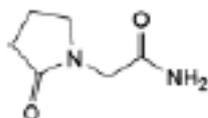
D. R = R' = H: (2*R*)-2,8-dimethyl-2-[(4*R*,8*R*)-4,8,12-trimethyltridecyl]-3,4-dihydro-2*H*-1-benzopyran-6-yl acetate (*RRF*- δ -tocopheryl acetate).

Ph Eur

Piracetam

General Notices

(Ph Eur monograph 1733)



$C_8H_{10}N_2O_2$ 142.2 7491-74-9

Action and use

Nootropic; cortical myoclonus.

Ph Eur

DEFINITION

2-(2-Oxopyrrolidin-1-yl)acetamide.

Content

98.0 per cent to 102.0 per cent (dried substance).

CHARACTERS

Appearance

White or almost white, powder.

Solubility

Freely soluble in water, soluble in ethanol (96 per cent).

It shows polymorphism (5.9).

IDENTIFICATION

Infrared absorption spectrophotometry (2.2.24).

Comparison piracetam CRS.

If the spectra obtained in the solid state show differences, dissolve the substance to be examined and the reference substance separately in ethanol (96 per cent) R, evaporate to dryness on a water-bath and record new spectra using the residues.

TESTS

Appearance of solution

The solution is clear (2.2.1) and colourless (2.2.2, Method II).

Dissolve 2.0 g in water R and dilute to 10 ml with the same solvent.

Related substances

Liquid chromatography (2.2.29).

Test solution (a) Dissolve 50.0 mg of the substance to be examined in a mixture of 10 volumes of acetonitrile R1 and 90 volumes of water R and dilute to 100.0 ml with the same mixture of solvents.

Test solution (b) Dilute 10.0 ml of test solution (a) to 50.0 ml with a mixture of 10 volumes of acetonitrile R1 and 90 volumes of water R.

Reference solution (a) Dissolve 5 mg of the substance to be examined and 10 µl of 2-pyrrolidone R in a mixture of 10 volumes of acetonitrile R1 and 90 volumes of water R and dilute to 100.0 ml with the same mixture of solvents.

Reference solution (b) Dilute 1.0 ml of test solution (a) to 100.0 ml with a mixture of 10 volumes of acetonitrile R1 and 90 volumes of water R. Dilute 5.0 ml of this solution to 50.0 ml with a mixture of 10 volumes of acetonitrile R1 and 90 volumes of water R.

Reference solution (c) Dissolve 50.0 mg of piracetam CRS in a mixture of 10 volumes of acetonitrile R1 and 90 volumes of water R and dilute to 100.0 ml with the same mixture of solvents. Dilute 10.0 ml of this solution to 50.0 ml with a mixture of 10 volumes of acetonitrile R1 and 90 volumes of water R.

Column:

— size: \approx 0.25 m, \varnothing = 4.6 mm;

— stationary phase: end-capped octadecylsilyl silica gel for chromatography R (5 µm).

Mobile phase Mix 10 volumes of acetonitrile R1 and 90 volumes of a 1.0 g/l solution of dipotassium hydrogen phosphate R; adjust to pH 6.0 with dilute phosphoric acid F.

Flow rate 1.0 ml/min.

Detection Spectrophotometer at 205 nm.

Injection 20 µl of test solution (a) and reference solutions (a) and (b).

Run time 8 times the retention time of piracetam.

Relative retention With reference to piracetam (retention time = about 4 min): impurity D = about 0.8; impurity A = about 1.15; impurity B = about 2.8; impurity C = about 6.3.

System suitability Reference solution (a):

— resolution: minimum 3.0 between the peaks due to piracetam and impurity A;

— symmetry factor: maximum 2.0 for the peak due to piracetam.

Limits:

— impurities A, B, C, D: for each impurity, not more than the area of the principal peak in the chromatogram obtained with reference solution (b) (0.1 per cent);

— unspecified impurities: for each impurity, not more than the area of the principal peak in

the chromatogram obtained with reference solution (b) (0.1 per cent);

— *total*: not more than 3 times the area of the principal peak in the chromatogram obtained with reference solution (b) (0.3 per cent);

— *disregard limit*: 0.5 times the area of the principal peak in the chromatogram obtained with reference solution (b) (0.05 per cent).

Heavy metals (2.4.8)

Maximum 10 ppm.

Dissolve 2.0 g in 20 ml of *water R*. 12 ml of the solution complies with test A. Prepare the reference solution using *lead standard solution (1 ppm Pb) R*.

Loss on drying (2.2.32)

Maximum 1.0 per cent, determined on 1.000 g by drying in an oven at 105 °C.

Sulphated ash (2.4.14)

Maximum 0.1 per cent, determined on 1.0 g.

ASSAY

Liquid chromatography (2.2.29) as described in the test for related substances with the following modification.

Injection Test solution (b) and reference solution (c).

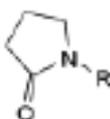
Calculate the percentage content of $C_6H_{10}N_2O_2$ from the areas of the peaks and the declared content of *piracetam CRS*.

STORAGE

Protected from light.

IMPURITIES

Specified impurities A, B, C, D.



A. R = H: pyrrolidin-2-one (2-pyrrolidone),

B. R = $CH_2-CO-O-CH_3$: methyl (2-oxopyrrolidin-1-yl)acetate,

C. R = $CH_2-CO-O-C_2H_5$: ethyl (2-oxopyrrolidin-1-yl)acetate,

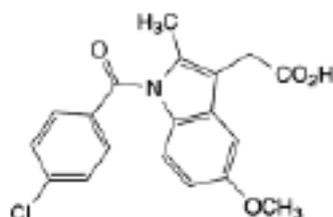
D. R = CH_2-CO_2H : (2-oxopyrrolidin-1-yl)acetic acid.

Ph Eur

Indometacin

General Notices

(Ph Eur monograph 0092)



C₁₉H₁₆ClNO₄ 357.8 53-86-1

Action and use

Cyclo-oxygenase inhibitor; analgesic; anti-inflammatory.

Preparations

Indometacin Capsules

Indometacin Suppositories

Ph Eur

DEFINITION

Indometacin contains not less than 98.5 per cent and not more than the equivalent of 100.5 per cent of [1-(4-chlorobenzoyl)-5-methoxy-2-methylindol-3-yl]acetic acid, calculated with reference to the dried substance.

CHARACTERS

A white or yellow, crystalline powder, practically insoluble in water, sparingly soluble in alcohol.

IDENTIFICATION

First identification A, C.

Second identification A, B, D, E.

A. Melting point (2.2.14): 158 °C to 162 °C.

B. Dissolve 25 mg in a mixture of 1 volume of 1 M hydrochloric acid and 9 volumes of

methanol F and dilute to 100.0 ml with the same mixture of solvents. Dilute 10.0 ml of the solution to 100.0 ml with a mixture of 1 volume of 1 M hydrochloric acid and 9 volumes of *methanol F*. Examined between 300 nm and 350 nm (2.2.25), the solution shows an absorption maximum at 318 nm. The specific absorbance at the maximum is 170 to 190.

C. Examine by infrared absorption spectrophotometry (2.2.24), comparing with the spectrum obtained with *indometacin CRS*. Examine the substances in the solid state without recrystallisation.

D. Dissolve 0.1 g in 10 ml of *alcohol F*, heating slightly if necessary. To 0.1 ml of the solution add 2 ml of a freshly prepared mixture of 1 volume of a 250 g/l solution of *hydroxylamine hydrochloride F* and 3 volumes of *dilute sodium hydroxide solution F*. Add 2 ml of *dilute hydrochloric acid F* and 1 ml of *ferric chloride solution R2* and mix. A violet-pink colour develops.

E. To 0.5 ml of the solution in alcohol prepared in identification test D, add 0.5 ml of *dimethylaminobenzaldehyde solution R2*. A precipitate is formed that dissolves on shaking. Heat on a water-bath. A bluish-green colour is produced. Continue to heat for 5 min and cool in iced water for 2 min. A precipitate is formed and the colour changes to light greyish-green. Add 3 ml of *alcohol F*. The solution is clear and violet-pink in colour.

TESTS

Related substances

Examine by thin-layer chromatography (2.2.27), using *silica gel HF₂₅₄ F* as the coating substance. Prepare the slurry using a 46.8 g/l solution of *sodium dihydrogen phosphate F*.

Test solution: Dissolve 0.2 g of the substance to be examined in *methanol F* and dilute to 10 ml with the same solvent. Prepare immediately before use.

Reference solution: Dilute 1 ml of the test solution to 200 ml with *methanol F*.

Apply separately to the plate 10 µl of each solution. Develop over a path of 15 cm using a mixture of 30 volumes of *light petroleum F* and 70 volumes of *ether F*. Allow the plate to dry in air and examine in ultraviolet light at 254 nm. Any spot in the chromatogram obtained with the test solution, apart from the principal spot, is not more intense than the spot in the chromatogram obtained with the reference solution (0.5 per cent).

Heavy metals (2.4.8)

2.0 g complies with limit test C for heavy metals (20 ppm). Prepare the standard using 4 ml of *lead standard solution (10 ppm Pb) F*.

Loss on drying (2.2.32)

Not more than 0.5 per cent, determined on 1.000 g by drying in an oven at 105 °C.

Sulphated ash (2.4.14)

Not more than 0.1 per cent, determined on 1.0 g.

ASSAY

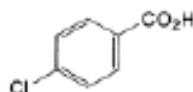
Dissolve 0.300 g in 75 ml of *acetone F*, through which *nitrogen F*, free from carbon dioxide, has been passed for 15 min. Maintain a constant stream of nitrogen through the solution. Add 0.1 ml of *phenolphthalein solution F*. Titrate with 0.1 M *sodium hydroxide*. Carry out a blank titration.

1 ml of 0.1 M *sodium hydroxide* is equivalent to 35.78 mg of C₁₅H₁₆ClNO₂.

STORAGE

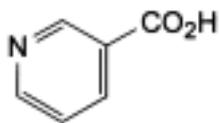
Store protected from light.

IMPURITIES



A. 4-chlorobenzoic acid.

(Ph Eur monograph 0459)



C₆H₅NO₂ 123.1 59-67-6

Action and use

Component of vitamin B.

Preparation

Nicotinic Acid Tablets

Ph Eur

DEFINITION

Nicotinic acid contains not less than 99.5 per cent and not more than the equivalent of 100.5 per cent of pyridine-3-carboxylic acid, calculated with reference to the dried substance.

CHARACTERS

A white, crystalline powder, soluble in boiling water and in boiling alcohol, sparingly soluble in water. It dissolves in dilute solutions of the alkali hydroxides and carbonates.

IDENTIFICATION

First identification A, B.

Second identification A, C.

A. Melting point (2.2.14): 234 °C to 240 °C.

B. Examine by infrared absorption spectrophotometry (2.2.24), comparing with the spectrum obtained with *nicotinic acid CRS*.

C. Dissolve about 10 mg in 10 ml of *water R*. To 2 ml of the solution add 2 ml of *cyanogen bromide solution R* and 3 ml of a 25 g/l solution of *aniline R* and shake. A yellow colour develops.

TESTS

Related substances

Examine by thin-layer chromatography (2.2.27), using *silica gel GF₂₅₄ R* as the coating substance.

Test solution Dissolve 0.5 g of the substance to be examined in *water R*, warming slightly if necessary, and dilute to 25 ml with the same solvent.

Reference solution Dilute 0.5 ml of the test solution to 100 ml with *water R*.

Apply separately to the plate 5 µl of each solution. Develop over a path of 15 cm using a mixture of 5 volumes of *water R*, 10 volumes of *anhydrous formic acid R* and 85 volumes of *propanol R*. Dry the plate at 100 °C to 105 °C for 10 min and examine in ultraviolet light at 254 nm. Any spot in the chromatogram obtained with the test solution, apart from the principal spot, is not more intense than the spot in the chromatogram obtained with the reference solution (0.5 per cent).

Chlorides (2.4.4)

Dissolve 0.25 g in *water R*, heating on a water-bath, and dilute to 15 ml with the same solvent. The solution complies with the limit test for chlorides (200 ppm).

Heavy metals (2.4.8)

1.0 g complies with limit test C for heavy metals (20 ppm). Prepare the standard using 2 ml of *lead standard solution (10 ppm Pb) R*.

Loss on drying (2.2.32)

Not more than 1.0 per cent, determined on 1.000 g by drying in an oven at 100 °C to 105 °C for 1 h.

Sulphated ash (2.4.14)

Not more than 0.1 per cent, determined on 1.0 g.

ASSAY

Dissolve 0.250 g in 50 ml of *water R*. Titrate with *0.1 M sodium hydroxide*, using 0.25 ml of *phenolphthalein solution R* as indicator, until a pink colour is obtained. Carry out a blank titration.

1 ml of *0.1 M sodium hydroxide* is equivalent to 12.31 mg of $C_6H_5NO_2$.

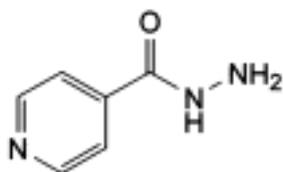
STORAGE

Store protected from light.

Ph Eur

General Notices

(*Ph Eur monograph 0146*)



C₆H₇N₃O 137.1 54-85-3

Action and use

Antituberculous.

Preparations

Isoniazid Injection

Isoniazid Tablets

Ph Eur

DEFINITION

Isoniazid contains not less than 99.0 per cent and not more than the equivalent of 101.0 per cent of pyridine-4-carbohydrazide, calculated with reference to the dried substance.

CHARACTERS

A white, crystalline powder or colourless crystals, freely soluble in water, sparingly soluble in alcohol.

IDENTIFICATION

First identification A, B.

Second identification A, C.

A. Melting point (2.2.14): 170 °C to 174 °C.

B. Examine by infrared absorption spectrophotometry (2.2.24), comparing with the spectrum obtained with *isoniazid CRS*.

C. Dissolve 0.1 g in 2 ml of *water R* and add 10 ml of a warm 10 g/l solution of *vanillin R*. Allow to stand and scratch the wall of the test tube with a glass rod. A yellow precipitate is formed, which, after recrystallisation from 5 ml of *alcohol (70 per cent V/V) R* and drying at 100 °C to 105 °C, melts (2.2.14) at 226 °C to 231 °C.

TESTS

Solution S

Dissolve 2.5 g in *carbon dioxide-free water R* and dilute to 50 ml with the same solvent.

Appearance of solution

Solution S is clear (2.2.1) and not more intensely coloured than reference solution BY₇ (2.2.2, Method II).

pH (2.2.3)

The pH of solution S is 6.0 to 8.0.

Hydrazine and related substances

Examine by thin-layer chromatography (2.2.27), using *silica gel GF₂₅₄ R* as the coating substance.

Test solution Dissolve 1.0 g of the substance to be examined in a mixture of equal volumes of *acetone R* and *water R* and dilute to 10.0 ml with the same mixture of solvents.

Reference solution Dissolve 50.0 mg of *hydrazine sulphate R* in 50 ml of *water R* and dilute to 100.0 ml with *acetone R*. To 10.0 ml of this solution add 0.2 ml of the test solution and dilute to 100.0 ml with a mixture of equal volumes of *acetone R* and *water R*.

Apply separately to the plate 5 µl of each solution and develop over a path of 15 cm using a mixture of 10 volumes of *water R*, 20 volumes of *acetone R*, 20 volumes of *methanol R* and 50 volumes of *ethyl acetate R*. Allow the plate to dry in air and examine in ultraviolet light at 254 nm. Any spot in the chromatogram obtained with the test solution, apart from the principal spot, is not more intense than the spot in the chromatogram obtained with the reference solution (0.2 per cent). Spray the plate with *dimethylaminobenzaldehyde solution R1*. Examine in daylight. An additional spot, corresponding to hydrazine, appears in the chromatogram obtained with the reference solution. Any corresponding spot in the chromatogram obtained with the test solution is not more intense than the spot corresponding to hydrazine in the chromatogram obtained with the reference solution (0.05 per cent).

Heavy metals (2.4.8)

2.0 g complies with limit test C for heavy metals (10 ppm). Prepare the standard using 2 ml of *lead standard solution (10 ppm Pb) R*.

Loss on drying (2.2.32)

Not more than 0.5 per cent, determined on 1.00 g by drying in an oven at 100 °C to 105 °C.

Sulphated ash (2.4.14)

Not more than 0.1 per cent, determined on 1.0 g.

ASSAY

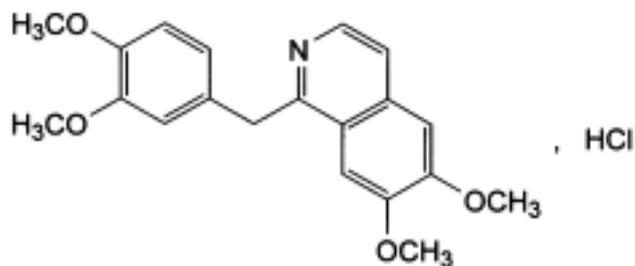
Dissolve 0.250 g in *water R* and dilute to 100.0 ml with the same solvent. To 20.0 ml of the solution add 100 ml of *water R*, 20 ml of *hydrochloric acid R*, 0.2 g of *potassium bromide R* and 0.05 ml of *methyl red solution R*. Titrate dropwise with 0.0167 M *potassium bromate*, shaking continuously, until the red colour disappears.

1 ml of 0.0167 M *potassium bromate* is equivalent to 3.429 mg of C₆H₇N₃O.

Ph Eur

General Notices

(*Ph Eur monograph 0102*)



$C_{20}H_{21}NO_4 \cdot HCl$ 375.9 61-25-6

Action and use

Antispasmodic.

Preparation

Papaverine Injection

Ph Eur

DEFINITION

1-(3,4-Dimethoxybenzyl)-6,7-dimethoxyisoquinoline hydrochloride.

Content

99.0 per cent to 101.0 per cent (dried substance).

CHARACTERS

Appearance

White or almost white, crystalline powder or white or almost white crystals.

Solubility

Sparingly soluble in water, slightly soluble in alcohol.

IDENTIFICATION

First identification A, D.

Second identification B, C, D.

A. Infrared absorption spectrophotometry (2.2.24).

Comparison papaverine hydrochloride CRS.

B. Thin-layer chromatography (2.2.27).

Test solution Dissolve 5 mg of the substance to be examined in *methanol R* and dilute to 10 ml with the same solvent.

Reference solution Dissolve 5 mg of *papaverine hydrochloride CRS* in *methanol R* and dilute to 10 ml with the same solvent.

Plate TLC silica gel GF₂₅₄plate R.

Mobile phase diethylamine R, ethyl acetate R, toluene R (10:20:70 V/V/V).

Application 10 µl.

Development Over 2/3 of the plate.

Drying At 100-105 °C for 2 h.

Detection Examine in ultraviolet light at 254 nm.

Results The principal spot in the chromatogram obtained with the test solution is similar in position and size to the principal spot in the chromatogram obtained with the reference solution.

C. To 10 ml of solution S (see Tests) add 5 ml of *ammonia R* dropwise and allow to stand for 10 min. The precipitate, washed and dried, melts (2.2.14) at 146 °C to 149 °C.

D. It gives reaction (a) of chlorides (2.3.1).

TESTS

Solution S

Dissolve 0.4 g in *carbon dioxide-free water R*, heating gently if necessary, and dilute to 20 ml with the same solvent.

Appearance of solution

Solution S is clear (2.2.1) and not more intensely coloured than reference solution BY₆ (2.2.2, Method II).

pH (2.2.3)

3.0 to 4.0 for solution S.

Related substances

Liquid chromatography (2.2.29).

Solvent mixture *acetonitrile R*, mobile phase A (20:80 V/V).

Test solution Dissolve 20.0 mg of the substance to be examined in the solvent mixture and dilute to 10.0 ml with the solvent mixture.

Reference solution (a) Dilute 1.0 ml of the test solution to 100.0 ml with the solvent mixture. Dilute 1.0 ml of this solution to 10.0 ml with the solvent mixture.

Reference solution (b) Dissolve 12 mg of *noscapine CRS* in 1.0 ml of the test solution and dilute to 100.0 ml with the solvent mixture.

Column:

—size: $l = 0.25$ m, $\text{ID} = 4.0$ mm,

—stationary phase: *base-deactivated octylsilyl silica gel for chromatography R* (5 μm).

Mobile phase:

—mobile phase A: 3.4 g/l solution of *potassium dihydrogen phosphate R* adjusted to pH 3.0 with *dilute phosphoric acid R*,

—mobile phase B: *acetonitrile R*,

—mobile phase C: *methanol R*,

Time (min)	Mobile phase A (per cent V/V/V)	Mobile phase B (per cent V/V/V)	Mobile phase C (per cent V/V/V)
0 - 5	85	5	10
5 - 12	85 → 60	5	10 → 35
12 - 20	60	5	35
20 - 24	60 → 40	5 → 20	35 → 40
24 - 27	40	20	40
27 - 32	40 → 85	20 → 5	40 → 10
32 - 40	85	5	10

Flow rate 1 ml/min.

Detection Spectrophotometer at 238 nm.

Injection 10 µl.

Relative retention with reference to papaverine (retention time = about 23.4 min): impurity E = about 0.7; impurity C = about 0.75; impurity B = about 0.8; impurity A = about 0.9; impurity F = about 1.1; impurity D = about 1.2.

System suitability Reference solution (b):

—*resolution*: minimum 1.5 between the peaks due to impurity A and papaverine.

Limits:

—*correction factors*: for the calculation of contents, multiply the peak areas of the following impurities by the corresponding correction factor: impurity C = 2.7; impurity D = 0.5; impurity A = 6.2;

—*any impurity*: not more than the area of the principal peak in the chromatogram obtained with reference solution (a) (0.1 per cent);

—*total*: not more than 5 times the area of the principal peak in the chromatogram obtained with reference solution (a) (0.5 per cent);

—*disregard limit*: 0.5 times the area of the principal peak in the chromatogram obtained with reference solution (a) (0.05 per cent).

Loss on drying (2.2.32)

Maximum 0.5 per cent, determined on 1.000 g by drying in an oven at 100-105 °C.

Sulphated ash (2.4.14)

Maximum 0.1 per cent, determined on the residue from the test for loss on drying.

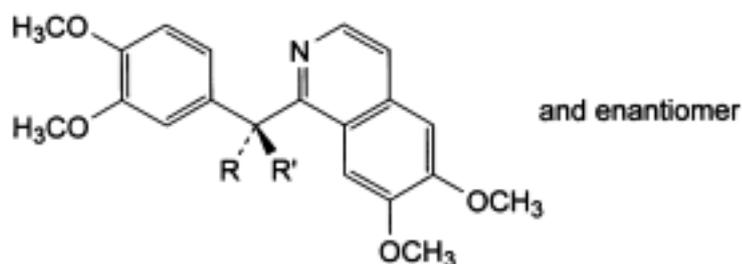
ASSAY

Dissolve 0.300 g in a mixture of 5.0 ml of 0.01 M hydrochloric acid and 50 ml of alcohol R. Carry out a potentiometric titration (2.2.20), using 0.1 M sodium hydroxide. Read the volume added between the 2 points of inflexion.

1 ml of 0.1 M sodium hydroxide is equivalent to 37.59 mg of C₂₀H₂₂ClNO₄.

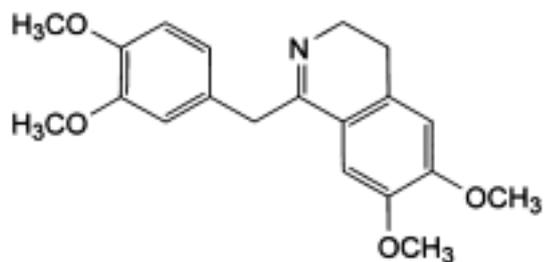
IMPURITIES

A. noscapine,

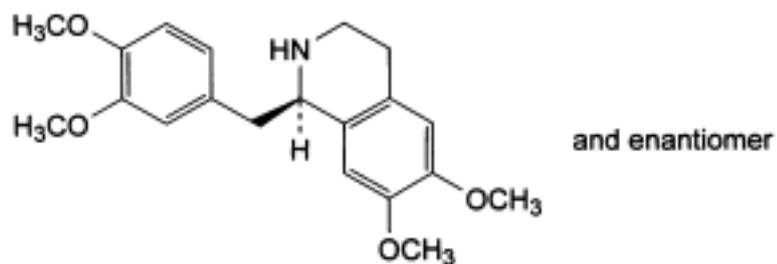


B. R = OH, R' = H: (*RS*)-(3,4-dimethoxyphenyl)(6,7-dimethoxyisoquinolin-1-yl)methanol (papaverinol),

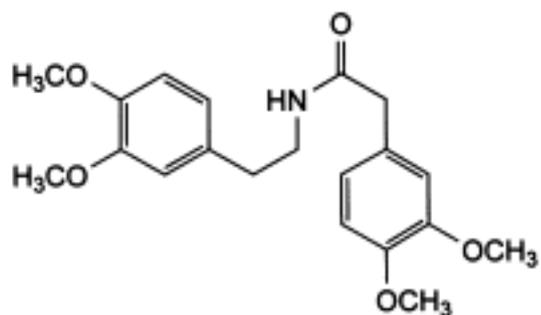
D. R + R' = O: (3,4-dimethoxyphenyl)(6,7-dimethoxyisoquinolin-1-yl)methanone (papaveraldine),



C. 1-(3,4-dimethoxybenzyl)-6,7-dimethoxy-3,4-dihydroisoquinoline (dihydropapaverine),



E. (1*RS*)-1-(3,4-dimethoxybenzyl)-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (tetrahydropapaverine),

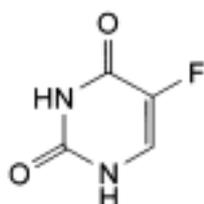


F. 2-(3,4-dimethoxyphenyl)-*N*-[2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethyl]acetamide.

Ph Eur

General Notices

(*Ph Eur monograph 0611*)



$C_4H_3FN_2O_2$ 130.1 51-21-8

Action and use

Cytotoxic.

Preparations

Fluorouracil Cream

Fluorouracil Injection

Ph Eur

DEFINITION

Fluorouracil contains not less than 98.5 per cent and not more than the equivalent of 101.0 per cent of 5-fluoropyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione, calculated with reference to the dried substance.

CHARACTERS

A white or almost white, crystalline powder, sparingly soluble in water, slightly soluble in alcohol.

IDENTIFICATION

First identification A.

Second identification B, C.

A. Examine by infrared absorption spectrophotometry (2.2.24), comparing with the spectrum obtained with *fluorouracil CRS*.

B. Examine the chromatograms obtained in the test for related substances in ultraviolet light at 254 nm. The principal spot in the chromatogram obtained with test solution (b) is similar in position and size to the principal spot in the chromatogram obtained with reference solution (a).

C. In a test-tube, heat 0.5 ml of *chromic acid cleansing mixture R* in a naked flame until white fumes appear in the upper part of the tube. The solution wets the side of the tube and there is no appearance of greasiness. Add about 2 mg of the substance to be examined and heat again in a naked flame until white fumes appear. The solution does not wet the sides of the tube.

TESTS

Solution S

Dissolve 0.5 g in *carbon dioxide-free water R* and dilute to 50 ml with the same solvent.

Appearance of solution

Solution S is clear (2.2.1) and not more intensely coloured than reference solution BY₇ or Y₇ (2.2.2, Method II).

pH (2.2.3)

The pH of solution S is 4.5 to 5.0.

Related substances

Examine by thin-layer chromatography (2.2.27), using *silica gel GF₂₅₄ R* as the coating substance.

Test solution (a) Dissolve 0.10 g of the substance to be examined in a mixture of equal volumes of *methanol R* and *water R* and dilute to 10.0 ml with the same mixture of solvents.

Test solution (b) Dilute 2 ml of test solution (a) to 10 ml with a mixture of equal volumes of *methanol R* and *water R*.

Reference solution (a) Dissolve 20 mg of *fluorouracil CRS* in a mixture of equal volumes of *methanol R* and *water R* and dilute to 10 ml with the same mixture of solvents.

Reference solution (b) Dilute 2.5 ml of reference solution (a) to 200 ml with a mixture of equal volumes of *methanol R* and *water R*.

Reference solution (c) Dissolve 5 mg of *5-hydroxyuracil R* in a mixture of equal volumes of *methanol R* and *water R* and dilute to 200 ml with the same mixture of solvents.

Apply to the plate 10 µl of each solution. Develop over a path of 12 cm using a mixture of 15 volumes of *methanol R*, 15 volumes of *water R* and 70 volumes of *ethyl acetate R*. Allow the plate to dry in air and examine in ultraviolet light at 254 nm. Any spot in the chromatogram obtained with test solution (a), apart from the principal spot, is not more intense than the spot in the chromatogram obtained with reference solution (b) (0.25 per cent). Spray with a freshly prepared 5 g/l solution of *fast blue B salt R* and subsequently with 0.1 M *sodium hydroxide*. Any spot corresponding to 5-hydroxyuracil in the chromatogram obtained with test solution (a) is not more intense than the spot in the chromatogram obtained with reference solution (c) (0.25 per cent).

Heavy metals (2.4.8)

Use a *platinum crucible*. 1.0 g complies with limit test C for heavy metals (20 ppm). Prepare the standard using 2 ml of *lead standard solution (10 ppm Pb) R*.

Loss on drying (2.2.32)

Not more than 0.5 per cent, determined on 1.000 g by drying *in vacuo* at 80 °C for 4 h.

Sulphated ash (2.4.14)

Use a *platinum crucible*. Not more than 0.1 per cent, determined on 1.0 g.

ASSAY

Dissolve 0.1000 g in 80 ml of *dimethylformamide R*, warming gently. Cool and titrate with 0.1 M *tetrabutylammonium hydroxide*, using 0.25 ml of a 10 g/l solution of *thymol blue R* in *dimethylformamide R* as indicator. Carry out a blank titration.

1 ml of 0.1 M *tetrabutylammonium hydroxide* is equivalent to 13.01 mg of C₄H₃FN₂O₂.

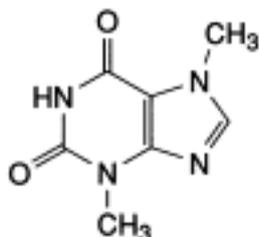
STORAGE

Store protected from light.

Ph Eur

General Notices

(Ph Eur monograph 0298)



C₇H₈N₄O₂ 180.2 83-67-0

Ph Eur

DEFINITION

Theobromine contains not less than 99.0 per cent and not more than the equivalent of 101.0 per cent of 3,7-dimethyl-3,7-dihydro-1*H*-purine-2,6-dione, calculated with reference to the dried substance.

CHARACTERS

A white powder, very slightly soluble in water and in ethanol, slightly soluble in ammonia. It dissolves in dilute solutions of alkali hydroxides and in mineral acids.

IDENTIFICATION

First identification A, C.

Second identification B, C.

A. Examine by infrared absorption spectrophotometry (2.2.24), comparing with the spectrum obtained with *theobromine CRS*.

B. Dissolve about 20 mg in 2 ml of *dilute ammonia R1*, warming slightly, and cool. Add 2 ml of *silver nitrate solution R2*. The solution remains clear. Boil the solution for a few minutes. A white, crystalline precipitate is formed.

C. It gives the reaction of xanthines (2.3.1).

TESTS

Acidity

To 0.4 g add 20 ml of boiling *water R* and boil for 1 min. Allow to cool and filter. Add 0.05 ml of *bromothymol blue solution R1*. The solution is yellow or yellowish-green. Not more than 0.2 ml of 0.01 *M sodium hydroxide* is required to change the colour of the indicator to blue.

Related substances

Examine by thin-layer chromatography (2.2.27), using *silica gel GF₂₅₄ R* as the coating substance.

Test solution To 0.2 g of the finely powdered substance to be examined add 10 ml of a mixture of 4 volumes of *methanol R* and 6 volumes of *chloroform R*. Heat under a reflux condenser on a water-bath for 15 min, shaking occasionally. Cool and filter.

Reference solution Dissolve 5 mg of *theobromine CRS* in a mixture of 4 volumes of *methanol R* and 6 volumes of *chloroform R* and dilute to 50 ml with the same mixture of solvents.

Apply separately to the plate 10 µl of each solution. Develop over a path of 15 cm using a mixture of 10 volumes of *concentrated ammonia R*, 30 volumes of *acetone R*, 30 volumes of *chloroform R* and 40 volumes of *butanol R*. Allow the plate to dry in air and examine in ultraviolet light at 254 nm. Any spot in the chromatogram obtained with the test solution, apart from the principal spot, is not more intense than the spot in the chromatogram obtained with the reference solution (0.5 per cent).

Heavy metals (2.4.8)

1.0 g complies with limit test C for heavy metals (20 ppm). Prepare the standard using 2 ml of *lead standard solution (10 ppm Pb) R*.

Loss on drying (2.2.32)

Not more than 0.5 per cent, determined on 1.000 g by drying in an oven at 100 °C to 105 °C.

Sulphated ash (2.4.14)

Not more than 0.1 per cent, determined on 1.0 g.

ASSAY

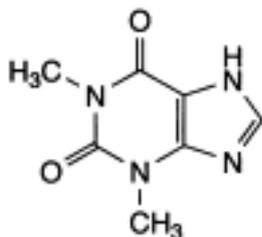
Dissolve 0.150 g in 125 ml of boiling *water R*, cool to 50 °C to 60 °C and add 25 ml of 0.1 M *silver nitrate*. Using 1 ml of *phenolphthalein solution R* as indicator, titrate with 0.1 M *sodium hydroxide* until a pink colour is obtained.

1 ml of 0.1 M *sodium hydroxide* is equivalent to 18.02 mg of C₇H₈N₄O₂.

Ph Eur

General Notices

(*Ph Eur monograph 0299*)



C₇H₈N₄O₂ 180.2 58-55-9

Action and use

Xanthine bronchodilator.

Preparations

Aminophylline Injection

Prolonged-release Theophylline Tablets

Ph Eur

DEFINITION

1,3-Dimethyl-3,7-dihydro-1*H*-purine-2,6-dione.

Content

99.0 per cent to 101.0 per cent (dried substance).

CHARACTERS

Appearance

White, crystalline powder.

Solubility

Slightly soluble in water, sparingly soluble in ethanol. It dissolves in solutions of alkali hydroxides, in ammonia and in mineral acids.

IDENTIFICATION

First identification B, D.

Second identification A, C, D, E.

A. Melting point (2.2.14): 270 °C to 274 °C, determined after drying at 100-105 °C.

B. Infrared absorption spectrophotometry (2.2.24).

Comparison Ph. Eur. reference spectrum of theophylline.

C. Heat 10 mg with 1.0 ml of a 360 g/l solution of *potassium hydroxide R* in a water-bath at 90 °C for 3 min, then add 1.0 ml of *diazotised sulphanic acid solution R*. A red colour slowly develops. Carry out a blank test.

D. It complies with the test for loss on drying (see Tests).

E. It gives the reaction of xanthines (2.3.1).

TESTS

Solution S

Dissolve 0.5 g with heating in *carbon dioxide-free water R*, cool and dilute to 75 ml with the same solvent.

Appearance of solution

Solution S is clear (2.2.1) and colourless (2.2.2, *Method II*).

Acidity

To 50 ml of solution S add 0.1 ml of *methyl red solution R*. The solution is red. Not more than 1.0 ml of 0.01 M *sodium hydroxide* is required to change the colour of the indicator to yellow.

Related substances

Liquid chromatography (2.2.29).

Test solution Dissolve 40.0 mg of the substance to be examined in the mobile phase and dilute to 20.0 ml with the mobile phase.

Reference solution (a) Dilute 1.0 ml of the test solution to 100.0 ml with the mobile phase. Dilute 1.0 ml of this solution to 10.0 ml with the mobile phase.

Reference solution (b) Dissolve 10 mg of *theobromine R* in the mobile phase, add 5 ml of the test solution and dilute to 100 ml with the mobile phase. Dilute 5 ml of this solution to 50 ml with the mobile phase.

Column:

—size: $l = 0.25$ m, $\text{ID} = 4$ mm,

—stationary phase: *octadecylsilyl silica gel for chromatography R* (7 μm).

Mobile phase Mix 7 volumes of *acetonitrile for chromatography R* and 93 volumes of a 1.36 g/l solution of *sodium acetate R* containing 5.0 ml/l of *glacial acetic acid R*.

Flow rate 2.0 ml/min.

Detection Spectrophotometer at 272 nm.

Injection 20 μl .

Run time 3.5 times the retention time of theophylline.

Relative retention with reference to theophylline (retention time = about 6 min): impurity C = about 0.3; impurity B = about 0.4; impurity D = about 0.5; impurity A = about 2.5.

System suitability Reference solution (b):

—resolution: minimum 2.0 between the peaks due to theobromine and theophylline.

Limits:

—*impurities A, B, C, D:* for each impurity, not more than the area of the principal peak in the chromatogram obtained with reference solution (a) (0.1 per cent),

—*any other impurity:* for each impurity, not more than the area of the principal peak in the chromatogram obtained with reference solution (a) (0.1 per cent),

—*total:* not more than 5 times the area of the principal peak in the chromatogram obtained with reference solution (a) (0.5 per cent),

—*disregard limit:* 0.5 times the area of the principal peak in the chromatogram obtained with reference solution (a) (0.05 per cent).

Heavy metals (2.4.8)

Maximum 20 ppm.

1.0 g complies with limit test C. Prepare the standard using 2 ml of *lead standard solution (10 ppm Pb) R*.

Loss on drying (2.2.32)

Maximum 0.5 per cent, determined on 1.000 g by drying in an oven at 100-105 °C.

Sulphated ash (2.4.14)

Maximum 0.1 per cent, determined on 1.0 g.

ASSAY

Dissolve 0.150 g in 100 ml of *water R*, add 20 ml of *0.1 M silver nitrate* and shake. Add 1 ml of *bromothymol blue solution R1*. Titrate with *0.1 M sodium hydroxide*.

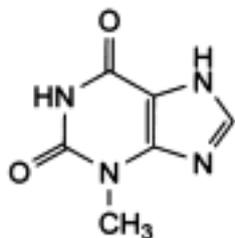
1 ml of *0.1 M sodium hydroxide* is equivalent to 18.02 mg of $C_7H_8N_4O_2$.

IMPURITIES

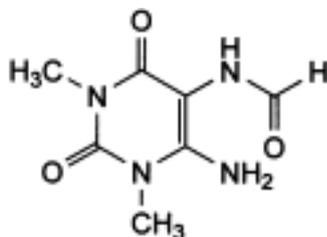
Specified impurities A, B, C, D.

Other detectable impurities E, F.

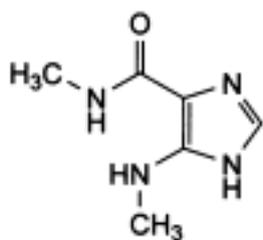
A. caffeine,



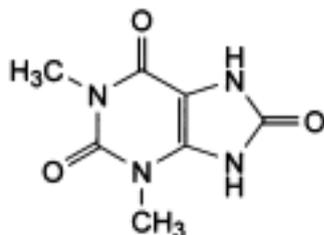
B. 3-methyl-3,7-dihydro-1H-purine-2,6-dione,



C. *N*-(6-amino-1,3-dimethyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-yl)formamide,



D. *N*-methyl-5-(methylamino)-1*H*-imidazole-4-carboxamide,



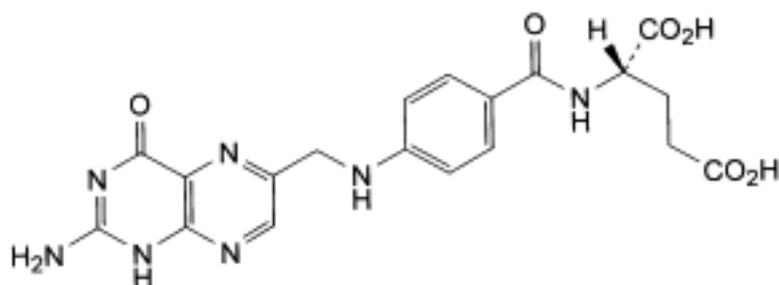
E. 1,3-dimethyl-7,9-dihydro-1*H*-purine-2,6,8(3*H*)-trione,

F. etofylline.

Ph Eur

General Notices

(*Ph Eur monograph 0067*)



$C_{19}H_{19}N_7O_6$ 441.4 59-30-3

Action and use

Used in prevention of neural tube defects and treatment and prevention of megaloblastic anaemias.

Preparations

Folic Acid Tablets

Ferrous Fumarate and Folic Acid Tablets

Ph Eur

DEFINITION

(2*S*)-2-[[4-[[[(2-amino-4-oxo-1,4-dihydropteridin-6-yl)methyl]amino]benzoyl]amino]pentanedioic acid.

Content

96.0 per cent to 102.0 per cent (anhydrous substance).

CHARACTERS

Appearance

Yellowish or orange, crystalline powder.

Solubility

Practically insoluble in water and in most organic solvents. It dissolves in dilute acids and in alkaline solutions.

IDENTIFICATION

First identification A, B.

Second identification A, C.

A. Specific optical rotation (2.2.7): + 18 to + 22 (anhydrous substance).

Dissolve 0.25 g in 0.1 M sodium hydroxide and dilute to 25.0 ml with the same solvent.

B. Examine the chromatograms obtained in the assay.

Results The principal peak in the chromatogram obtained with the test solution is similar in retention time to the principal peak in the chromatogram obtained with reference solution (a).

C. Thin-layer chromatography (2.2.27).

Test solution Dissolve 50 mg of the substance to be examined in a mixture of 2 volumes of concentrated ammonia R and 9 volumes of methanol R and dilute to 100 ml with the same mixture of solvents.

Reference solution Dissolve 50 mg of folic acid CRS in a mixture of 2 volumes of concentrated ammonia R and 9 volumes of methanol R and dilute to 100 ml with the same mixture of solvents.

Plate TLC silica gel G plate R.

Mobile phase concentrated ammonia R, propanol R, alcohol R (20:20:60 V/V/V).

Application 2 µl.

Development Over 3/4 of the plate.

Drying In air.

Detection Ultraviolet light at 365 nm.

Results The principal spot in the chromatogram obtained with the test solution is similar in position, fluorescence and size to the principal spot in the chromatogram obtained with the reference solution.

TESTS

Related substances

Liquid chromatography (2.2.29).

Test solution Dissolve 0.100 g of the substance to be examined in 5 ml of a 28.6 g/l solution of sodium carbonate R and dilute to 100.0 ml with the mobile phase. Dilute 2.0 ml of this solution to 10.0 ml with the mobile phase.

Reference solution (a) Dissolve 0.100 g of folic acid CRS in 5 ml of a 28.6 g/l solution of sodium carbonate R and dilute to 100.0 ml with the mobile phase. Dilute 2.0 ml of this solution to 10.0 ml with the mobile phase.

Reference solution (b) Dissolve 20 mg of pteric acid R in 5 ml of a 28.6 g/l solution of sodium carbonate R and dilute to 100.0 ml with the mobile phase. Mix 1.0 ml of this solution with 1.0 ml of reference solution (a) and dilute to 100.0 ml with the mobile phase.

Reference solution (c) Dilute 2.0 ml of the test solution to 20.0 ml with the mobile phase. Dilute 1.0 ml of this solution to 20.0 ml with the mobile phase.

Reference solution (d) Dissolve 10.0 mg of *N*-(4-aminobenzoyl)-L-glutamic acid R in 1 ml of a 28.6 g/l solution of sodium carbonate R and dilute to 100.0 ml with the mobile phase. Dilute 1.0 ml of this solution to 100.0 ml with the mobile phase.

Reference solution (e) Dissolve 12.0 mg of *pteroic acid R* in 1 ml of a 28.6 g/l solution of *sodium carbonate R* and dilute to 100.0 ml with the mobile phase. Dilute 1.0 ml of this solution to 100.0 ml with the mobile phase.

Column:

—size: $l = 0.25$ m, $\text{ID} = 4.0$ mm,

—stationary phase: spherical *octylsilyl silica gel for chromatography R* (5 μm) with a carbon loading of 12.5 per cent, a specific surface of 350 m^2/g and a pore size of 10 nm.

Mobile phase Mix 12 volumes of *methanol R* and 88 volumes of a solution containing 11.16 g/l *potassium dihydrogen phosphate R* and 5.50 g/l of *dipotassium hydrogen phosphate R* solution.

Flow rate 0.6 ml/min.

Detection Spectrophotometer at 280 nm.

Injection 5 μl ; inject the test solution and reference solutions (b), (c) (d) and (e).

Run time 3 times the retention time of folic acid.

Relative retention with reference to folic acid (retention time = about 8.5 min): impurity A = about 0.5; impurity B = about 0.6; impurity C = about 0.9; impurity E = about 1.27; impurity D = about 1.33; impurity F = about 2.2.

System suitability Reference solution (b):

—resolution: minimum 4.0 between the peaks due to folic acid and to impurity D.

Limits:

—impurity A: not more than the area of the principal peak in the chromatogram obtained with reference solution (d) (0.5 per cent),

—impurity D: not more than the area of the principal peak in the chromatogram obtained with reference solution (e) (0.6 per cent),

—any other impurity: not more than the area of the principal peak in the chromatogram obtained with reference solution (c) (0.5 per cent),

—total of other impurities: not more than 2 times the area of the principal peak in the chromatogram obtained with reference solution (c) (1.0 per cent),

—disregard limit: 0.1 times the area of the principal peak in the chromatogram obtained with reference solution (c) (0.05 per cent).

Water (2.5.12)

5.0 per cent to 8.5 per cent, determined on 0.150 g.

Sulphated ash (2.4.14)

Maximum 0.2 per cent, determined on 1.0 g.

ASSAY

Liquid chromatography (2.2.29) as described in the test for related substances with the following modification.

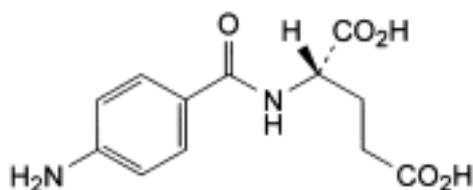
Injection Test solution and reference solution (a).

STORAGE

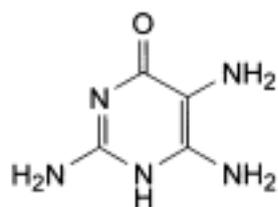
Protected from light.

IMPURITIES

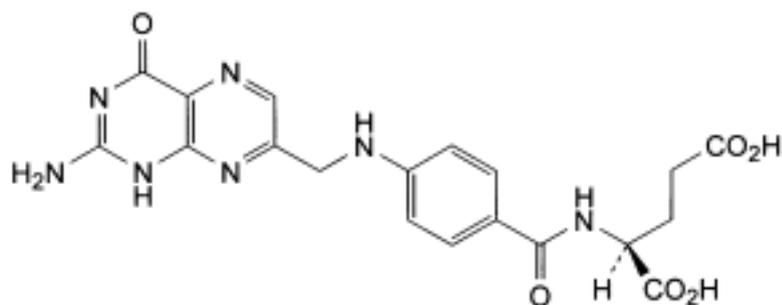
Specified impurities A, B, C, D, E, F.



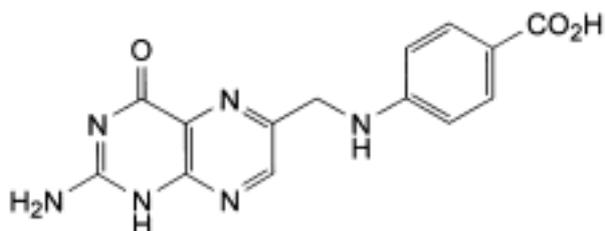
A. (2S)-2-[(4-aminobenzoyl)amino]pentanedioic acid (*N*-(4-aminobenzoyl)-L-glutamic acid),



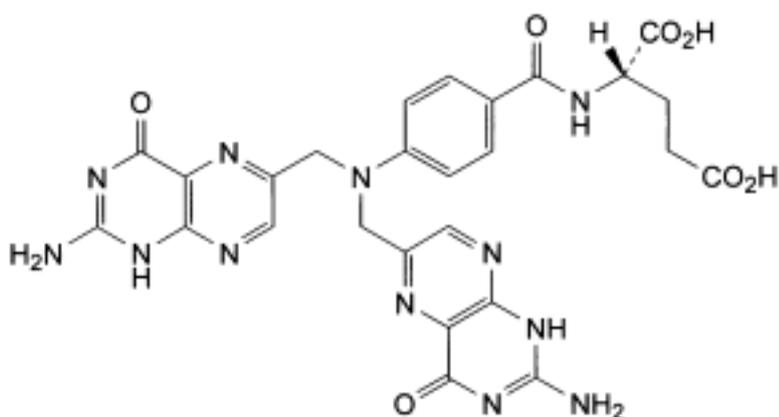
B. 2,5,6-triaminopyrimidin-4(1*H*)-one,



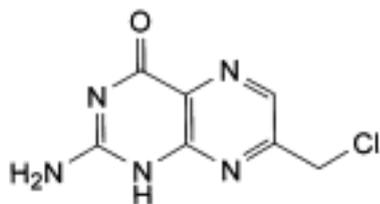
C. (2S)-2-[[4-[(2-amino-4-oxo-1,4-dihydropteridin-7-yl)methyl]amino]benzoyl]amino]pentanedioic acid (isofolic acid),



D. 4-[[[(2-amino-4-oxo-1,4-dihydropteridin-6-yl)methyl]amino]benzoyl]amino]benzoic acid (pteroic acid),



E. (2S)-2-[[4-[bis[(2-amino-4-oxo-1,4-dihydropteridin-6-yl)methyl]amino]benzoyl]amino]pentanedioic acid (6-pterinylfolic acid),

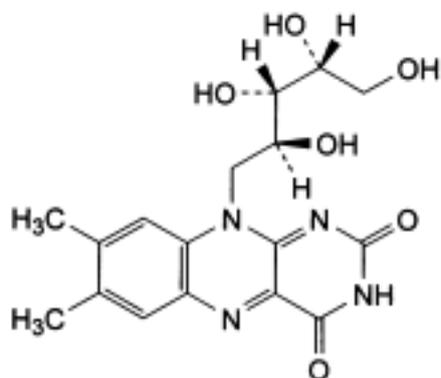


F. 2-amino-7-(chloromethyl)pteridin-4(1*H*)-one.

Ph Eur

General Notices

(*Ph Eur monograph 0292*)



$C_{17}H_{20}N_4O_6$ 376.4 83-88-5

Action and use

Component of vitamin B.

Ph Eur

DEFINITION

7,8-Dimethyl-10-[(2*S*,3*S*,4*R*)-2,3,4,5-tetrahydroxypentyl]benzo[*g*]pteridine-2,4(3*H*,10*H*)-dione.

Contents

97.0 per cent to 103.0 per cent (dried substance).

CHARACTERS

Appearance

Yellow or orange-yellow, crystalline powder.

Solubility

Very slightly soluble in water, practically insoluble in alcohol.

Solutions deteriorate on exposure to light, especially in the presence of alkali.

It shows polymorphism.

IDENTIFICATION

A. It complies with the test for specific optical rotation (see Tests).

B. Examine the chromatogram obtained in the test for lumiflavin.

Results The principal spot in the chromatogram obtained with test solution (a) is similar in position and size to the principal spot in the chromatogram obtained with reference solution (a).

C. Dissolve about 1 mg in 100 ml of *water R*. The solution has, by transmitted light, a pale greenish-yellow colour, and, by reflected light, an intense yellowish-green fluorescence which disappears on the addition of mineral acids or alkalis.

TESTS

Specific optical rotation (2.2.7)

- 115 to - 135 (dried substance).

Dissolve 50.0 mg in 0.05 M sodium hydroxide free from carbonate and dilute to 10.0 ml with the same alkaline solution. Measure the optical rotation within 30 min of dissolution.

Absorbance (2.2.25)

Dilute the final solution prepared for the assay with an equal volume of *water R*. The solution shows 4 maxima, at 223 nm, 267 nm, 373 nm and 444 nm. The ratio of the absorbance at the maximum at 373 nm to that at the maximum at 267 nm is 0.31 to 0.33, and the ratio of the absorbance at the maximum at 444 nm to that at the maximum at 267 nm is 0.36 to 0.39.

Lumiflavin

Thin-layer chromatography (2.2.27).

Test solution (a) Suspend 25 mg in 10 ml of *water R*; shake for 5 min and filter the suspension to remove the undissolved material.

Test solution (b) Shake 25 mg of the substance to be examined with 10.0 ml of *methylene chloride R* and filter the suspension to remove the undissolved material.

Reference solution (a) Suspend 25 mg of *riboflavin CRS* in 10 ml of *water R*; shake for 5 min and filter the suspension to remove the undissolved material.

Reference solution (b) Dissolve 25 mg of *lumiflavin R* in *methylene chloride R* and dilute to 50.0 ml with the same solvent. Dilute 1.0 ml of the solution to 20.0 ml with *methylene chloride R*.

Reference solution (c) Dilute 2.5 ml of reference solution (b) to 100.0 ml with *methylene chloride R*.

Plate TLC silica gel plate R (2-10 µm).

Mobile phase *water R*.

Application As follows, dry in a current of cold air after each individual application:

- 1st application: 2 µl of *methylene chloride R* followed by 2 µl of test solution (a),
- 2nd application: 2 µl of *methylene chloride R* followed by 2 µl of reference solution (a),
- 3rd application: 2 µl of reference solution (b) followed by 2 µl of reference solution (a),
- 4th application: 10 µl of test solution (b),
- 5th application: 10 µl of reference solution (c).

Development Over a path of 6 cm.

Drying In a current of cold air.

Detection Examine in ultraviolet light at 365 nm.

System suitability The chromatogram obtained with the 3rd application shows 2 clearly separated spots.

Limit In the chromatogram obtained with test solution (b):

—*lumiflavin*: any spot corresponding to lumiflavin is not more intense than the principal spot in the chromatogram obtained with reference solution (c) (0.025 per cent).

Loss on drying (2.2.32)

Maximum 1.5 per cent, determined on 1.000 g by drying in an oven at 100-105 °C.

Sulphated ash (2.4.14)

Maximum 0.1 per cent, determined on the residue obtained in the test for loss on drying.

ASSAY

Carry out the assay protected from light.

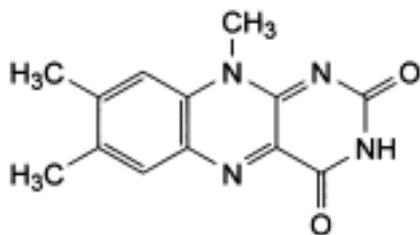
In a brown-glass 500 ml volumetric flask, suspend 65.0 mg in 5 ml of *water R* ensuring that it is completely wetted and dissolve in 5 ml of *dilute sodium hydroxide solution R*. As soon as dissolution is complete, add 100 ml of *water R* and 2.5 ml of *glacial acetic acid R* and dilute to 500.0 ml with *water R*. Place 20.0 ml of this solution in a 200 ml brown-glass volumetric flask, add 3.5 ml of a 14 g/l solution of *sodium acetate R* and dilute to 200.0 ml with *water R*. Measure the absorbance (2.2.25) at the maximum at 444 nm.

Calculate the content of $C_{17}H_{20}N_4O_6$ taking the specific absorbance to be 328.

STORAGE

In an airtight container, protected from light.

IMPURITIES



A. 7,8,10-trimethylbenzo[g]pteridine-2,4(3H,10H)-dione (lumiflavin).

Ph Eur

Литература

1. Беликов, В.Г. Фармацевтическая химия. В 2 ч.: учебное пособие / В.Г. Беликов – 2-е изд. – М.: МЕДпресс-информ, 2008. – 616 с.
2. Государственная фармакопея СССР. Вып. 1. Общие методы анализа / МЗ СССР. – 11-е изд. - М.: Медицина, 1987. – 336 с.
3. Государственная фармакопея СССР. Вып. 2. Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье / МЗ СССР. – 11-е изд., доп. – М.: Медицина, 1989. – 400 с.
4. Государственная фармакопея РФ. – 12-е изд. - М., 2008. 5. Регистр лекарственных средств России: Энциклопедия лекарств: Ежегод. сб. – М.: РЛС, 2002. – Вып. 9. – 1504 с.
6. Методы анализа лекарств. / Ф.Е. Каган, Л.А. Кириченко, Ф.А. Митченко. – Киев: Здоров'я, 1984. – 224 с.
7. Фармацевтическая химия: учеб. пособие / под ред. А.П. Арзамасцева. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004. – 640 с.
8. Блинникова, А.А. Спектрофотометрия и фотоэлектроколориметрия в анализе лекарственных средств: учебное пособие / под ред. проф. Е.А. Краснова. – Томск: Изд. ТПУ, 2001. – 92 с.
9. Дудко, В.В. Анализ лекарственных веществ по функциональным группам / В.В. Дудко, Л.А. Тихонова. – Томск, 2001. – 160 с.
10. Краснов, Е.А. Современные хроматографические методы (ГЖХ, ВЭЖХ) в фармацевтическом анализе / Е.А. Краснов, А.А. Блинникова. – Томск, 2003. – 144 с.
11. Тихонова Л.А. Курс лекций по органической химии (часть 1). – Томск, 2006. – 329 с.

Содержание

Введение.....	5
Производные фурана.....	8
Производные 5-нитрофурана.....	12
Производные бензопирана и хромана.....	21
Производные бензо- γ -пирона (флавоноиды).....	21
Производные хромана (токоферолы).....	28
Азотсодержащие гетероциклические лекарственные средства. Производные пиррола.....	34
Производные имидазола и имидазолина.	36
Производные имидазола.....	37
Производные индола.....	39
Производные пиразола.....	40
Производные ряда пиридина. Производные пиридин-3-карбоновой кислоты.....	46
Производные пиридин-4-карбоновой кислоты.....	48
Производные хинолина.....	51
Производные изохинолина.....	56
Производные пиримидина.....	59
Производные пиримидин-2,4-диона (урацила).....	60
Производные пиримидино-тиазола.....	68
Производные пурина.....	70
Пуриновые алкалоиды.....	72
Производные птеридина.....	82
Производные изоаллоксазина (витамины группы В2).....	87
Анализ лекарственных препаратов гетероциклического строения по Британской и Европейской фармакопеям.....	93
Литература.....	139