

МФБГОУ ВО

«Волгоградский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

СПЕЦИАЛЬНАЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

СОЛОДУНОВА Г.Н.

НОВИКОВ М.С.

НЕЙРОЛЕПТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА -
ПРОИЗВОДНЫЕ ФЕНОТИАЗИНА
АЦИЛЬНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ФЕНОТИАЗИНА

IV курс VII СЕМЕСТР

Занятие 7

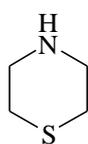
Дисциплина

СПЕЦИАЛЬНАЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

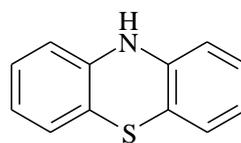
IV курс VII СЕМЕСТР
Занятие № 7

НЕЙРОЛЕПТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА ПРОИЗВОДНЫЕ ФЕНОТИАЗИНА

Фенотиазин представляет собой конденсированную гетероциклическую систему, состоящую из шестичленного гетероцикла тиазина и двух ядер бензола.

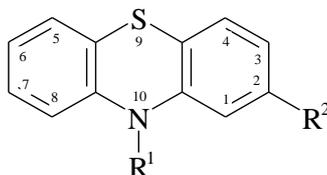


Тиазин



Фенотиазин

В нашей стране и за рубежом в 1945 году было синтезировано большое число фенотиазинов, общая формула которых:



Согласно номенклатуре ИЮПАК, фенотиазины нумеруются против часовой стрелки, начиная с атома углерода, следующего за атомом азота.

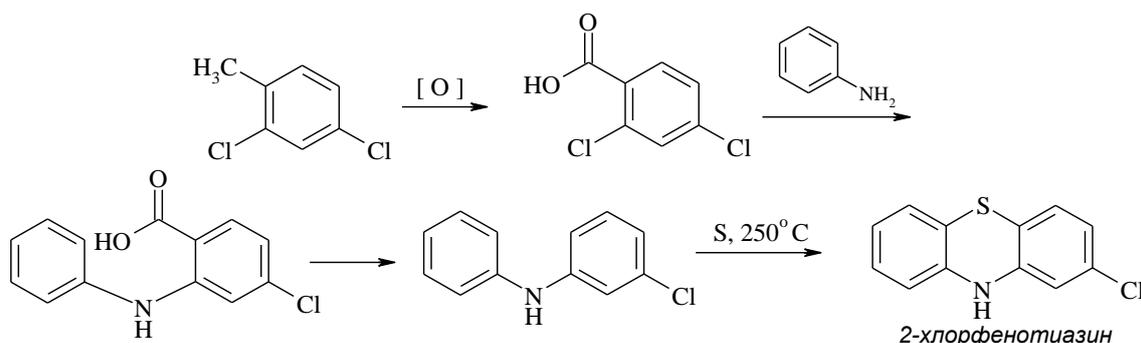
Из большого числа препаратов этой группы в медицине применяют 5 препаратов. Нам предложено для рассмотрения четыре препарата: аминазин, пропазин, этализин, этмозин.

ПОЛУЧЕНИЕ

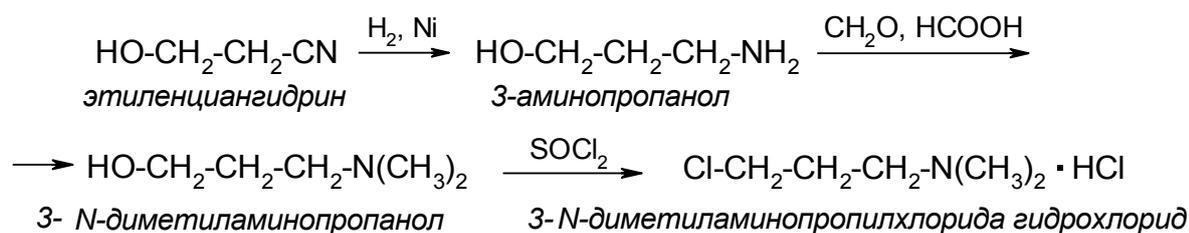
Синтез алкиламинопроизводных фенотиазина состоит из трех стадий:

1. Получение фенотиазинового ядра.
2. Синтез алкильного или ацильного радикала.
3. Присоединение радикала к фенотиазinovому ядру.

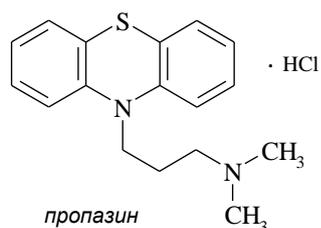
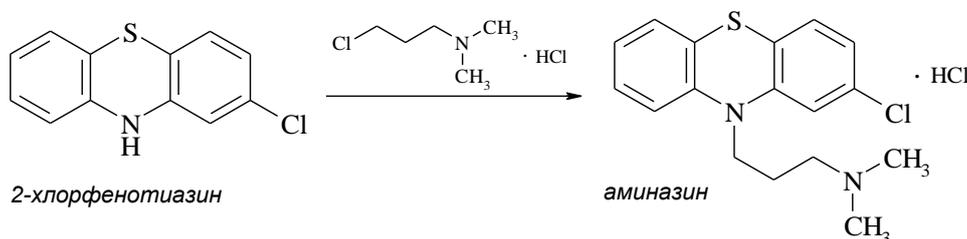
Синтез аминазина был впервые осуществлён во Франции. Впоследствии синтез его был разработан во ВНИХФИ имени С. Орджоникидзе. Для синтеза аминазина предварительно получают 2-хлорфенотиазин из 2,4-дихлортолуола. Фенотиазин может быть получен взаимодействием серы с дифениламином в присутствии катализатора – иода или хлорида алюминия. Реакция проходит при температуре 180-250°C.



Диалкиламиноалкильные соединения предварительно синтезируют из простых органических веществ. Например, 3-диметиламинопропилхлорид получают по схеме:



Присоединение диалкиламиноалкилхлоридов к фенотиазиновому ядру осуществляют замещением атома водорода в положении 10. Вначале получают основание препарата, а затем гидрохлорид. Примером может служить третья стадия синтеза аминазина из 2-хлорфенотиазина и гидрохлорида 3-диметиламинопропилхлорида:



Пропазин синтезируют по аналогичной схеме. Исходным для синтеза является *орто*-хлорторлуол, из которого окислением получают *о*-хлорбензойную кислоту и конденсируют с анилином с дальнейшим получением фенотиазинового ядра.

Аминазин и пропазин - белые или со слабым желтоватым оттенком кристаллические вещества. Температура плавления аминазина 195-198° С, а пропазина 177-181° С. Окисляясь на воздухе они меняют цвет: аминазин до красного, а пропазин до сине-зеленого цвета.

ПОДЛИННОСТЬ

1. Окисление фенотиазинового ядра.

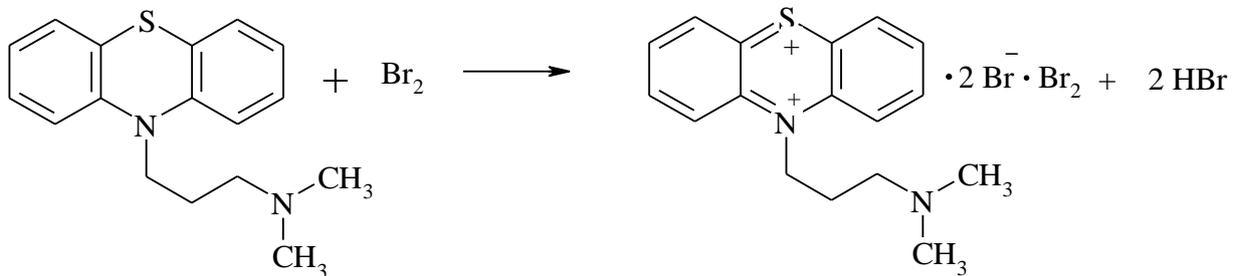
Для испытания подлинности используют способность препаратов легко окисляться с образованием окрашенных продуктов. В качестве окислителей могут быть применены бромная вода, азотная кислота, хлорид железа (III),

пероксид водорода, концентрированная серная кислота. Препараты образуют продукты окисления, имеющие красное, вишнево-красное, красно-оранжевое, малиновое окрашивание.

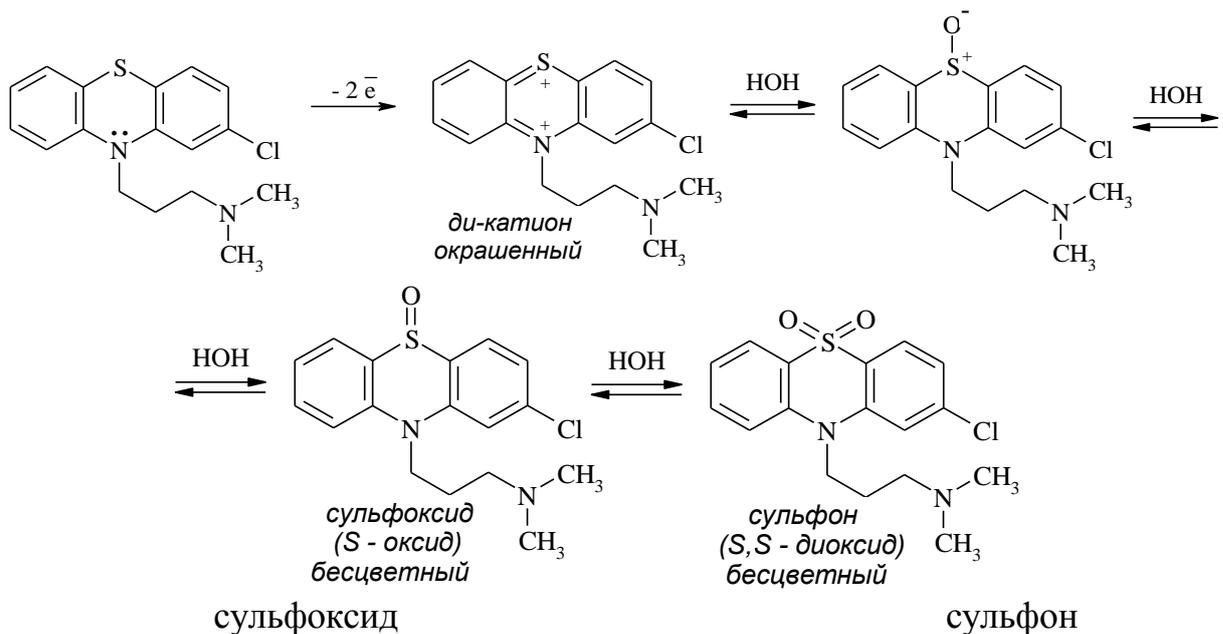
Окисление пропазина бромной водой.

Более специфичным из перечисленных реактивов на фенотиазиновое ядро является бромная вода. Этот реактив используют для отличия препаратов друг от друга (раствор препарата нагревают до кипения с бромной водой). При этом пропазин образует прозрачный буровато-красный раствор, а аминазин прозрачный светло-малиновый раствор.

Окрашенные продукты, получающиеся при нагревании производных фенотиазина с бромной водой, обусловлены образованием пербром-производных катиона фенотиазония. Фенотиазин при окислении бромом образует окрашенный в красный цвет пербромфенотиазоний:



Вместо нестойкого и токсичного реактива - бромной воды был предложен для испытания подлинности 10-алкил производных фенотиазина 1% водный раствор калия бромата в присутствии 0,15 мл разведенной соляной кислоты. Водные или водно-спиртовые 0,1% растворы аминазина и пропазина приобретают розовое или розово-оранжевое окрашивание, постепенно переходящее в малиновое или коричневое.



2. Взаимодействие с метиленовым синим.

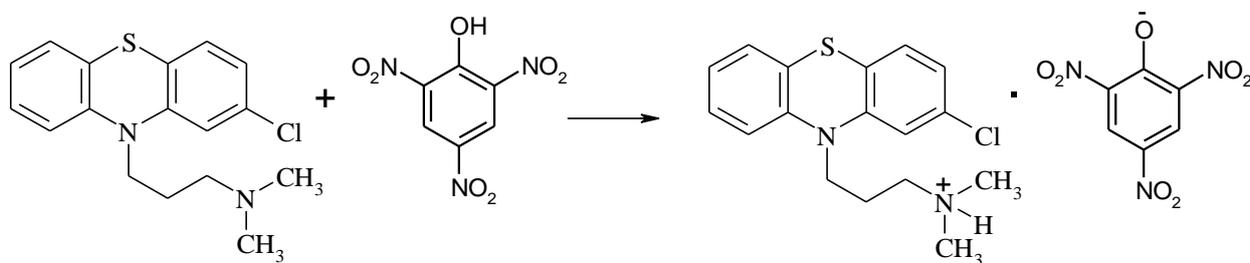
Общим реактивом на производные фенотиазина (аминазин, пропазин) является метиленовый синий, который в виде 0,1% раствора в присутствии концентрированной серной кислоты образует окрашенные продукты реакции. Аминазин приобретает пурпуровое окрашивание, пропазин - светло-коричневое.

3. Конденсация с малеиновым ангидридом.

Ацетоновый раствор малеинового ангидрида является групповым реактивом на производные фенотиазина. Продукты реакции приобретают желто-оранжевое окрашивание.

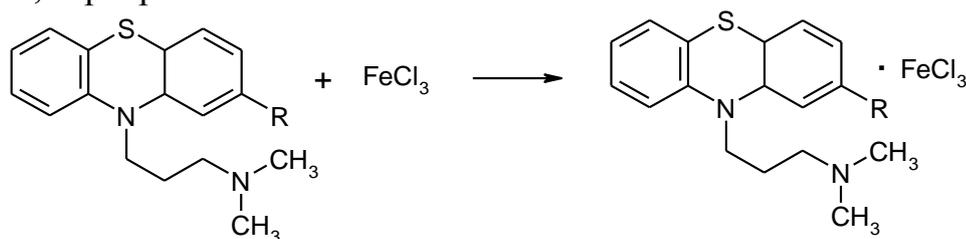
4. Взаимодействие аминазина с общеалкалоидными реактивами. Образование пикратов.

Хлорпромазина гидрохлорид с раствором пикриновой кислоты образует осадок, имеющий температуру плавления 177 °С:



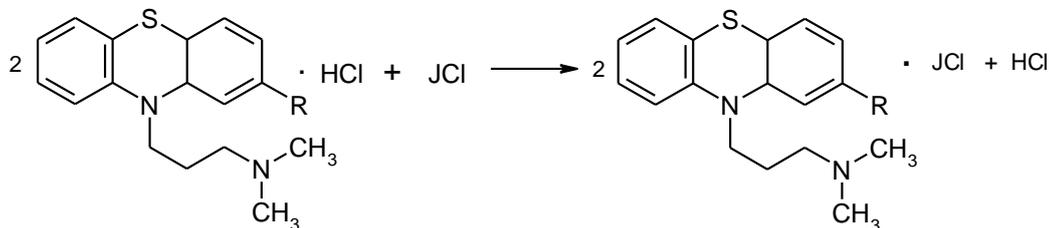
5. Образование окрашенных комплексов с солями металлов.

Окрашенные в красный цвет комплексные соединения с производными фенотиазина образуют ионы железа (III), ртути (II), кобальта, серебра.



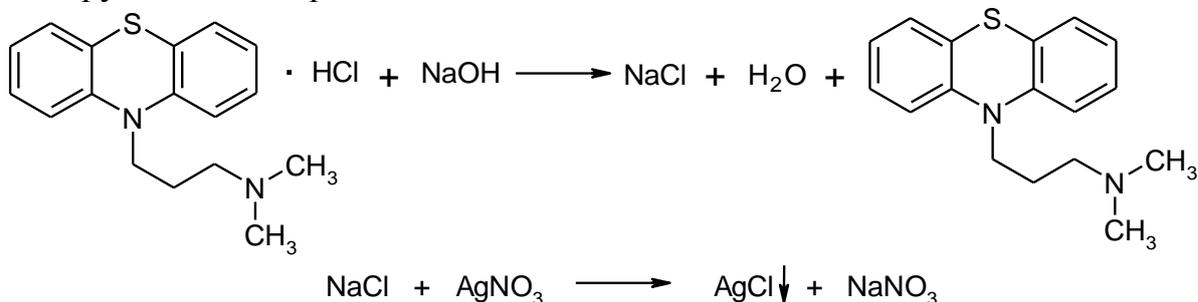
6. Взаимодействие с йодмоноклоридом.

При взаимодействии раствора йодмоноклорида с пропазином или аминазином образуется осадок бурого цвета. При последующем добавлении насыщенного водного раствора сульфаниловой кислоты и этанола пропазин приобретает зелёное, а аминазин фиолетовое окрашивание.



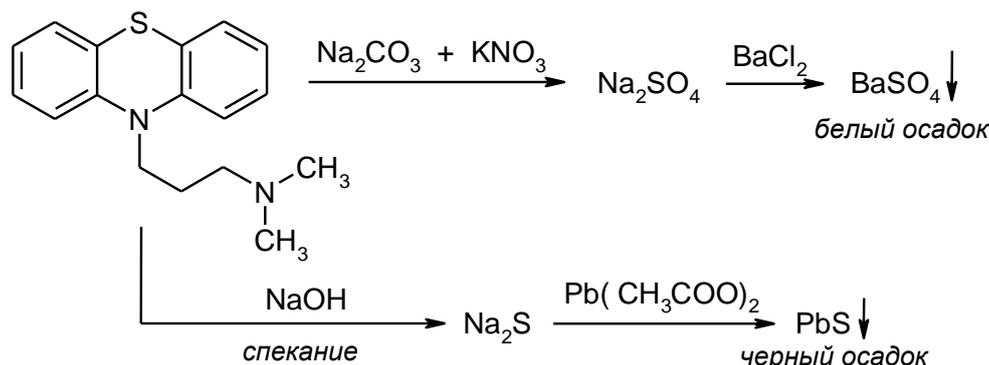
7. Определение аминазина основания и хлорид-ионов.

При действии раствора щёлочи на солевую форму аминазина или пропазина основание выпадает в осадок, который отделяют, промывают, сушат и определяют температуру плавления, а в фильтрате обнаруживают хлорид-ионы:



7. Обнаружение органически связанной серы

Наличие атома серы в молекулах производных фенотиазина устанавливают путем прокалывания с карбонатом натрия и нитратом калия. Образовавшийся сульфат-ион обнаруживают в фильтрате, используя в качестве реактива раствор хлорида бария:

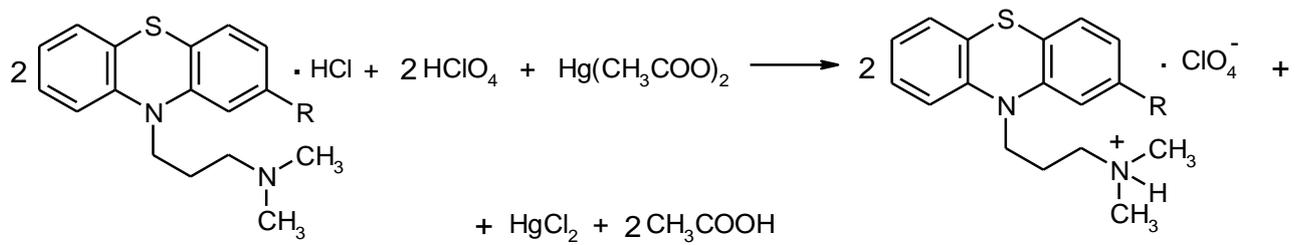


Если произвести спекание препарата со щёлочью, то после растворения зола в растворе можно обнаружить сульфид-ион действуя ацетатом свинца. При этом выпадает осадок чёрного цвета.

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

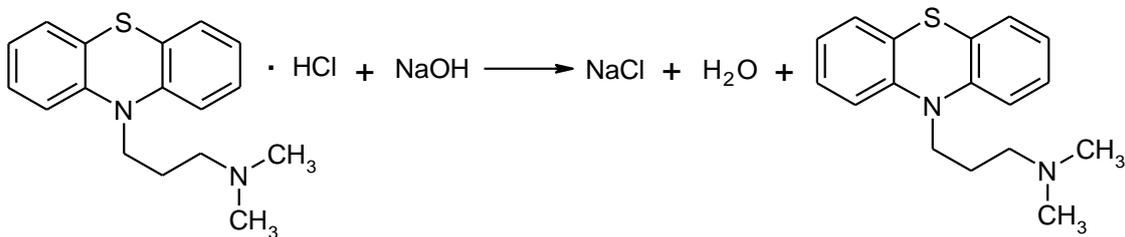
1. Неводное титрование.

Количественное определение производных фенотиазина выполняют методом титрования в неводных средах. титрантом является раствор хлорной кислоты. В качестве растворителя можно брать ацетон или ледяную уксусную кислоту, индикатор – метило-вый оранжевый (в ацетоне) или кристаллический фиолетовый (в ледяной уксусной кислоте). Так как оба препарата представляю собой соли гидрохлоридов, то для точного определения точки эквивалентности в титруемый раствор добавляют ацетата ртути (для связывания хлорид-ионов). Титрование протекает по схеме:



2. Нейтрализация. Алкалиметрическое титрование.

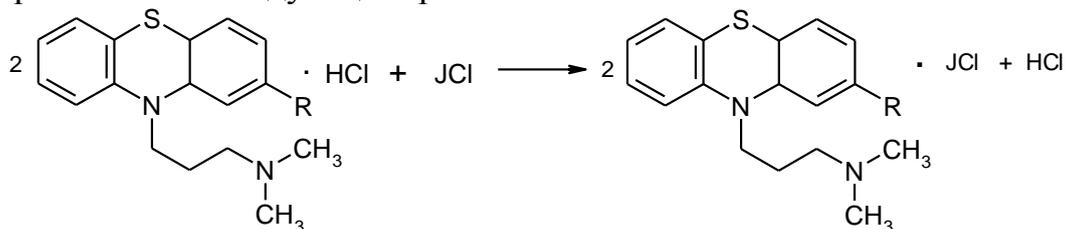
Количественную оценку аминазина и пропазина можно методом нейтрализации. титруя 0,1 М водным раствором гидроксида натрия. Индикатор – фенолфталеин. Чтобы осадок основания не мешал определению его извлекают в органическую фазу, добавляя в испытуемый раствор хлороформ. Определение протекает по схеме:



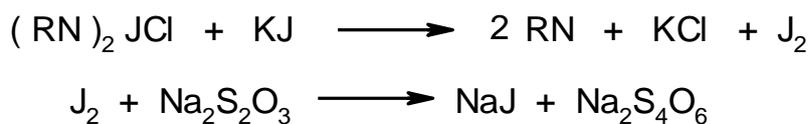
3. Иодометрическое, броматометрическое и иодхлорметрическое титрование.

Иодометрическое определение производных фенотиазина основано на образовании полииодидов. При броматометрическом определении раствор навески препарата в 2 М растворе хлористоводородной кислоты в присутствии бромида калия титруют 0,1 М раствором бромата калия до обесцвечивания появляющейся красной окраски.

Иодхлорметрическое титрование препаратов заключается в осаждении комплекса препаратов с монохлоридом иода, его отделении путём фильтрования и последующего разложения.



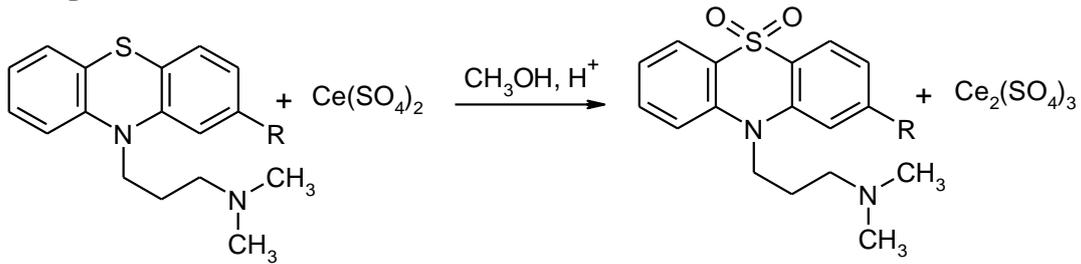
Выделившееся эквивалентное количество йода оттитровывают тиосульфатом натрия в присутствии индикатора крахмала:



4. Цериметрический метод.

Навеску препарата растворяют при нагревании в 10 мл метанола, затем охлаждают, добавляют 10 мл разведенной серной кислоты и титруют рабочим раствором сульфата церия (IV) до исчезновения возникшей после

добавления первой капли титранта окрашивания. Титрование ведут без индикатора.



ХРАНЕНИЕ

При длительном пребывании на воздухе аминазин темнеет. Он разрушается даже в темноте во влажной атмосфере. Пропазин также окисляется на воздухе с изменением окраски. Оба препарата хранят в банках тёмного стекла, плотно закупоренных пробками, залитыми парафином, в сухом, защищённом от света месте. Список «Б».

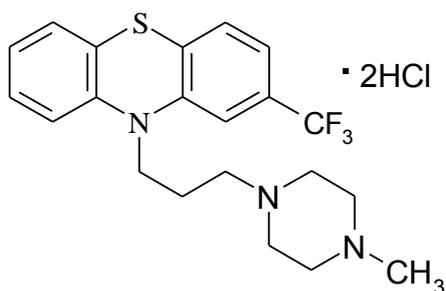
Производные фенотиазина обладают способностью проникать в организм через дыхательные пути, кожу и слизистую оболочку. При этом они вызывают аллергическую реакцию. Следует строго соблюдать технику безопасности в работе, исключая возможность попадания на кожу и слизистые оболочки.

ПРИМЕНЕНИЕ

Применяют аминазин и пропазин как нейролептические и седативные средства. Назначают при психических заболеваниях. При возникновении психомоторного возбуждения у больных шизофренией. Аминазин и пропазин усиливают действие наркотиков, снотворных, болеутоляющих и местно-анестезирующих веществ. Действие противосудорожных средств под воздействием аминазина усиливается, но в отдельных случаях может вызвать судорожные явления. Препарат оказывает сильное противорвотное действие и успокаивает икоту.

После приёма аминазина могут наблюдаться аллергические явления (зуд, отёчность слизистых оболочек, кожи рук, снижение артериального давления, состояние депрессии и тд.) Пропазин менее токсичен и реже вызывает аллергические реакции. Применяют внутрь, внутримышечно и внутривенно.

ТРИФТАЗИН

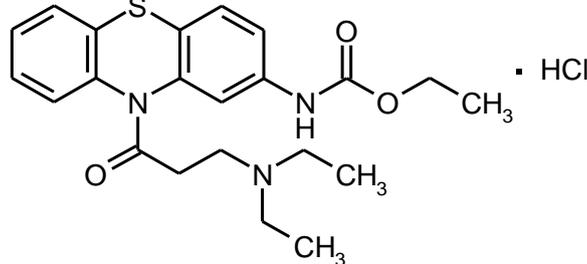


Трифлуоперазин (*Trifluoperazinum*).
Трифтазин (*Triphthazinum*)
2-Трифторметил-
10- [3'-(1''-метилпиперазинил-4'')-пропил]-
фенотиазина дигидрохлорид

М. м. (C₂₁H₂₄F₃N₂S · 2HCl) – 480,4

АЦИЛЬНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ФЕНОТИАЗИНА ЭТАЦИЗИН

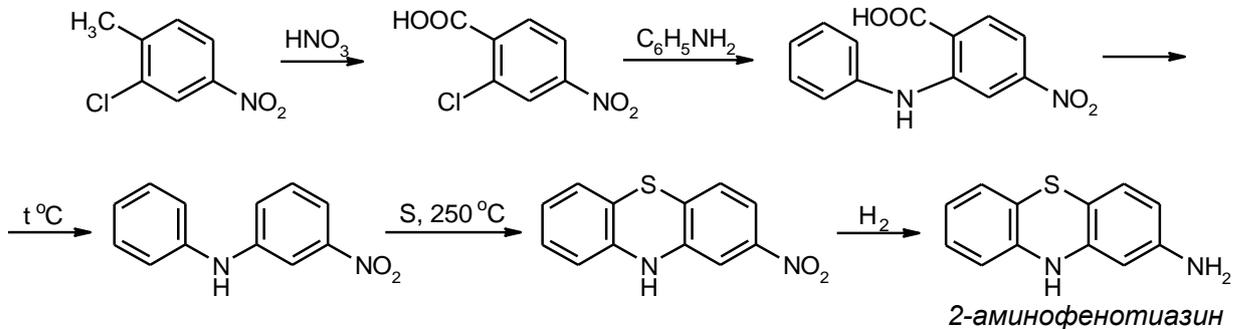
Этацизин относится к ацильным производным фенотиазина. В положении 10 он имеет N-диметиламинопропионильный радикал, а п. 2 – этоксикарбонильную группу:



Отличие синтеза 10-ацилпроизводных фенотиазина от алкилзамещённых заключается в том, что на стадии замещения атома водорода в положении 10 действуют хлорангидридом β-хлорпропионовой кислоты. Синтез протекает в две стадии.

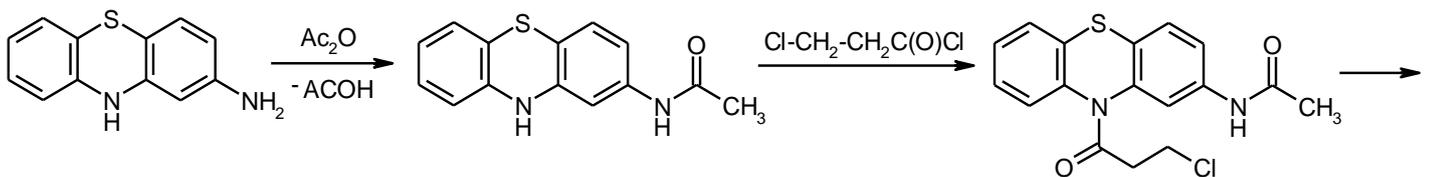
1. Синтез 2-аминофенотиазина.

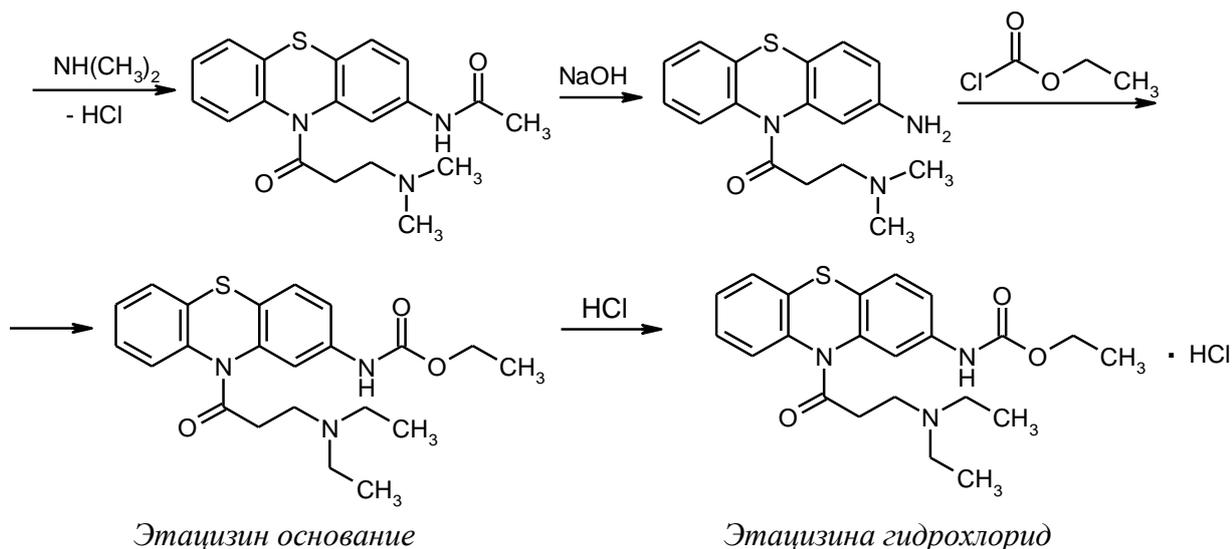
Исходным для получения фенотиазинового кольца является 2-хлор-4-нитротолуол, в котором окисляется метильный радикал и полученный продукт (2-хлор-4-нитробензойная кислота) конденсируется с анилином и затем спекается с серой при 250 °С:



2. Ацилирование циклического и экзоциклического азота хлорангидридами кислот.

Вначале защищается 2-амино группа, затем последовательно идёт ацилирование и аминирование диэтиламино по заместителю п-10. После этого снимается защита и вводится заместитель по аминогруппе в С²:





Этацизин – белый кристаллический порошок, $T_{\text{пл}}$ 199-208°C. Мало растворим в воде, растворим этаноле, очень хорошо в хлороформе.

ПОДЛИННОСТЬ

1. Спектрофотометрия в УФ области.

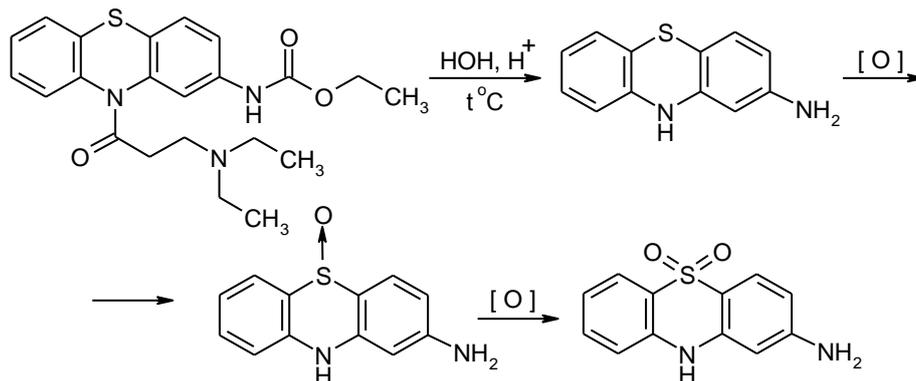
Максимумы поглощения для 10-ацилпроизводных находятся в области 1680-1660 см^{-1} . Они обусловлены наличием в молекуле амидного карбонила. Растворитель этанол.

2. Высокоэффективная жидкостная хроматография ВЭЖХ.

ВЭЖХ оказалась высокоперспективной для контроля качества производных фенотиазина. Её можно использовать на всех этапах фармацевтического анализа (подлинность, доброкачественность, количественное определение).

3. Окисление в кислой среде.

Для идентификации 10-ацилпроизводные фенотиазина в качестве окислителя используют 1% раствор калия бромата после предварительного гидролиза препарата с разведённой соляной кислотой (нагревание в течение 15 минут). Продукты окисления имеют розовое окрашивание:



4. Кипячение в среде соляной кислоты.

При кипячении этацизина с соляной кислотой его раствор окрашивается в сиреневый цвет.

5. Осаждение основания этацизина:

Реакцией подлинности является осаждение основания этацизина и определение его температуры плавления (199-208°). В водном растворе определяется хлорид-ион, путем взаимодействия его с нитратом серебра.

6. Реакции фенотиазинового ядра.

Кроме того, все качественные реакции фенотиазинового цикла, также присущи этацизину. Это реакции с метиленовым синим. С ацетоновым раствором малеинового ангидрида, с кобальтонитритом натрия в присутствии уксусного ангидрида (красное окрашивание), с тиацианатоацидокомплексами Fe, Co, Ni (окрашенные осадки) и с тиацианатоацидокомплексами Zn и Cd (белые осадки). Обнаружение атома серы. (См. выше)

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Количественные методы определения 10-ацилпроизводных дублируют методы количественной оценки 10-алкилпроизводных фенотиазина (аминазина, пропазина) (реакции писать).

1. Неводное титрование.
2. Нейтрализация. Алкалиметрическое титрование.
3. Иодометрическое, броматометрическое и
4. иодхлорметрическое титрование.
5. Цериметрический метод.

ХРАНЕНИЕ

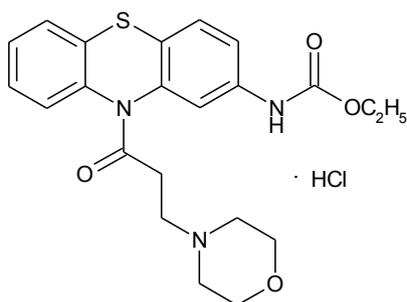
Все препараты, производные фенотиазина хранят по списку Б, с учетом их гигроскопичности и способности легко окисляться, в банках темного стекла, плотно закрытыми пробками, залитых парафином, в сухом, защищенном от света месте.

Препараты, производные фенотиазина обладают способностью проникать в организм через дыхательные пути, кожу и слизистую оболочку. При этом они вызывают аллергическую реакцию (зуд, отечность слизистых оболочек, кожи рук, снижения артериального давления, состояния депрессии и т.д.). Поэтому работать с препаратами необходимо под тягой в резиновых перчатках, По окончании работы руки нужно вымыть холодной водой (без мыла) слегка подкисленной, чтобы не допустить выделения на коже оснований препаратов.

ПРИМЕНЕНИЕ

Этацизин оказывает антиаритмическое действие. Применяют при желудочковых и наджелудочковых экстрасистолиях, тахикардии. Назначают также при инфаркте миокарда, осложненном нарушениями сердечного ритма. Назначают внутрь и внутривенно, Внутривенно вводят для купирования приступов тахикардии. Более эффективным является капельное введение (50-150 мг в 100-200 мл изотонического раствора), Выпускают в таблетках, покрытых оболочкой, по 0,05 г (50 мг) и 2,5 % раствор в ампулах по 2 мл (50 мг).

ЭТМОЗИН



Этмозин

Moracizine Hydrochloride -
морацизина гидрохлорид

*2-карбэтоксиамино-10-(3'морфолилпропионил)
фенотиазина гидрохлорид*

ЛАБОРАТОРНАЯ РАБОТА

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОДЛИННОСТИ ПРЕПАРАТА «АМИНАЗИНА»

Препарат аминазин представляет собой драже, содержащие по 25 мг активного начала (аминазина), заключенного в ячейковую упаковку по 10 штук.

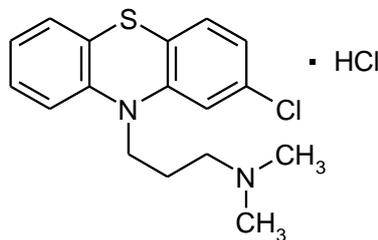
Подлинность аминазина устанавливают по следующим реакциям:

1. Выделение оснований при действии растворов щелочей: 40 мг препарата растворяют в 5 мл воды (если нужно, фильтруют) и прибавляют 0,5 мл 10 % NaOH выпадает осадок. Спустя 5 минут осадок фильтруют через плотный бумажный фильтр. Фильтрат дает характерную реакцию на хлориды.
2. Образование пикратов: 25 мг аминазина растворяют в 5 мл H₂O и прибавляют 3 мл 1 % раствора пикриновой кислоты в 95 % спирте. Выпадает осадок желтого цвета.
3. Реакция окисления: 10 мг аминазина растворяют в 1 мл воды и прибавляют 3 капли 1 % водного раствора калия бромата (или калия иодата) и 3 капли разведенной соляной кислоты. Раствор приобретает малиново-розовое окрашивание.

Aminazinum

Аминазин

Chlorpromazini Hydrochloridum *

2-Хлор-10-(3-диметиламинопропил)-фенотиазина
гидрохлорид $C_{17}H_{19}ClN_2S \cdot HCl$

М. в. 355,33

Описание

Белый или белый со слабым кремовым оттенком мелкокристаллический порошок. Слегка гигроскопичен, темнеет на свету.

Растворимость

Очень легко растворим в воде, легко растворим в 95 % спирте и хлороформе, практически нерастворим в эфире и бензоле.

Подлинность

0,05 г препарата растворяют в 10 мл воды, прибавляют 1 мл бромной воды и нагревают до кипения; получается светло-малиновый раствор.

0,01 г препарата растворяют в 1 мл воды и прибавляют 2 капли концентрированной азотной кислоты. Раствор окрашивается в красный цвет и появляется белая муть. При прибавлении следующих 2-3 капель концентрированной азотной кислоты раствор становится прозрачным и бесцветным.

0,1 г препарата растворяют в 5 мл воды и прибавляют 0,5 мл раствора едкого натра, тотчас же выпадает осадок белого цвета; через 5 минут фильтруют через плотный бумажный фильтр. Фильтрат дает характерную реакцию на хлориды.

Температура плавления 194-198° (метод 1а).

Прозрачность и цветность раствора

0,25 г препарата растворяют в 10 мл воды. Полученный раствор должен быть прозрачным и окраска его не должна быть интенсивнее эталона № 5а.

Кислотность

Раствор 0,5 г препарата в 10 мл свежeproкипяченной и охлажденной воды при добавлении 1 капли раствора метилового красного может окрашиваться в розовый цвет, переходящий от 0,05 мл 0,05 н. раствора едкого натра в оранжево-желтый.

Сульфаты

Раствор 0,2 г препарата в 10 мл воды должен выдерживать испытание на сульфаты (не более 0,05 % в препарате).

Хлорфенотиазин.

0,5 г препарата растирают в маленьком стакане с 10 мл бензола, фильтруют в делительную воронку и бензольный раствор промывают сначала 0,1 в. раствором соляной кислоты (3 раза по 2мл), а затем водой (2 раза по 2 мл). Промытый бензольный слой фильтруют в фарфоровую чашку, выпаривают досуха на водяной бане, остаток переносят в пробирку 3 мл спирта, прибавляют 1 мл насыщенной на холоду бромной воды и нагревают на кипящей водяной бане около 2 минут до исчезновения желтой окраски от брома. Затем доводят раствор до 8 мл спиртом. Окраска полученного раствора не должна превышать окраски эталонного раствора.

Примечание.

Приготовление эталонного раствора: 2 г гексагидрата хлорида кобальта ($\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$) растворяют в 100 мл воды.

Органические примеси.

0,1 г препарата растворяют в 1 мл спирта. 0,01 мл полученного раствора наносят на полоску бумаги для хроматографии. Хроматографируют нисходящим методом в системе *n*-бутиловый спирт : вода : уксусная кислота (50 : 50 : 1) до тех пор, пока фронт растворителя не пройдет 12—15 см (примерно 5 часов). Подсушенную на воздухе хроматограмму опрыскивают реактивом Драген-дорфа. Не должно быть пятен на линии старта.

Примечание:

1. Хроматограмму, проявленную реактивом Драгендорфа, водой не промывают.
2. Используют продольно разрезанную бумагу для хроматографии. Перед хроматографированием полоску с нанесенными веществами выдерживают в течение 30 минут в камере для насыщения.

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

0,25—0,30 г препарата (точная навеска) растворяют в смеси 30 мл ацетона и 5 мл раствора ацетата окисной ртути и прибавляют 1 мл насыщенного раствора метилового оранжевого в ацетоне. Титруют 0,1 н.

раствором хлорной кислоты до розового окрашивания.

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 н. раствора хлорной кислоты соответствует 0.03553 г $C_{17}H_{19}ClN_2S \cdot HCl$, которого в пересчете на сухое вещество должно быть не менее 99,0 % и не более 101,0 %.

Хранение

Список Б. В банках темного стекла, плотно закрытых пробками, залитыми парафином; в сухом, защищенной от света месте.

Высшая разовая доза внутрь 0,3 г.

Высшая суточная доза внутрь 1,5 г.

Высшая разовая доза внутримышечно 0,15 г.

Высшая суточная доза внутримышечно 1,0 г.

Высшая разовая доза в вену 0,05 г. Высшая суточная доза в вену 0,25 г.

Нейролептическое средство.

Примечание:

Работу с аминазином следует проводить под тягой, в резиновых перчатках. По окончании работы руки нужно вымыть холодной водой, лучше слегка подкисленной, без мыла.

Dragee Aminazini 0,025; 0,05 aut 0,1

Драже аминазина 0,025 г, 0,05 г или 0,1 г

Состав на одно драже.

Аминазина.....	0,025 г, 0,05 г или 0,1 г
Вспомогательных веществ	до получения драже весом 0,1 г, 0,25 г или 0,5 г

1 драже содержит:

Активное вещество: хлорпромазина гидрохлорид - 50 мг;

Вспомогательные вещества: сахароза (сахар) - 282.358 мг, патока крахмальная - 15.778 мг, желатин - 0.166 мг, воск - 0.0455 мг, тальк - 0.0455 мг, титана диоксид - 1.27 мг, масло подсолнечное - 0.07 мг, краситель железа оксид красный - 0.267 мг.

Описание

Драже круглой формы, желтого цвета по 0,025 г и зеленого цвета по 0,05 г и 0,1 г. Колебания в весе отдельных драже $\pm 15\%$.

Подлинность

1 драже с дозировкой 0,1 г, 2 драже с дозировкой 0,05 г или 4 драже с дозировкой 0,025 г взбалтывают с 20 мл воды до полного распада и фильтруют. Фильтрат дает реакции подлинности, указанные в статье «Aminazinum».

Количественное определение

25 драже по 0,025 г помещают в мерную колбу емкостью 100 мл, а 25 драже по 0,05 г и 0,1 г помещают в мерные колбы емкостью 200 мл. В

первую колбу прибавляют 50 мл, а в остальные — по 100 мл воды, взбалтывают до полного распада драже, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают. 5 мл раствора, взятые из колбы с дозировкой 0,1 г и по 10 мл из колб с дозировкой 0,025 г и 0,05 г, помещают в мерные колбы емкостью 1 л, прибавляют 0,1 мл разведенной соляной кислоты, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают. По 10 мл полученных растворов переносят в мерные колбы емкостью 100 мл, доводят объем раствора водой до метки, перемешивают и измеряют оптическую плотность полученных растворов на спектрофотометре в кювете с толщиной слоя в 1 см при длине волны 255 нм.

Параллельно в тех же условиях проводят измерение оптической плотности раствора стандартного образца аминазина.

В контрольную кювету помещают воду.

Содержание аминазина в одном драже в граммах (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{D_1 * 0,000625 * V * 100}{D_0 * 25 * V_1}$$

где D_1 — оптическая плотность испытуемого раствора;

D_0 — оптическая плотность раствора стандартного образца;

0,000625 — содержание аминазина в граммах в растворе стандартного образца;

25 — количество драже, взятое для определения;

V — объем испытуемого раствора первого разведения;

V_1 — объем испытуемого раствора, взятого из первого разведения в миллилитрах.

Содержание $C_{17}H_{19}ClN_2S \cdot HCl$ в одном драже соответственно должно быть 0,0212—0,0287 г, 0,0425—0,0575 г или 0,085—0,115 г.

Примечание.

Приготовление раствора стандартного образца. 0,0625 г (точная навеска) стандартного образца помещают в мерную колбу емкостью 1 л, прибавляют 200 мл воды, 0,1 мл разведенной соляной кислоты и после полного растворения доводят объем раствора водой до метки. 10 мл полученного раствора переносят в мерную колбу емкостью 100 мл, доводят водой до метки и снова перемешивают.

Хранение. Список Б. В защищенном от света месте.

Примечание. Меры предосторожности см. статью «Aminazinum».

Задача 1:

Аминазин - нейролептик из группы производных фенотиазина. Назначают для устранения бреда и галлюцинации, купирования психомоторного возбуждения, уменьшения тревоги и беспокойства. При назначении препарата в виде драже максимальная суточная доза для взрослого человека в первый месяц составляет 400 мг во второй месяц – 300 мг и в третий – 200 мг. Одна упаковка содержит 10 драже по 50 мг действующего препарата. Рассчитайте, сколько драже в сутки, больной должен принимать в первый и во второй месяц, и сколько упаковок необходимо ему купить для трёхмесячного курса лечения.

Задача 2:

25 драже аминазина по 0,025 г помещают в мерную колбу емкостью 100 мл, прибавляют 50 мл воды, взбалтывают до полного распада драже, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают. 10 мл полученного раствора помещают в мерную колбу емкостью 1 л, прибавляют 0,1 мл разведенной соляной кислоты, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают. 10 мл полученного раствора переносят в мерную колбу емкостью 100 мл, доводят объем раствора водой до метки, перемешивают и измеряют оптическую плотность полученных растворов на спектрофотометре в кювете с толщиной слоя в 1 см при длине волны 255 нм. Оптическая плотность испытуемого раствора $D = 0,369$.

Параллельно в тех же условиях проводят измерение оптической плотности раствора стандартного образца аминазина $D_0 = 0,365$.

Вычислить содержание аминазина в одном драже в граммах и в процентах. Сделайте вывод о соответствии препарата требованию ГФ.