

КОНСПЕКТ ПРАКТИЧЕСКОГО ЗАНЯТИЯ

по дисциплине «Фармацевтическая химия»

IV курс, 8 семестр, занятие № 10

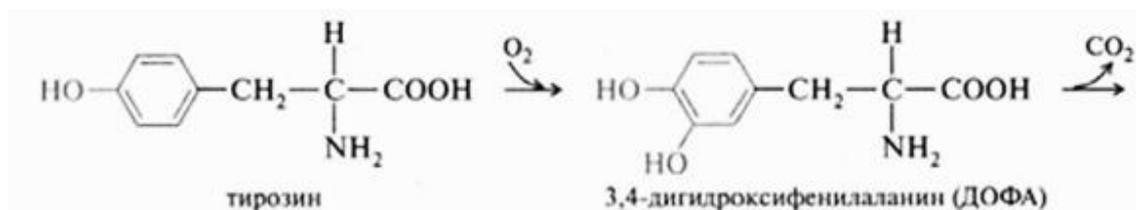
Тема занятия: «Гормоны мозгового слоя надпочечников»

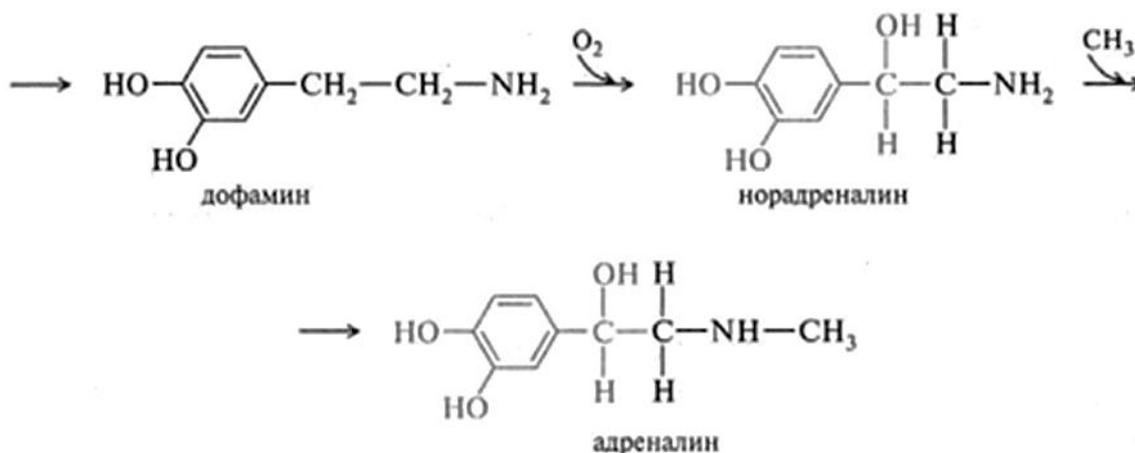
ГОРМОНЫ МОЗГОВОГО СЛОЯ НАДПОЧЕЧНИКОВ

Гормоны мозгового слоя надпочечников, так же как и тиреоидные гормоны, являются производными ароматических аминокислот. Такие гормоны, как адреналин, норадреналин и дофамин, имеют общее название катехоламины и синтезируются из единого предшественника — тирозина. Последний, в свою очередь, образуется из фенилаланина в результате фенилаланин-гидроксилазной реакции. Эта реакция катализируется полиферментным комплексом, в состав которого входит фенилаланин-гидроксилаза и редуктазы фолата и дигидроптерина.

Биосинтез. Получаемые в процессе биосинтеза в организме соединения носят название катехоаминов – группы биогенных аминов, производных прирокатехина (катехола).

Катехоламины синтезируются в хромоаффинных клетках мозгового слоя надпочечников. Сигналом на синтез этих гормонов является нервный импульс, в результате чего запускается синтез катехоламинов из тирозина. Больше всего синтезируется адреналина (примерно 80% от общего количества катехоламинов). Процесс синтеза адреналина протекает в четыре стадии, причем ключевым ферментом является тирозингидроксилаза. Ниже представлена схема биосинтеза катехоламинов из тирозина:





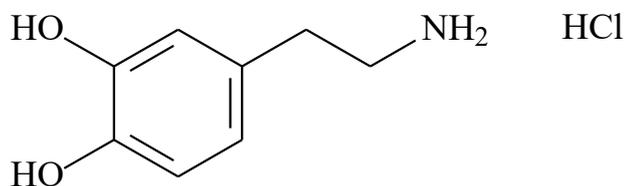
Каждый этап биосинтеза катализируется в организме определенным ферментом. Синтез дофа – ферментом тирозингидроксилазой и активируется ионами кальция. Превращение дофа (допа) в дофамин катализируется декарбоксилазой. Дофамин накапливается в различных отделах ЦНС. В аксонах нервных волокон и в мозговом слое надпочечников дофамин выполняет роль промежуточного метаболита. В этих тканях он при участии β-гидроксилазы гидроксилируется до *l*-норадреналина, который в мозговом слое надпочечников при участии фениламиноэтанол-N-метилтрансферазы превращается в *l*-адреналин. Таким образом, адренергический медиатор норадреналин является предшественником адреналина, а дофамин – нейромедиатором.

Рецепторы катехоламинов есть практически во всех тканях организма человека. Они регулируют многие физиологические функции, в т.ч. повышают частоту и силу сердечных сокращений, уменьшают периферическое сопротивление сосудов, стимулируют гликогенолиз, липолиз, белковый обмен и т.д.

В качестве лекарственных средств применяют допамин (дофамин), эпинефрин (адреналин), эпинефрина гидротартрат, норэпинефрина (норадреналина) гидротартрат.

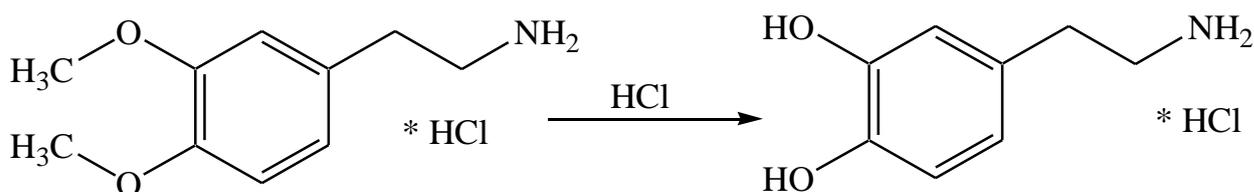
ДОФАМИНА ГИДРОХЛОРИД

Dopamini hydrochloridum



Получение

Дофамин получают обработкой гидрохлорида гомовератриламина хлороводородной кислотой при 100-115°C:



Физические свойства

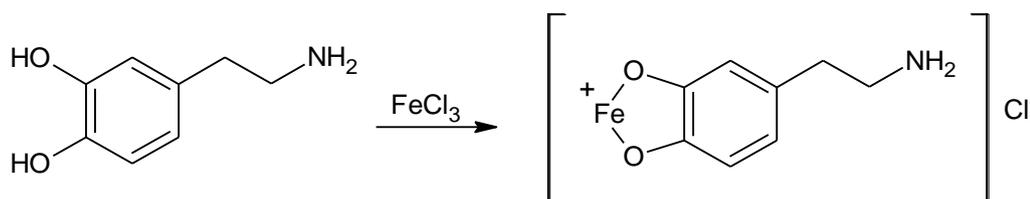
Белый или белый с кремоватым оттенком кристаллический порошок без запаха. Т. Пл. 245-259°C (с разложением). Легко растворим в воде, мало растворим или растворим в спирте 96 %, умерено растворим в ацетоне.

Подлинность

1. Подлинность подтверждают по ИК-спектру, снятому в дисках с калия бромидом в области 2000-400 см⁻¹. Полосы поглощения должны полностью совпадать с прилагаемым к ФС рисунком спектра.

2. УФ-спектр 0,005%-ного раствора дофамина в 0,1М хлороводородной кислоте в области 230-300 нм должен иметь максимум поглощения при 280 нм и минимум поглощения при 250 в метаноле.

3. Взаимодействие с хлоридом железа (III). Появляется изумрудно-зеленое окрашивание.

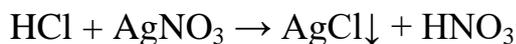


Если в пробирку добавить 1 каплю раствора аммиака, окрашивание переходит в вишнево-красное.

4. Дофамин вступает, как и другие фенолы, в реакции азосочетания, образуя окрашенные азосоединения.

5. При взаимодействии с нингидрином появляется желтое окрашивание.

6. Обнаружение хлорид-иона проводят с помощью раствора нитрата серебра. Образуется белый творожистый осадок.



Доброкачественность

1. Устанавливают наличие примеси исходного продукта синтеза – гомовератриламина (не более 0,8%). Испытание выполняют методом ТСХ на пластинках с порошковой целлюлозой в системе *n*-бутанол – ледяная уксусная кислота – вода (40:10:50). После высушивания и проявления пятно примеси не должно превышать пятно свидетеля (по величине и интенсивности окраски). Также для обнаружения этой примеси используют метод ВЭЖХ (см. ФС).

2. Определяют содержание сульфатов и тяжелых металлов.

3. Определяют микробиологическую чистоту и бактериальные эндотоксины (для препаратов парентерального применения).

Количественное определение

Дофамин количественно определяют методом неводного титрования в среде ледяной уксусной кислоты с добавлением ацетата ртути (А). В качестве среды можно использовать смесь муравьиной кислоты и уксусного ангидрида (В). Титруют 0,1М раствором хлорной кислоты (индикатор метиловый фиолетовый или кристаллический фиолетовый). Конечную точку титрования можно определить потенциометрически.

Схема А

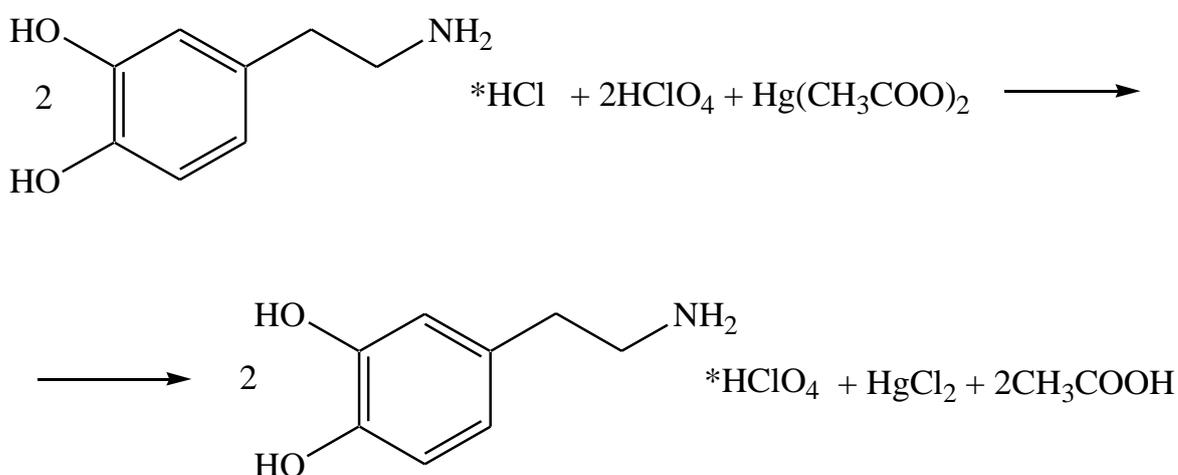
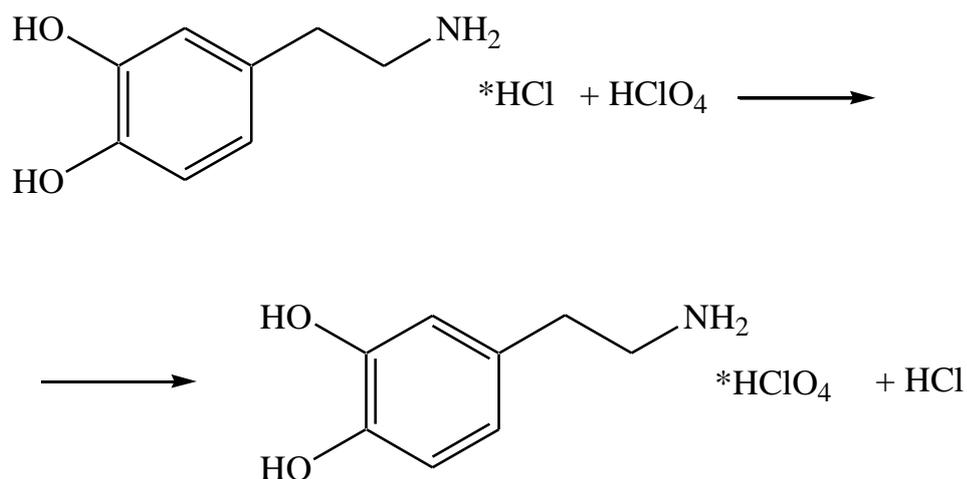


Схема Б



Хранение

Поскольку дофамин легко окисляется под действием света и кислорода воздуха, его следует хранить в защищенном от света месте в герметически укупоренной таре из оранжевого стекла или в запаянных ампулах.

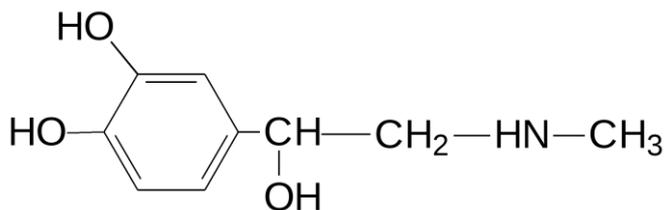
Применение

Применяется допамина гидрохлорид как кардиостимулирующее средство при шоковом состоянии. А также для улучшения гемодинамики при острой сердечной недостаточности, почечной недостаточности и др. Обычно вводят в виде 0,5% или 4% растворов (по 0,025 или 0,2 г соответственно).

Выпускается допамина гидрохлорид в виде 0,5% , 1%, 4% растворов в ампулах.

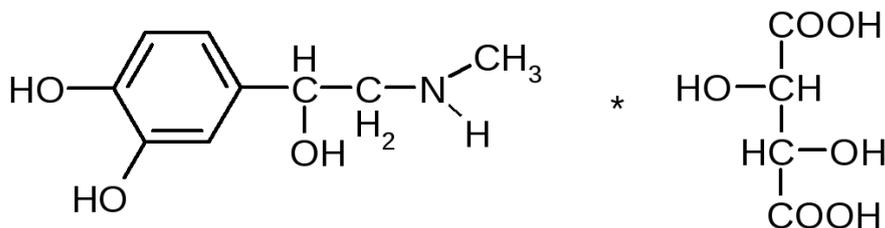
АДРЕНАЛИН (ЭПИНЕФРИН)

Adrenalinum (Epinephrinum)



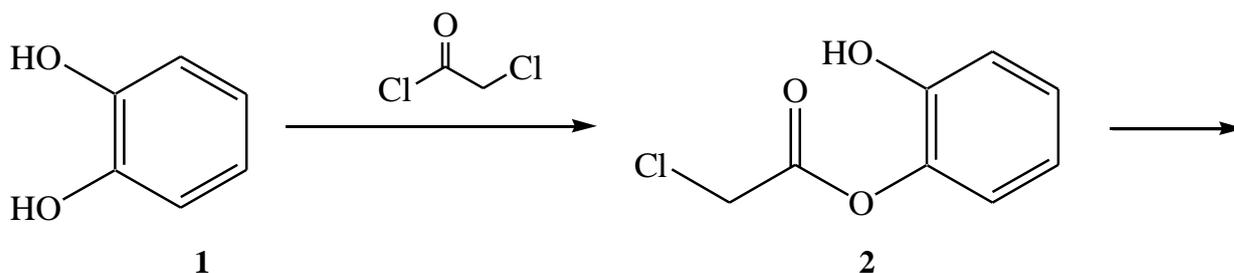
АДРЕНАЛИНА (ЭПИНЕФРИНА) ГИДРОТАРТРАТ

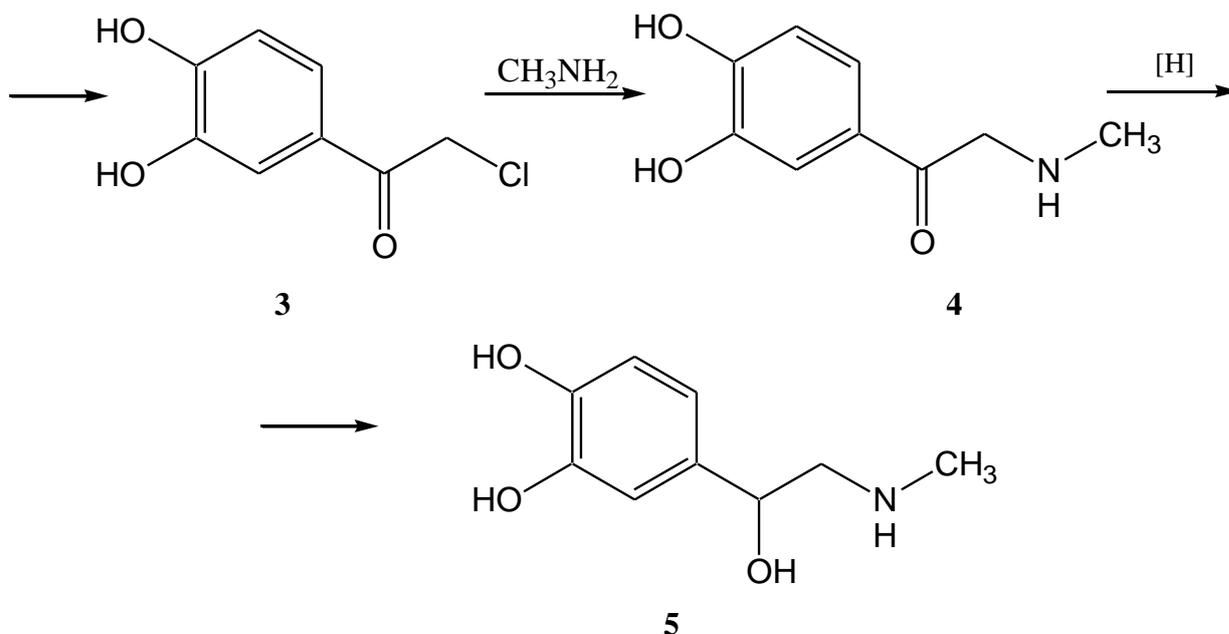
Adrenalini (Epinephrini) hydrotartras



Получение

Адреналин, предназначенный для медицинских целей, получают синтетически. Исходным продуктом синтеза служит пирокатехин (1), который нагревают с хлорангидридом монохлоруксусной кислоты в щелочной среде. При этом получается пирокатехин-монохлорацетат (2), который перегруппировывается в хлорметил-3,4-диоксифенилкетон (3). При взаимодействии полученного соединения (3) с метиламином получается адреналон (4). При восстановлении адреналона получается адреналин (5).





Адреналин оптически активен. Природный адреналин является левовращающим изомером, синтетический – рацематом. Полученные в результате синтеза рацематы разделяют с помощью винной кислоты.

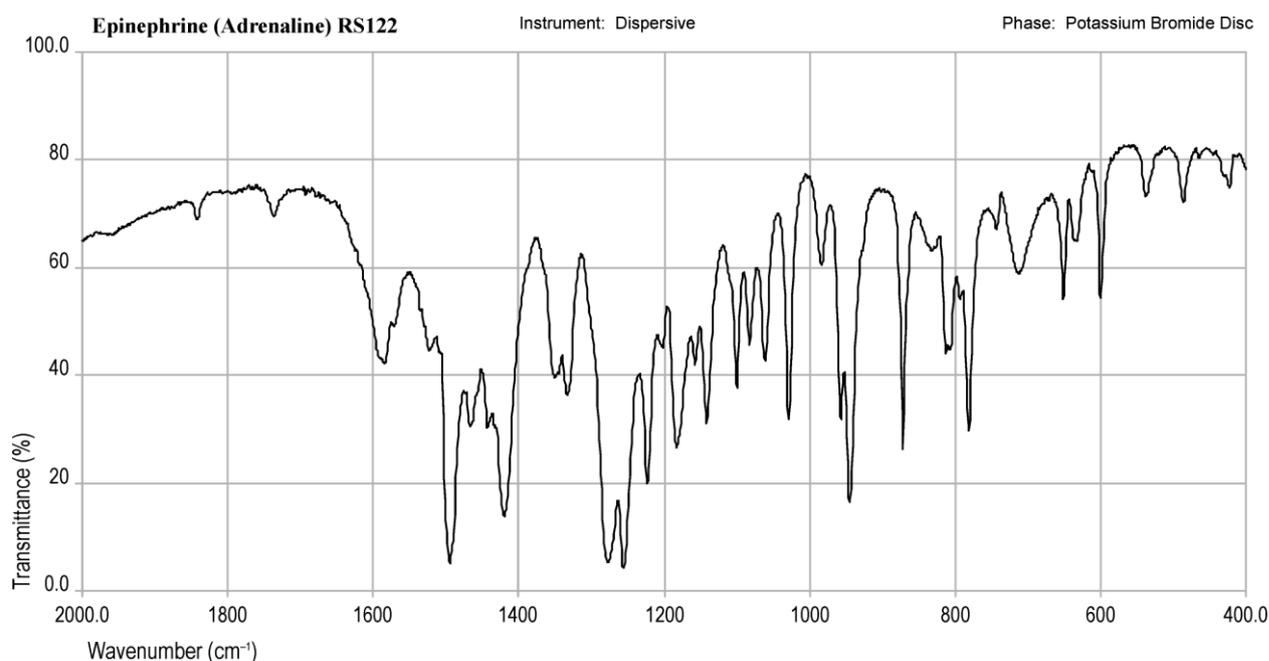
Физические свойства

Адреналин - белый или кремово-белый мелкокристаллический порошок без запаха. Изменяет окраску под влиянием воздуха и света. Удельное вращение от -50 до -54° (4%-ный раствор в 1 М хлороводородной кислоте). Эпинефрин очень мало растворим в воде, умеренно растворим в 0,1 М хлороводородной кислоте, практически нерастворим в этаноле и хлороформе.

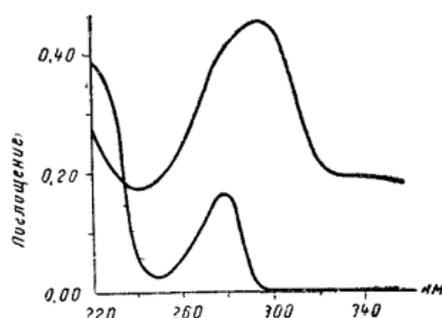
Адреналина гидротартрат - белый или белый с сероватым оттенком кристаллический порошок без запаха. Т. пл. $147-152^\circ\text{C}$ (с разложением). Легко изменяется под действием света и кислорода воздуха. Легко растворим в воде, мало или очень мало растворим в 96% спирте, практически нерастворим в хлороформе.

Подлинность

1. Подлинность адреналина гидротартрата подтверждают по ИК-спектрам, снятым в дисках с калия бромидом в области 2000-400 см⁻¹. Полосы поглощения должны полностью совпадать с прилагаемым к ФС рисунком спектра.



2. УФ-спектроскопия. УФ-спектр 0,005%-ного раствора адреналина в 0,1 М хлороводородной кислоте в области 230-300 нм должен иметь максимум поглощения при 279 нм. ФС рекомендует для подтверждения подлинности устанавливать цельный показатель поглощения при длине волны 279 нм.

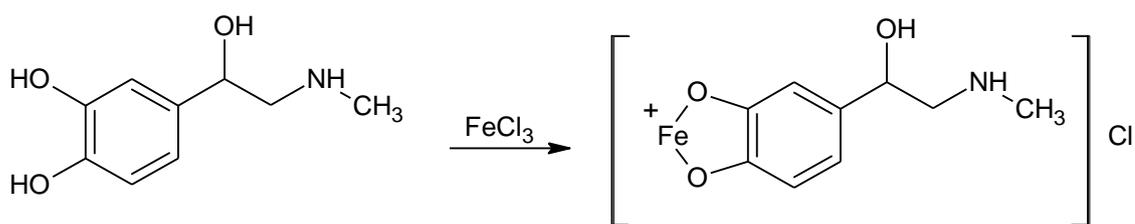


Ультрафиолетовый спектр адреналина
а — раствор в 0,1 н. соляной кислоте;
б — раствор в 0,1 н. едком натре.

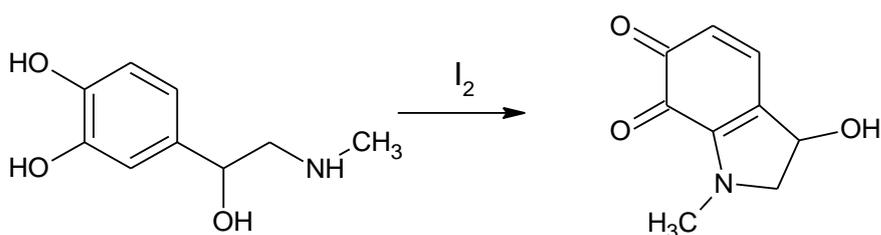
3. Определяют удельное вращение в 0,5 н. раствора соляной кислоты, которое должно быть от -48° до -54°

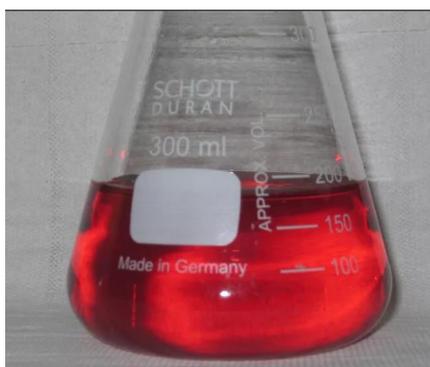
4. Как и другие фенолы, вступает в реакции азосочетания, образуя окрашенные азосоединения.

5. С хлоридом железа (III) образуется изумрудно–зеленое окрашивание, которое от прибавления 1 капли раствора аммиака переходит в вишнево–красное, а затем оранжево–красное.

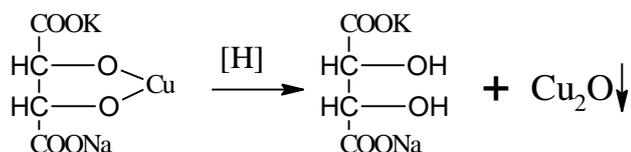
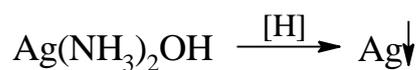
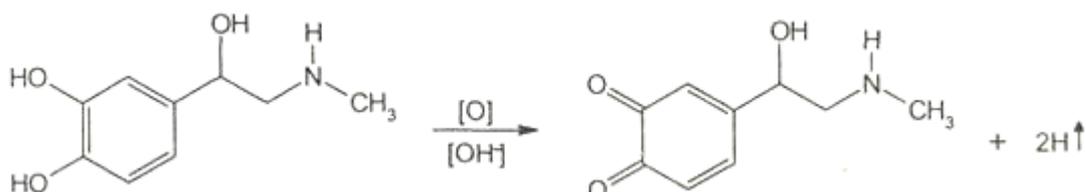


6. Реакция окисления с раствором йода (образование окрашенного адренохрома). При добавлении к раствору препарата раствора йода в присутствии гидротартратного буферного раствора с pH 3,56 образует адренохром темно-красного цвета, при pH 6,5 – красно–фиолетового. Окраска сохраняется (при pH 3,56) и после добавления 0,1 м раствора тиосульфата натрия.

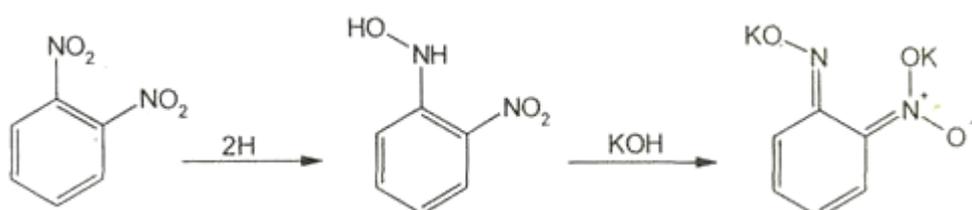




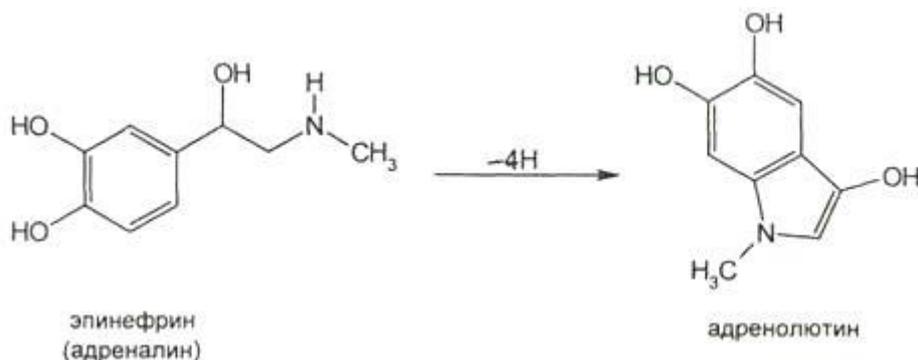
7. Восстанавливает серебро (черный осадок) из аммиачного раствора дает положительную реакцию с реактивом Фелинга (кирпично-красный осадок).



Происходит восстановление 1,2-динитробензола до окрашенных в сине-фиолетовый цвет соединений о-хиноидной структуры:



8. Образование адренолутина. Если к раствору эpineфрина прибавить небольшой объем щелочи, появляется желто-зеленая флуоресценция продуктов его окисления (адренолутин):



9. Цветные реакции:

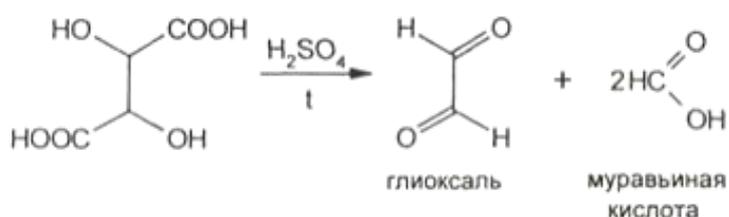
- с а-нитрозо-в-нафтолом дает красно-бурое окрашивание;
- с нингидрином дает жёлтое окрашивание;
- при смешении раствора эpineфрина битартрата с 4%-ным раствором сульфата ртути (II) постепенно появляется розовое окрашивание;
- специфичной для адреналина является реакция с реактивом, который готовят путем растирания желтого оксида ртути и тиоцианата калия в разведенной азотной кислоте. При нагревании до кипения реактива и адреналина появляется интенсивная красная или пурпурно-красная окраска.
- с молибдатом аммония, нитритом натрия в присутствии диэтилен-триаминпентауксусной кислоты использована для фотометрического определения адреналина при длине волны 465 нм.
- при добавлении концентрированной серной кислоты и резорцина появляется вишнево – красное окрашивание

10. Для идентификации могут быть также использованы некоторые осадительные (общееалкалоидные) реактивы.

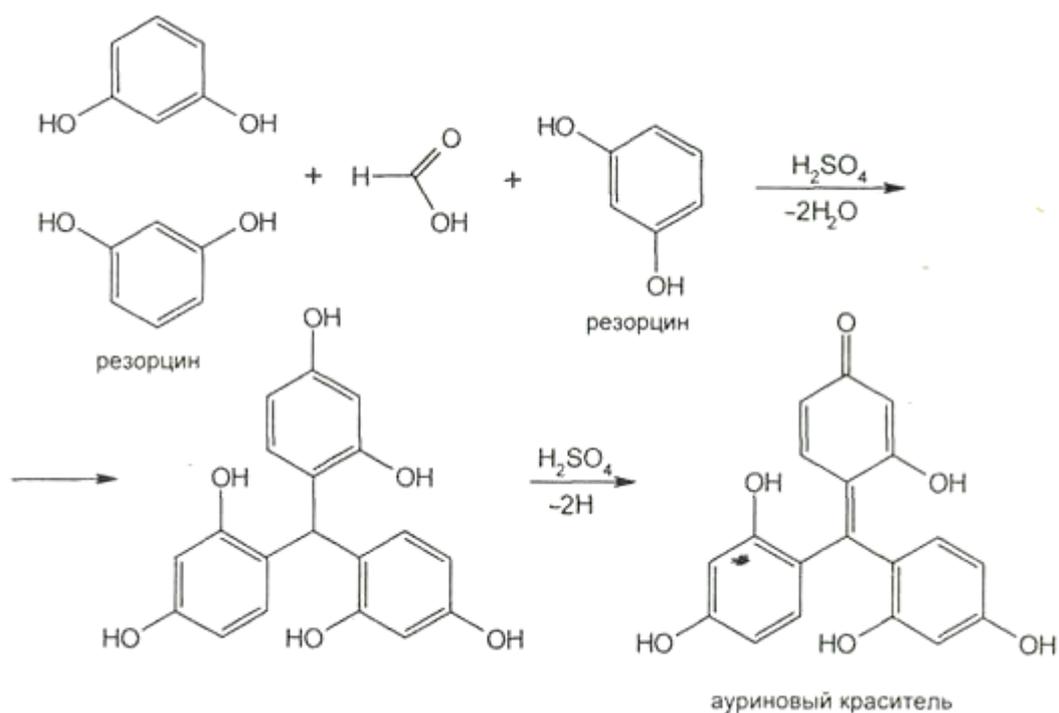
11. Для испытания подлинности раствора гидротартрата адреналина может быть использована реакция выделения основания, которое нерастворимо в воде. Для выполнения этого испытания применяют раствор

аммиака, так как под действием щелочей происходит образование растворимых феноксидов.

12. Для обнаружения тартрат-иона используют реакцию, основанную на дегидратации и последующем окислении при нагревании с концентрированной серной кислотой в присутствии резорцина. Происходит вначале образование глиоксаля и муравьиной кислоты:



Затем муравьиная кислота вступает в реакцию конденсации с тремя молекулами резорцина. В результате образуется ауринный краситель, имеющий хиноидную структуру:



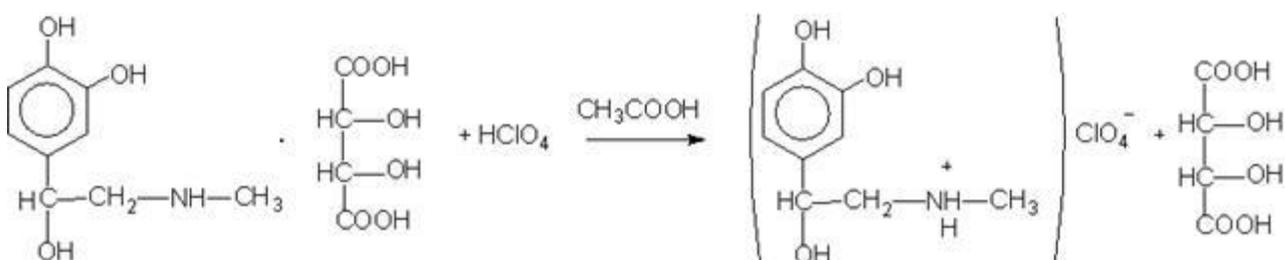
Доброкачественность

Основное испытание на чистоту адреналина гидротартрата — обнаружение допустимых пределов примесей промежуточных продуктов синтеза. Обнаруживают адреналон, устанавливая оптическую плотность раствора в 0,01 М хлороводородной кислоте при 310 нм.

Устанавливают также наличие примеси норадреналина. Для его обнаружения используют цветную реакцию с 1,2-нафтохинон-4-сульфонатом калия и метод ТСХ на пластинках Силуфол, а для количественного определения (допустимо не более 0,0018%) — метод ВЭЖХ в подвижной фазе: вода-метанол (85:15). Расчёт содержания норадреналина выполняют по площадям пика.

Количественное определение

1. Метод кислотно – основного титрования в неводных средах. Точную навеску растворяют в ледяной уксусной кислоте, титруют 0,1Н HClO₄ в присутствии метилового фиолетового до голубовато – зеленого окрашивания. Можно использовать кристаллический фиолетовый.



2. Для определения адреналина гидротартрата в лекарственных формах используют методы УФ-спектрофотометрии (в максимуме поглощения — 279 нм) и фотоколориметрии, основанные на цветных реакциях лезоцитратным и другими реактивами.

Хранение

Поскольку адреналин легко окисляющееся вещество, особенно в присутствии щелочи, к растворам его добавляют хлорид натрия, а также стабилизаторы, чаще всего метабисульфит натрия. Но даже и при этих условиях при длительном хранении его растворы буреют, при этом физиологическая активность препарата резко снижается.

Снижению активности способствует щелочное стекло склянки или ампул, высокая внешняя температура, солнечный свет, соприкосновение с воздухом. Поэтому хранить препарат следует в заполненных доверху склянках и запаянных ампулах из нейтрального стекла в защищенном от света месте. Срок годности 1 год.

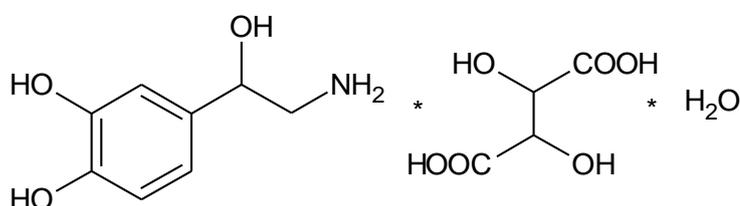
Применение

Симпатомиметическое (сосудосуживающее, бронхорасширяющее) средство. Применяется при гипотонии, крапивнице, бронхиальной астме.

Препараты: раствор адреналина гидротартрата 0,18% для инъекций; 0,1% для подкожного введения.

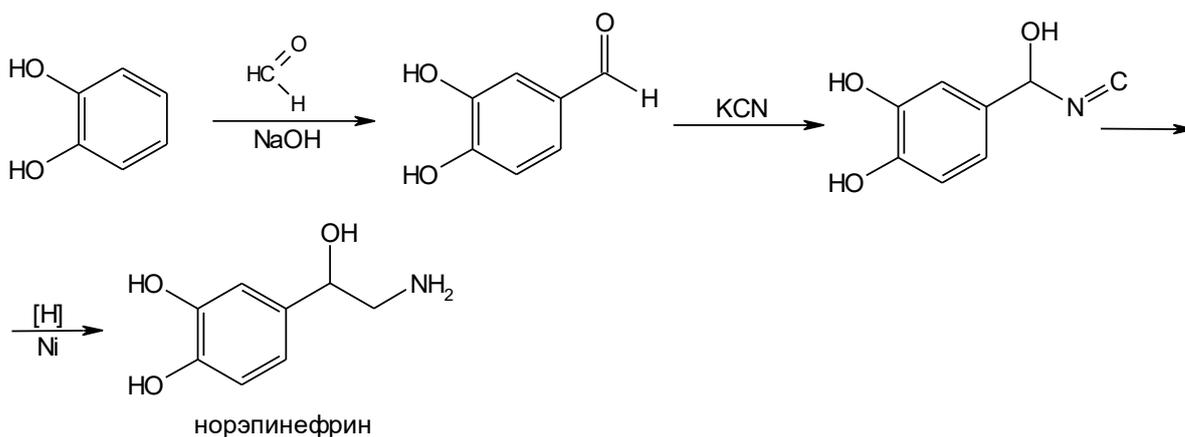
НОРАДРЕНАЛИНА (НОРЭПИНЕФРИНА) ГИДРОТАРТРАТ

Noradrenalini hydrotartras



Получение

Синтез норадреналина осуществляют из пирокатехина путём последовательного формилирования, цианирования, гидрирования:



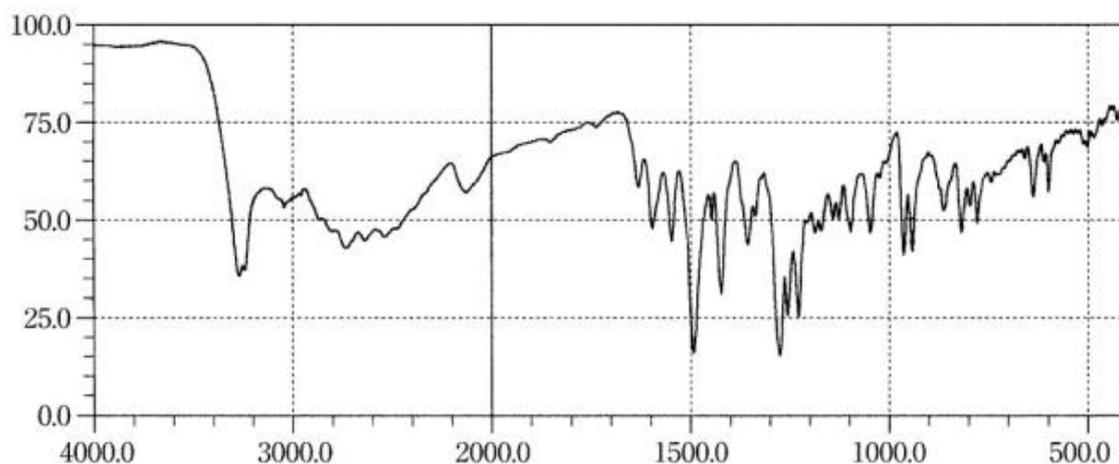
Полученный в результате синтеза рацемат разделяют с помощью винной кислоты.

Физические свойства

Белый или почти белый кристаллический порошок без запаха, горького вкуса. Легко изменяется под действием света и кислорода воздуха. Температура плавления 100-106° (плав мутный; препарат предварительно не высушивают). Легко растворим в воде, мало растворим в спирте, практически нерастворим в эфире и хлороформе.

Подлинность

1. Подлинность норадреналина гидротартрата подтверждают по ИК-спектрам, снятым в дисках с калия бромидом в области 2000-400 см⁻¹. Полосы поглощения должны полностью совпадать с прилагаемым к ФС рисунком спектра.

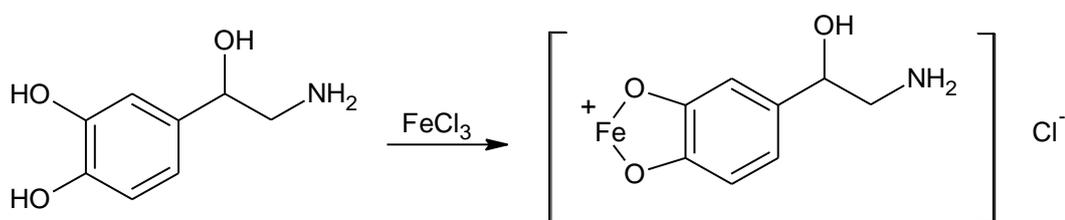


2. УФ-спектр норадреналина гидротартрата в 0,1 М хлороводородной кислоте имеет максимумы поглощения при 279 нм. ФС рекомендует для подтверждения подлинности устанавливать удельный показатель поглощения при длине волны 279 нм.

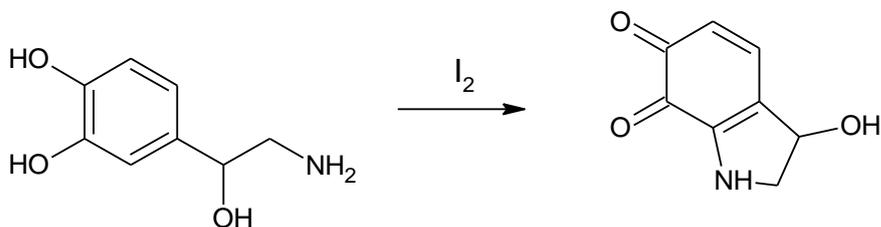
3. ФС рекомендует для подтверждения подлинности устанавливать удельный показатель поглощения при длине волны 279 нм.

4. Как и другие фенолы, вступает в реакции азосочетания, образуя окрашенные азосоединения.

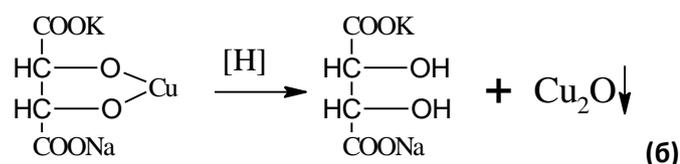
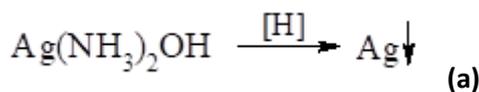
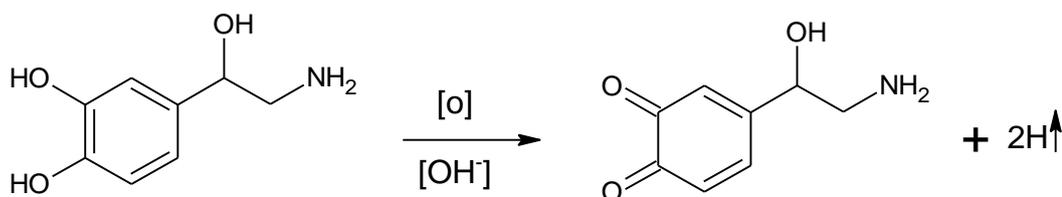
5. С хлоридом железа (III) образуется изумрудно–зеленое окрашивание, которое от прибавления 1 капли раствора аммиака переходит в вишнево–красное, а затем оранжево–красное.



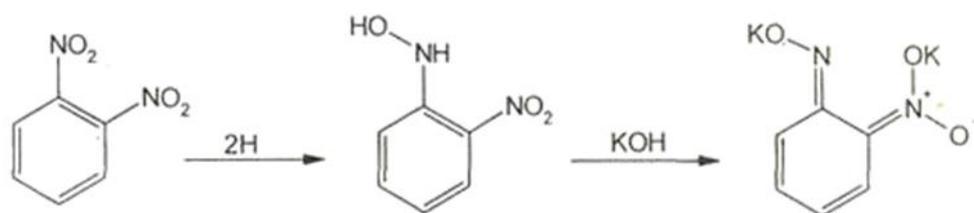
6. Отличать друг от друга адреналин и норадреналин можно реакцией окисления 0,1 М раствором йода в двух буферных растворах, имеющих рН соответственно 3,56 и 6,5. Норадреналин образует норадренохром (красно-фиолетового цвета) только в растворах, имеющих рН 6,5:



7. Восстанавливает серебро (черный осадок) (а) из аммиачного раствора дает положительную реакцию с реактивом Фелинга (кирпично-красный осадок) (б).

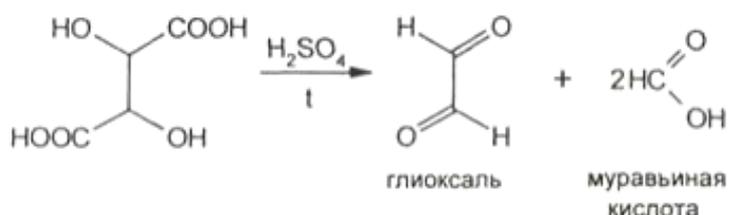


Происходит восстановление 1,2-динитробензола до окрашенных в сине-фиолетовый цвет соединений о-хиноидной структуры:

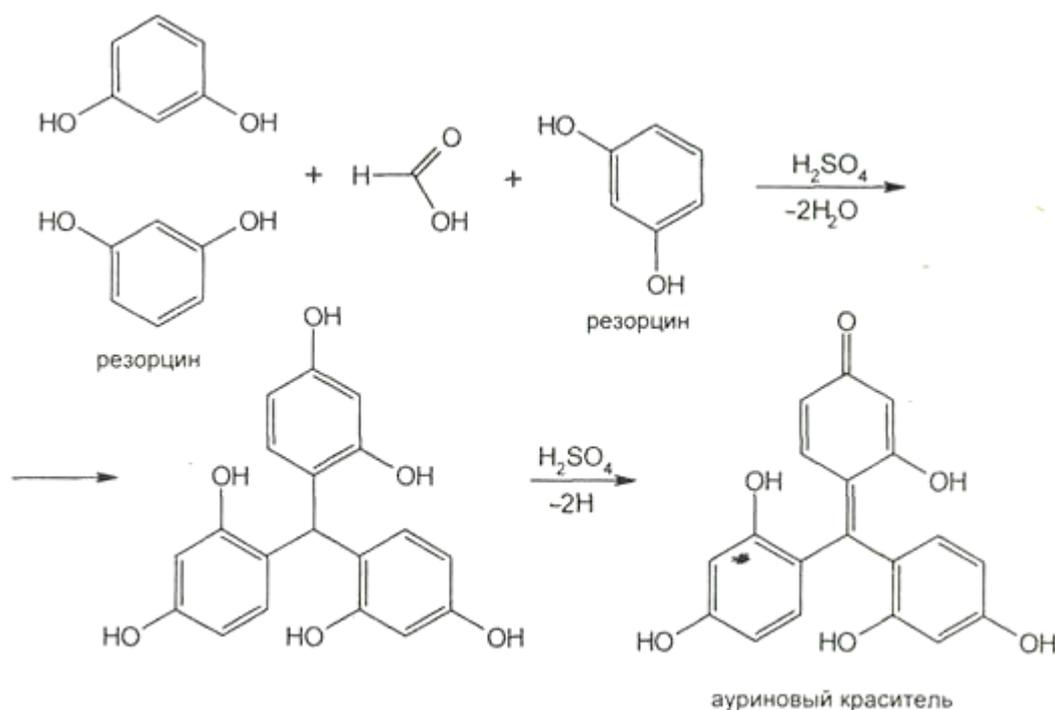


8. Для испытания подлинности раствора гидротартрата адреналина может быть использована реакция выделения основания, которое нерастворимо в воде. Для выполнения этого испытания применяют раствор аммиака, так как под действием щелочей происходит образование растворимых феноксидов.

9. Для обнаружения тартрат-иона в солях эpineфрина и норэpineфрина используют реакцию, основанную на дегидратации и последующем окислении при нагревании с концентрированной серной кислотой в присутствии резорцина. Происходит вначале образование глиоксаля и муравьиной кислоты:



Затем муравьиная кислота вступает в реакцию конденсации с тремя молекулами резорцина. В результате образуется ауриновый краситель, имеющий хиноидную структуру:

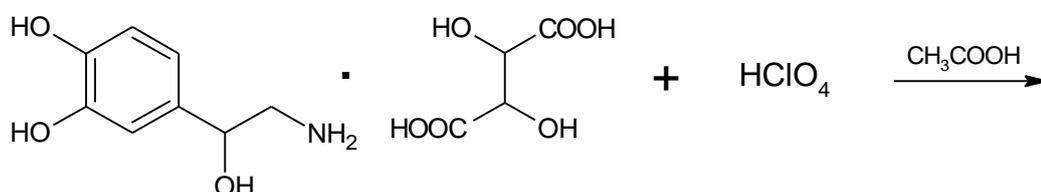


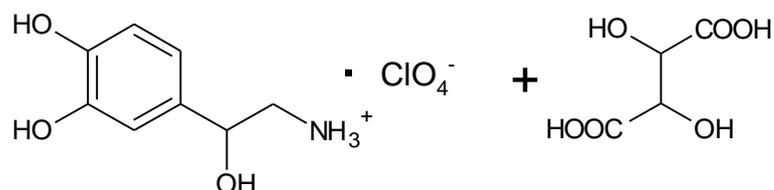
Доброкачественность

Проводят обнаружение допустимых пределов примеси норадреналона, устанавливая оптическую плотность раствора в 0,01 М хлороводородной кислоте при 310 нм.

Количественное определение

1. Количественное определение норадреналина гидротартрата (по ФС) выполняют методом неводного титрования в среде ледяной уксусной кислоты, титруя 0,1 М раствором хлорной кислоты (индикатор метиловый фиолетовый или кристаллический фиолетовый):





2. УФ-спектрофотометрия в максимуме поглощения 279 нм.
3. Фотоколориметрия, основанная на цветных реакциях с железозитратным и другими реактивами.

Хранение

Поскольку норадреналин легко окисляется под действием света и кислорода воздуха, его следует хранить в защищенном от света месте в герметически закупоренной таре из оранжевого стекла или в запаянных ампулах. Для стабилизации к инъекционным растворам добавляют 0,1% натрия метабисульфита [пентаоксодисульфата (IV) натрия], обладающего восстановительными свойствами.

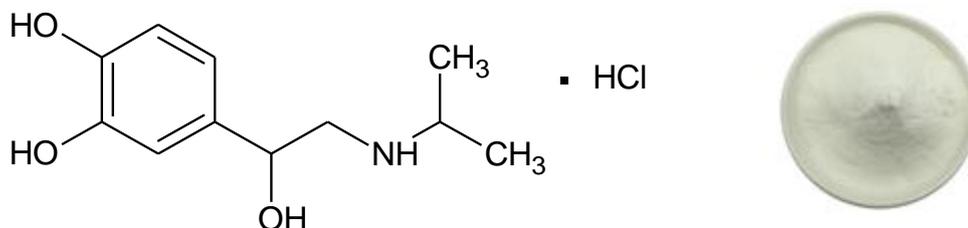
Применение

Норадреналин применяют при коллапсе, остром снижении артериального давления в результате травм, отравлений, для уменьшения кровотечений и при кровопотерях. Его вводят внутривенно в виде 0,2%-ного раствора.

СИНТЕТИЧЕСКИЕ АНАЛОГИ КАТЕХОЛАМИНОВ

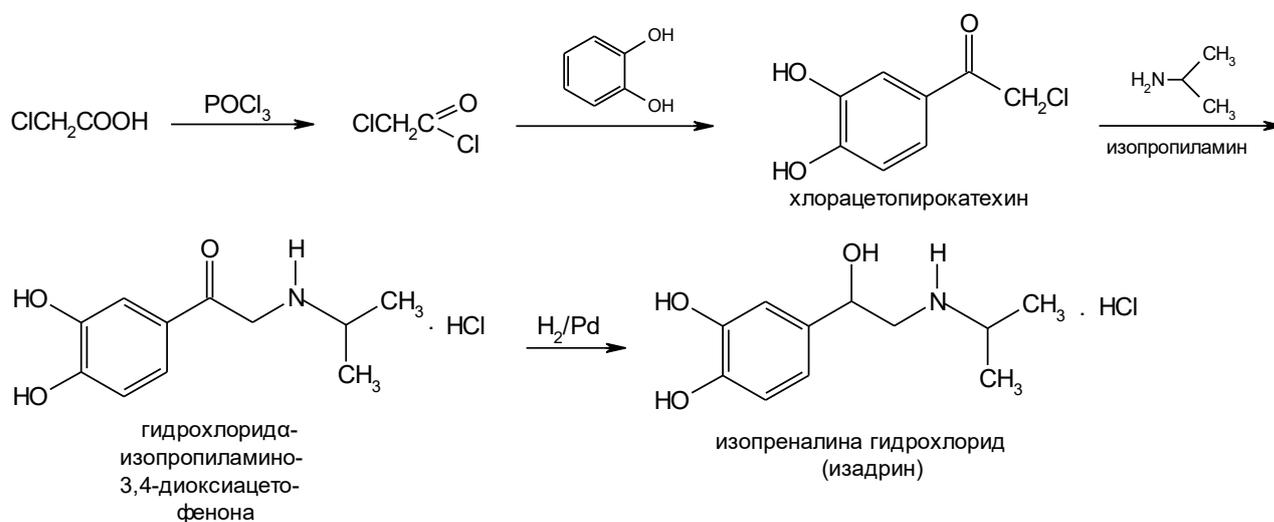
ИЗОПРЕНАЛИНА ГИДРОХЛОРИД (ИЗАДРИН)

Isoprenalini hydrochloridum



Получение

Синтез изопреналина гидрохлорида был осуществлён во ВНИХФИ. Схема промышленного метода его получения из хлоруксусной кислоты и пирокатехина:



Физические свойства

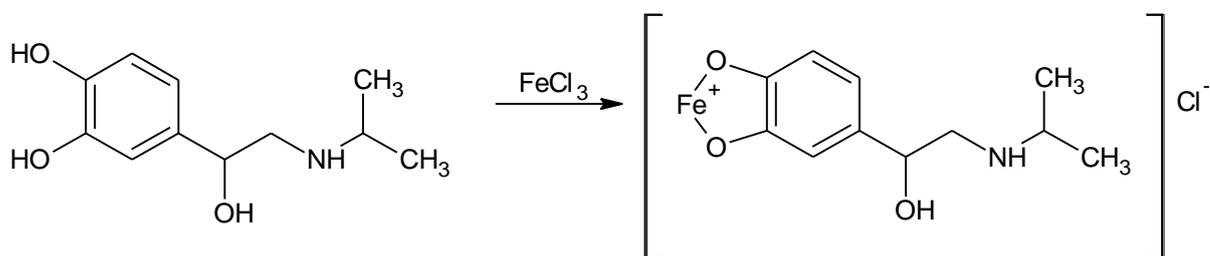
Белый кристаллический порошок без запаха. Т. пл. 166-172°C. Легко растворим в воде, умеренно в спирте, легко в щелочах.

Подлинность

1. Подтверждают подлинность с помощью ИК-спектров. Они должны быть идентичны спектрам соответствующих стандартных образцов.

2. УФ-спектрофотометрия. УФ-спектр раствора изопреналина гидрохлорида в 0,1 М хлороводородной кислоте характеризуется наличием двух максимумов поглощения — в области 223 и 279 нм.

3. При взаимодействии с раствором хлорида железа (III) образует изумрудно-зелёное окрашивание, переходящее от капли раствора аммиака в вишнёво-красное, а затем в оранжево-красное.

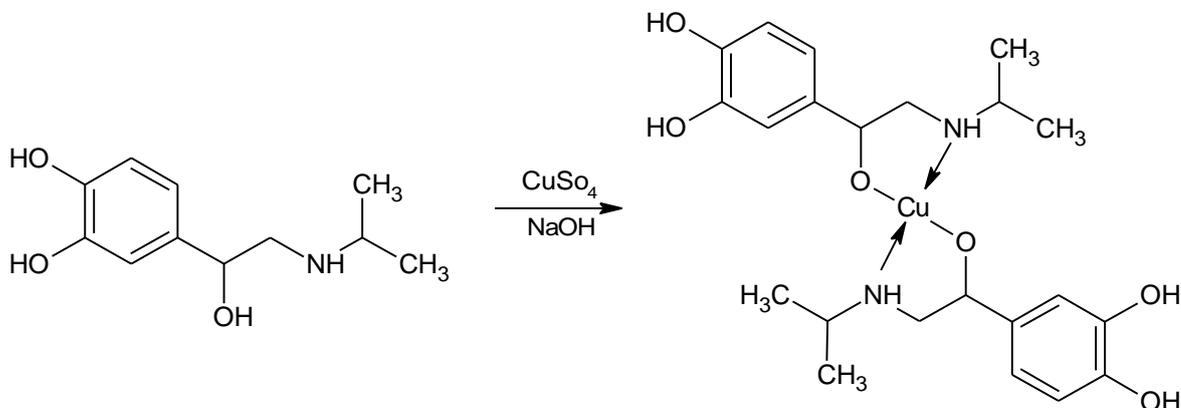


4. Как и другие фенолы, изопреналина гидрохлорид может вступать в реакцию азосочетания, образуя окрашенное в вишнево-красный цвет азосоединение.

5. Цветные реакции:

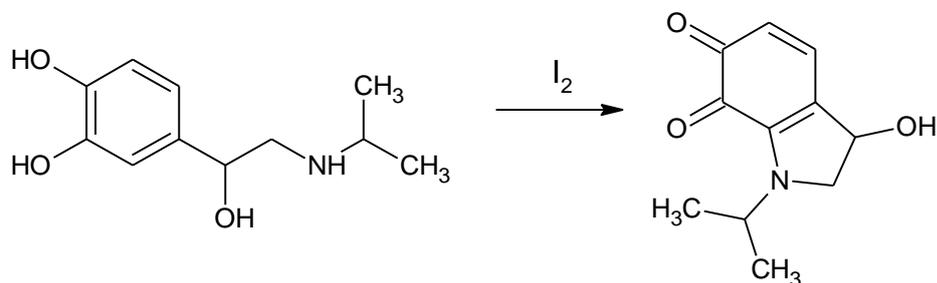
- с азотистой кислотой грязно-фиолетовое окрашивание;
- с α -нитрозо- β -нафтолом красно-бурое окрашивание;
- с нингидрином желтое окрашивание;
- с иодатом калия в кислой среде вишнево-красное окрашивание;
- с фосфорномолибденовой кислотой зелёное окрашивание;
- с хлорамином изопреналина гидрохлорид приобретает малиновое окрашивание, которое после добавления 4-аминоантипирина переходит в красное;
- с селенистой кислотой образует бурый аморфный осадок;
- с сульфатом церия (IV) получается окрашенный продукт, имеющий красно-оранжевую окраску.

6. Образование комплекса с ионами меди (II). В присутствии гидроксида натрия изопреналин с ионами меди образует комплекс, имеющий в отличие от эфедрина и мезатона темно-зеленое окрашивание.

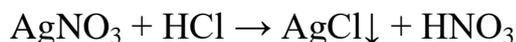


6. При взаимодействии с фосфорновольфрамовой кислотой в отличие от адреналина изопреналина гидрохлорид образует белый осадок, который при стоянии становится коричневым.

7. Образование аминокрома. Для отличия изопреналина от норэпинефрина используют реакцию окисления 0,1 М раствором иода. Необходимое значение рН создается с помощью 0,1 М раствора хлороводородной кислоты. Через 5 мин добавляют избыток 0,1 М раствора тиосульфата натрия. Иод обесцвечивается, раствор приобретает розовое окрашивание.



8. Реакция на хлориды в водном растворе. Образуется белый творожистый осадок.

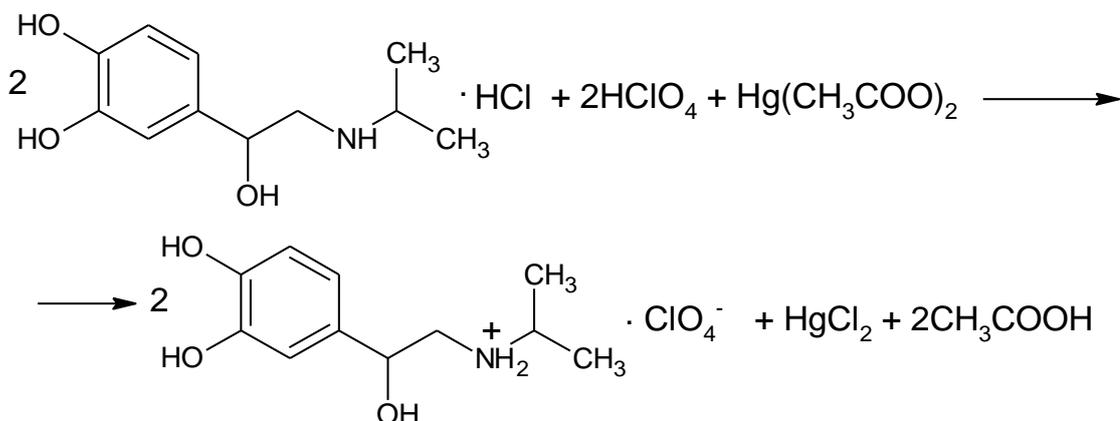


Доброкачественность

При испытании изопреналина гидрохлорида на чистоту для обнаружения в нём примеси изопреналона (промежуточный продукт синтеза), измеряют при 310 нм оптическую плотность 0,2%-ного раствора в 0,01 М хлороводородной кислоте (не более 0,2).

Количественное определение

Количественное определение выполняют методом неводного титрования. Изопреналина гидрохлорид подобно другим гидрохлоридам органических оснований титруют в присутствии ацетата ртути. Растворителем служит ледяная уксусная кислота, титрантом — 0,1 М раствор хлорной кислоты, индикатором кристаллический фиолетовый или 1-нафтолбензеин (МФ).



Хранение

Изопреналина гидрохлорид окисляется даже в темноте, особенно при повышении температуры и во влажной атмосфере. Поэтому его хранят в плотно закупоренных банках оранжевого стекла. Водный раствор изопреналина гидрохлорида при стоянии становится розовым. Не допускается замораживание.

Применение

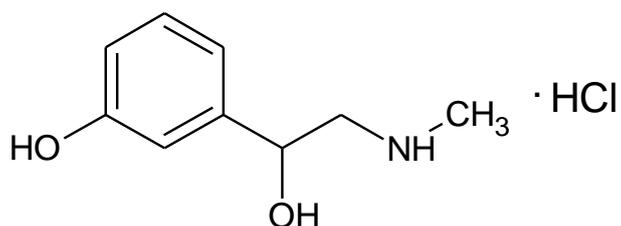
Действие изопреналина объясняется его стимулирующим влиянием на β -адренорецепторы. Он оказывает сильное бронхорасширяющее действие, вызывает учащение и усиление сокращений сердца, увеличивает сердечный выброс и потребление кислорода миокардом.

Назначают изопреналина гидрохлорид чаще всего как бронхорасширяющее средство в виде 0,5% и 1% раствора для ингаляций или в виде сублингвальных таблеток.

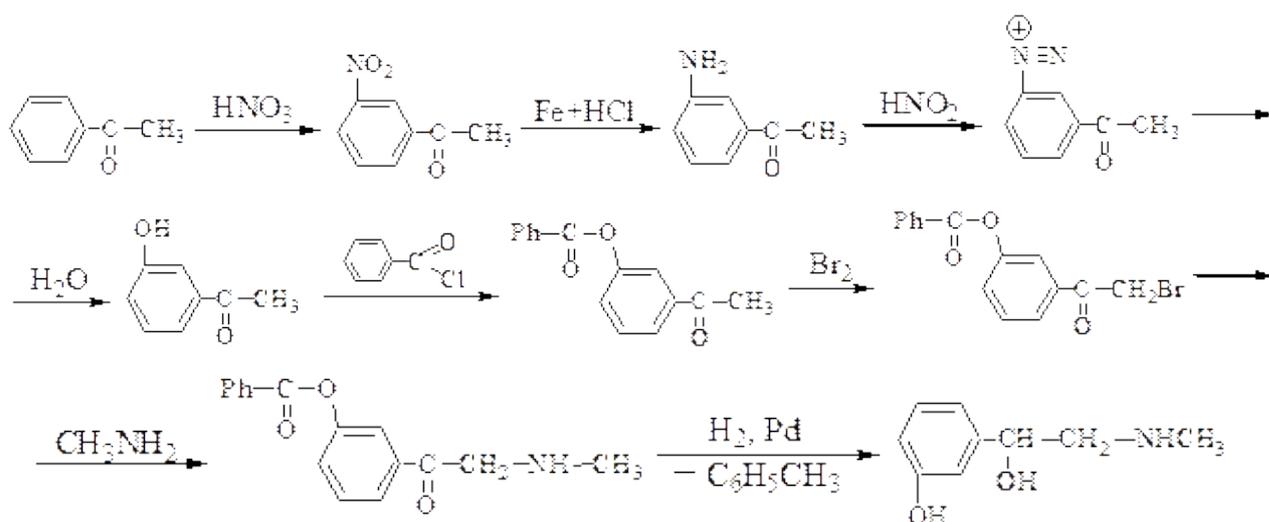
Выпускается во флаконах по 25 и 100 мл 0,5% и 1% растворов и в таблетках по 0,005 г.

МЕЗАТОН

Mesatonum



Получение

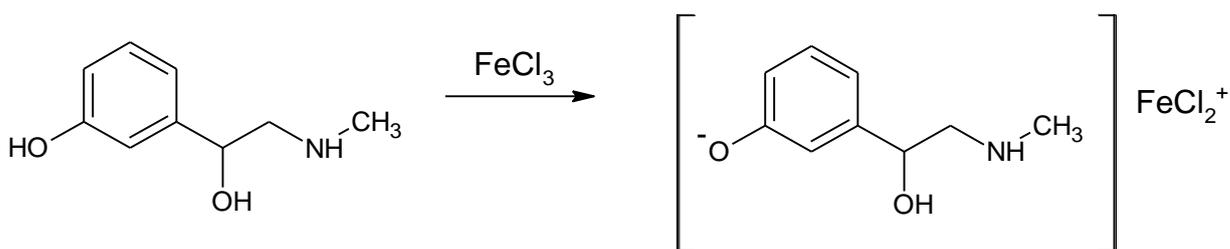


Физические свойства

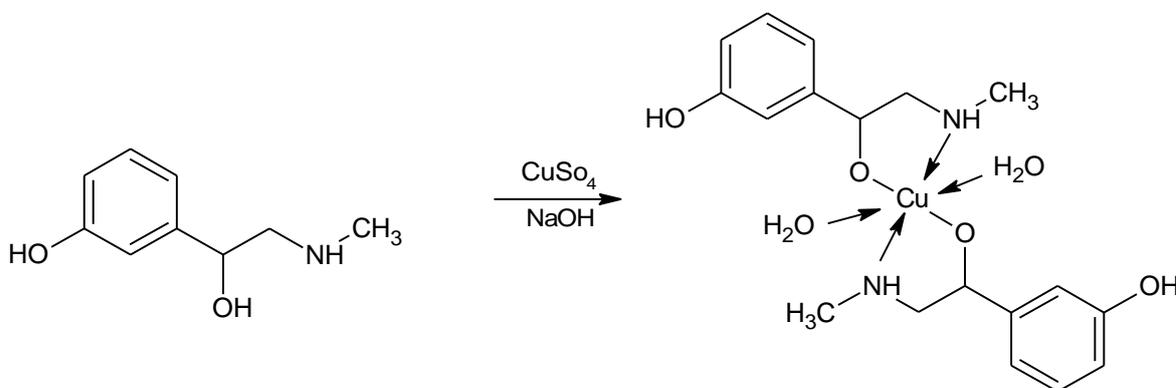
Белый или белый со слегка желтоватым оттенком кристаллический порошок без запаха. Легко растворим в воде, 95% спирте и разведенных растворах щелочей и кислот, практически нерастворим в эфире.

Подлинность

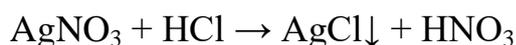
1. Взаимодействие с раствором хлорида железа (III). Появляется фиолетовое окрашивание.



2. Реакция с раствором сульфата меди в присутствии гидроксида натрия. Образуется комплекс, окрашенный в сине-фиолетовый цвет, нерастворяющийся в эфире.



3. Реакция на хлориды с раствором нитрата серебра. Образуется белый творожистый осадок.

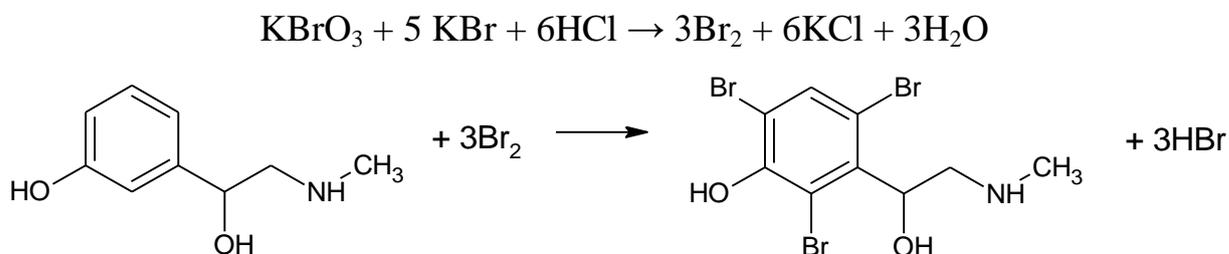


Доброкачественность

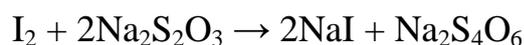
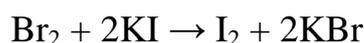
В препарате определяют примеси сульфатов, тяжелых металлов, аммиака и мышьяка.

Количественное определение

1. Броматометрия (ФС). Точную навеску препарата растворяют в воде и прибавляют раствора бромата калия, бромид калия и концентрированную соляную кислоту.



Затем добавляют раствор йодида калия, и выделившийся йод титруют 0,1 н. раствором тиосульфата натрия (индикатор - крахмал).



Параллельно проводят контрольный опыт.

Хранение

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

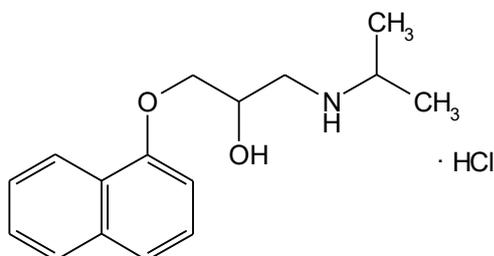
Применение

Мезатон избирательно действует на α -рецепторы. Используется для повышения артериального давления (при гипотонии). Для его структуры характерно наличие одной гидроксильной группы в ароматическом ядре. По своему действию мезатон намного менее эффективен адреналина, но действует намного продолжительнее (из-за медленного разрушения ферментами) и не влияет на работу сердца и бронхов.

ПРОИЗВОДНЫЕ ЗАМЕЩЕННЫХ ГИДРОКСИПРОПАНОЛАМИНОВ (β -АДРЕНОБЛОКАТОРЫ)

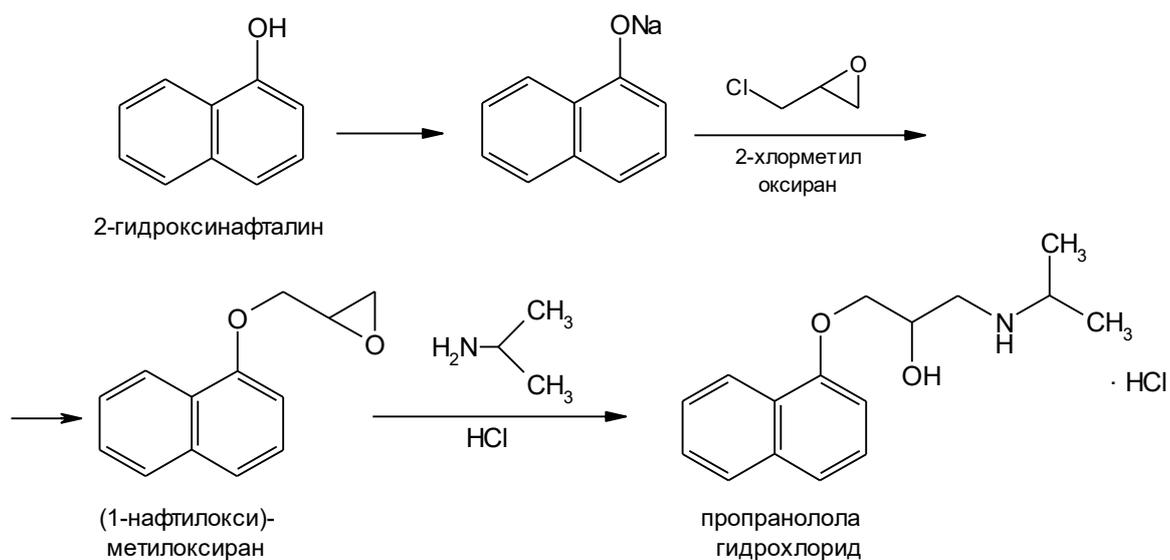
АНАПРИЛИН (ПРОПРАНОЛОЛА ГИДРОХЛОРИД)

Propranololi Hydrochloridum



Получение

Синтез анаприлина (пропранолола гидрохлорида) осуществляют по схеме:



Физические свойства

Белый кристаллический порошок без запаха. Т. пл. 161–164°C. . Растворим в воде и спирте 96 %, мало растворим в хлороформе. Водные растворы пропранолола гидрохлорида имеют опалесценцию, исчезающую при подкислении 2-3 каплями минеральной кислоты.

Подлинность

1. Основными методами установления подлинности являются ИК- и УФ-спектрофотометрия. ИК-спектры по полосам и интенсивности поглощения должны полностью совпадать со спектрами стандартных образцов или с прилагаемыми к НД рисунками спектров.

УФ-спектр раствора пропранолола гидрохлорида в метаноле должен иметь максимумы поглощения при 290, 306 и 319 нм.

2. Идентификацию анаприлина проводят также методом ВЭЖХ (по времени удерживания).

3. Подлинность можно подтвердить (ФС) по температуре плавления основания пропранолола (от 92 до 97°C). Основание осаждают гидроксидом натрия, извлекают эфиром, и отгоняют эфир на водяной бане.

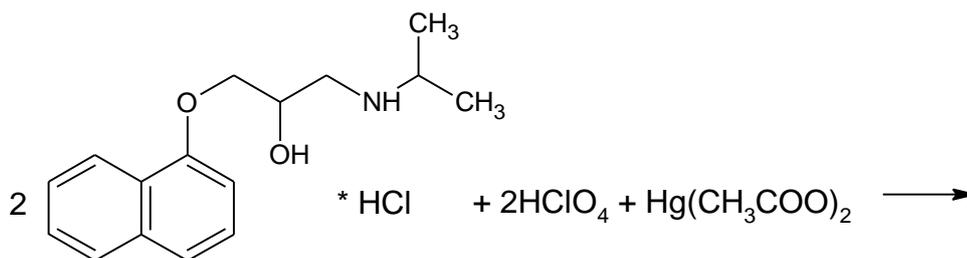
4. Раствор пропранолола гидрохлорида дает положительную реакцию на хлориды.

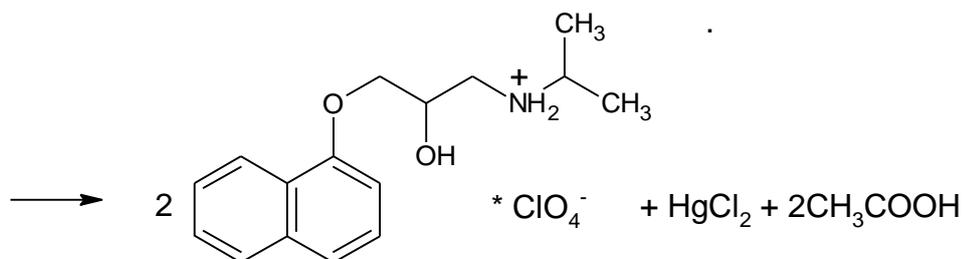
Доброкачественность

В препарате определяют родственные примеси методом ВЭЖХ. А также сульфатную золу и тяжелые металлы.

Количественное определение

Количественное определение пропранолола гидрохлорида по ФС выполняют методом неводного титрования, используя в качестве растворителя ледяную уксусную кислоту, титранта — 0,1 М раствор хлорной кислоты и индикатор кристаллический фиолетовый. Поскольку пропранолол является гидрохлоридом, его титруют в присутствии ацетата ртути.





Хранение

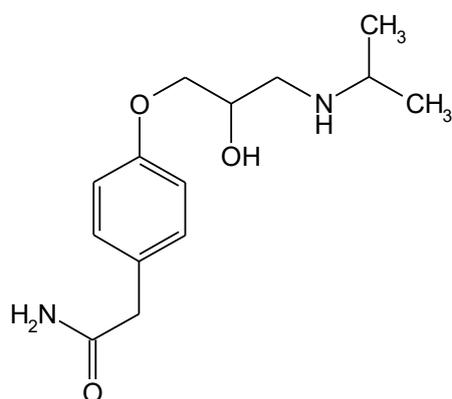
Анаприлин следует хранить в сухом, защищённом от света месте в хорошо укупоренной таре, при комнатной температуре.

Применение

Неселективный бета-адреноблокатор. Оказывает антигипертензивное, антиангинальное и антиаритмическое действие. Вследствие блокады β -адренорецепторов уменьшает стимулированное катехоламинами образование цАМФ из АТФ, в результате этого уменьшает ЧСС, угнетает проводимость и возбудимость, снижает сократимость миокарда.

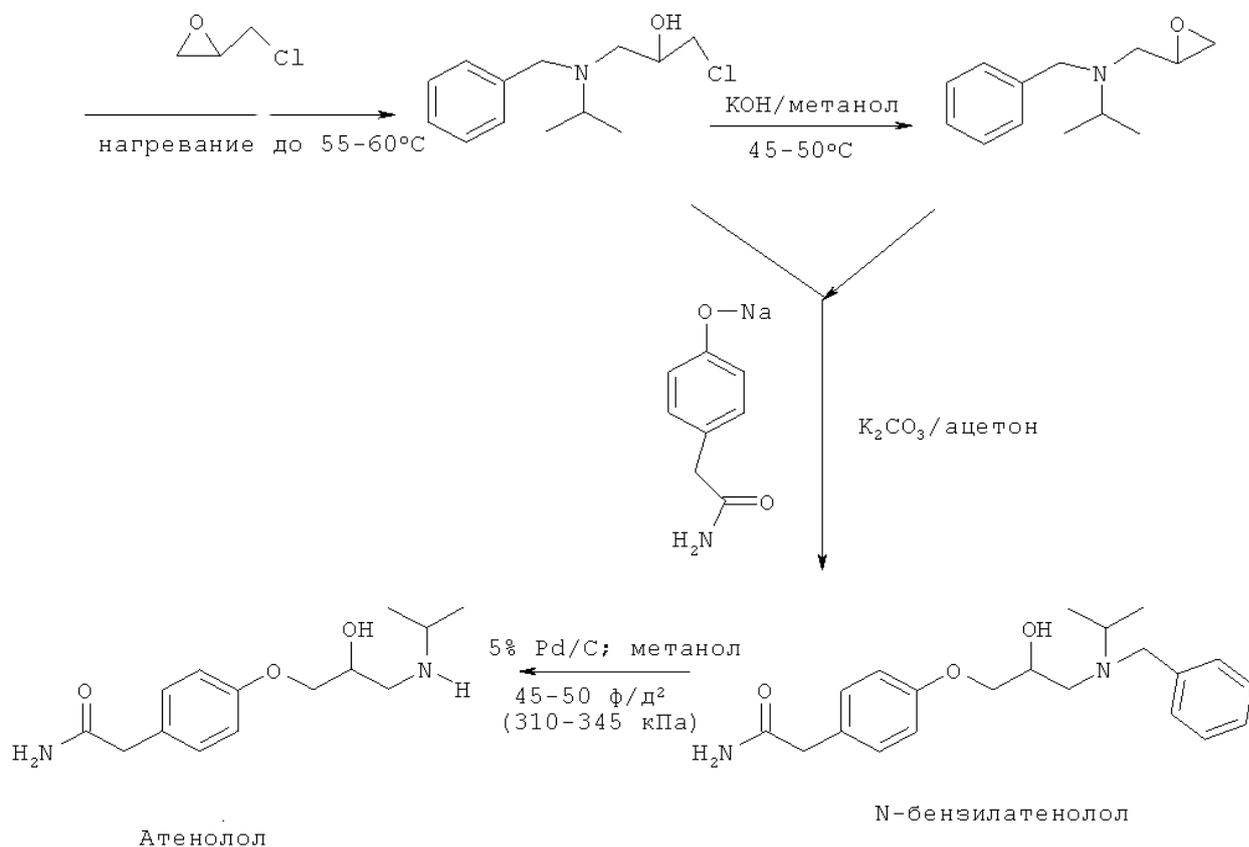
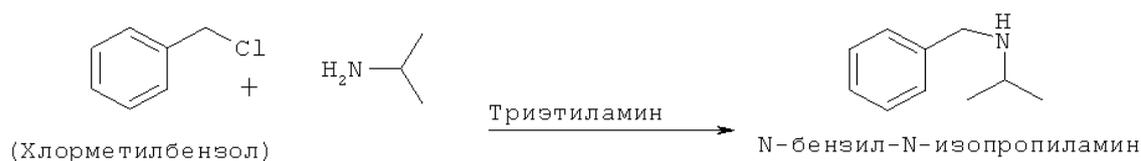
АТЕНОЛОЛ

Atenolol



Получение

Атенолол получают по следующей схеме:

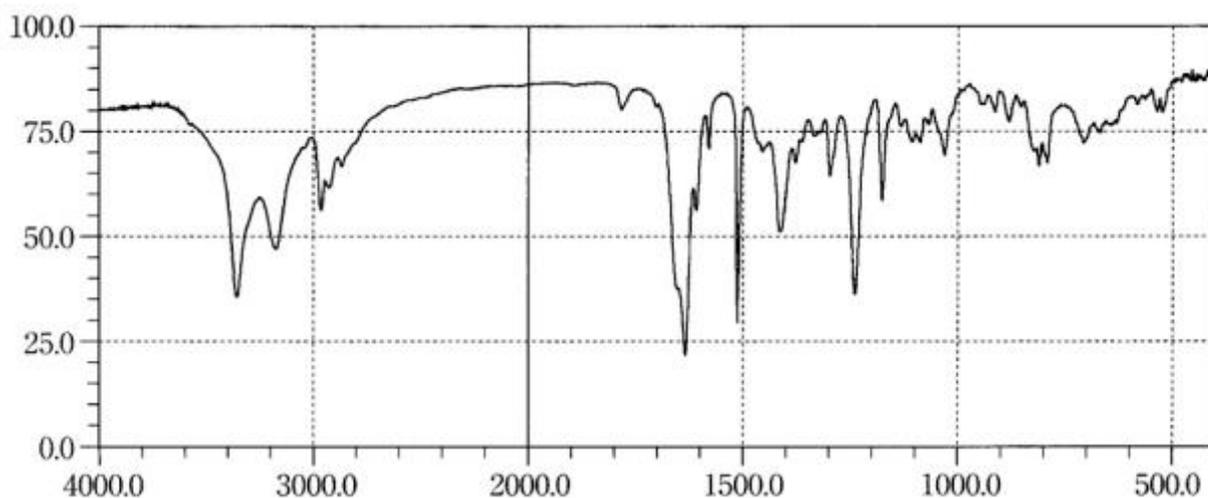


Физические свойства

Белый или белый с желтоватым или кремоватым оттенком кристаллический порошок без запаха. Т. пл. 152–155°C. Умеренно растворим в воде, растворим или умеренно растворим в спирте 96 %, мало растворим в метиленхлориде.

Подлинность

1. ИК-спектр. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 см⁻¹ по положению полос поглощения соответствует рисунку спектра атенолола.



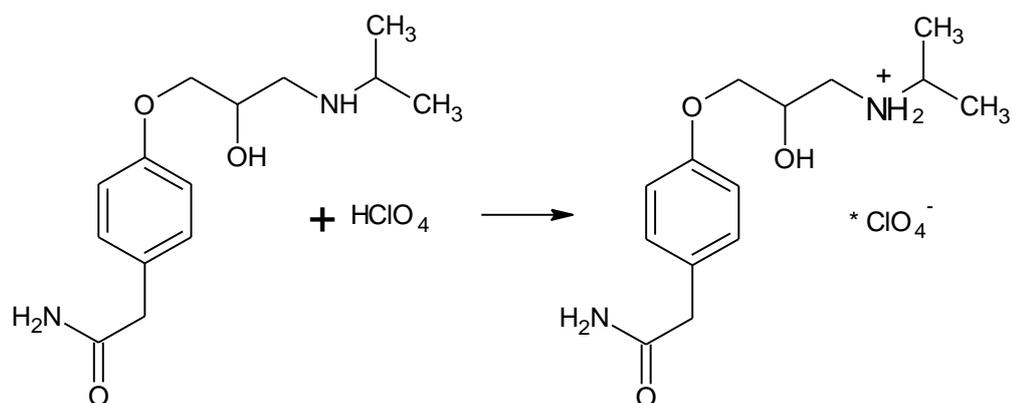
2. УФ-спектр. Ультрафиолетовый спектр 0,01 % раствора субстанции в метаноле в области длин волн от 230 до 350 нм должен иметь максимумы поглощения при 275 нм и 282 нм; отношение оптических плотностей в указанных максимумах (A_{275}/A_{282}) должно быть от 1,15 до 1,20.

Доброкачественность

В препарате определяют родственные примеси с помощью ВЭЖХ. Также проводят определение сульфатной золы, хлоридов и тяжелых металлов.

Количественное определение

1. Количественное определение атенолола по ФС выполняют методом неводного титрования, используя в качестве растворителя ледяную уксусную кислоту, титранта — 0,1 М раствор хлорной кислоты и индикатор кристаллический фиолетовый. Конечную точку при титровании атенолола устанавливают визуально или потенциометрически со стеклянным индикаторным электродом.



2. Для количественного определения, в т.ч. и в лекарственных формах, используют метод ВЭЖХ, оценивая содержание по площадям пиков исследуемого и стандартного растворов. Атенолол определяют, используя подвижную фазу: гептансульфонат динатрийфосфат-дибутиламин (фосфорная кислота до pH 3).

Хранение

В защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

Применение

Кардиоселективный β_1 -адреноблокатор без внутренней симпатомиметической активности. Оказывает антигипертензивное, антиангинальное и антиаритмическое действие.