

Качественный и количественный анализ бромокриптина и его производных

Содержание

| | |
|---|--------|
| Введение | 3; |
| Цели и задачи | 4; |
| Бромкриптин: физико-химические свойства, определение подлинности, количественное определение, показания к применению, способ применения, дозы и условия хранения | 5-10; |
| Каберголин: физико-химические свойства, определение подлинности, количественное определение, показания к применению, способ применения, дозы и условия хранения | 11-15; |
| Перголид: Физико-химические свойства, определение подлинности, количественное определение, показания к применению, способ применения, дозы и условия хранения | 16-22; |
| Беллатаминал: физико-химические свойства, определение подлинности, количественное определение, показания к применению, способ применения, дозы и условия хранения | 23-34; |
| Кофетамин: физико-химические свойства, определение подлинности, количественное определение, показания к применению, способ применения, дозы и условия хранения | 35-41; |
| Заключение | 42. |

Содержание

| | |
|---|--------|
| Введение | 3; |
| Цели и задачи | 4; |
| Бромкриптин: физико-химические свойства, определение подлинности, количественное определение, показания к применению, способ применения, дозы и условия хранения | 5-10; |
| Каберголин: физико-химические свойства, определение подлинности, количественное определение, показания к применению, способ применения, дозы и условия хранения | 11-15; |
| Перголид: Физико-химические свойства, определение подлинности, количественное определение, показания к применению, способ применения, дозы и условия хранения | 16-22; |
| Беллатаминал: физико-химические свойства, определение подлинности, количественное определение, показания к применению, способ применения, дозы и условия хранения | 23-34; |
| Кофетамин: физико-химические свойства, определение подлинности, количественное определение, показания к применению, способ применения, дозы и условия хранения | 35-41; |
| Заключение | 42. |

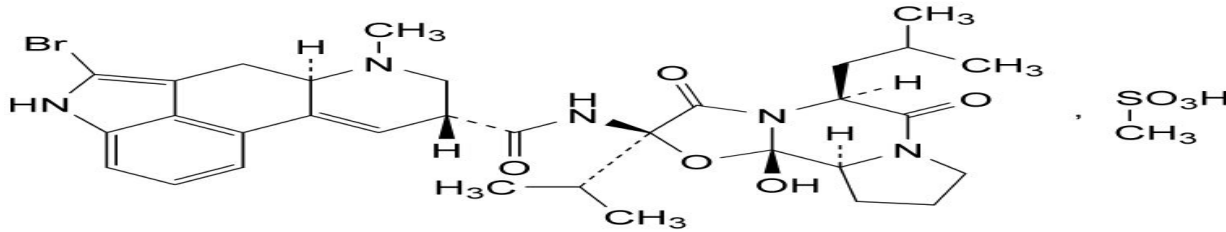
Введение

К числу производных индола относится группа алкалоидов, выделенных в начале XX века из спорыньи (*Claviceps purpurea*), сем. Спорыньевых (*Clavicipitaceae*), являющейся зимующей формой паразитирующего на культивируемых злаках гриба класса сумчатые (*Ascomycetes*). Они известны под названием эргоалкалоидов. Основа химической структуры эрголин. Эрголин имеет тетрациклическое строение и включает конденсированные системы индола и хинолина. Общей структурной основой эргоалкалоидов является амид лизергиновой кислоты-очень сильное галлюциногенное средство. Эргоалкалоиды и их синтетические аналоги-оптически высокоактивные вещества. Оптическая активность обусловлена наличием нескольких ассиметрических атомов углерода в молекулах. Эргоалкалоиды и их синтетические аналоги- оптически высокоактивные вещества. Оптическая активность обусловлена наличием нескольких ассиметрических атомов углерода в молекулах. В работе будут рассмотрены препараты: Бромокриптин, Каберголин, Перголид и два комбинированных препарата: Белатаминал, Кафетамин.

Цели и задачи

- *Целью работы является изучение анализа бромокриптина и его производных, а также изучение двух комбинированных препаратов.*
- *В соответствии с целью были поставлены задачи:*
- *Изучить физико-химические свойства препаратов;*
- *Описать методы подлинности и доброкачественности препаратов*
- *Привести описание методов количественного определения*

Бромокриптин Bromocriptinum



(5'альфа)-2-Бром-12'-гидрокси-2'-(1-метилэтил)-5'-(2-метилпропил)эрготаман- 3',6',18-трион (в виде мезилата)

Бромокриптин - 2-бромэргокриптин, является полусинтетическим производным природного алкалоида спорыньи. Кристаллический порошок, практически нерастворим в воде, легко растворим в метаноле, растворим в этаноле (96 процентов), умеренно растворим в метиленхлориде. Это очень чувствителен к свету.

Функциональные группы :
Бромид-ион, третичные атомы азота,
карбонильные группы,
сульфогруппа

Идентификационные и тесты для анализа должны быть проведены как быстро, насколько это возможно, в защищенном от света.

Определение подлинности

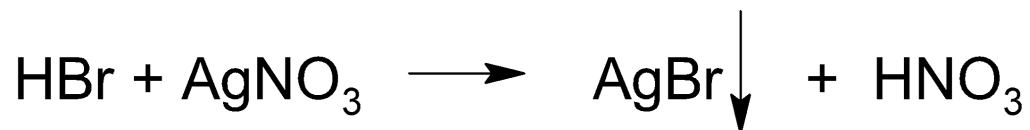
- Характеристические полосы в УФ-спектре: водная кислая среда 306 нм, щелочная 239, 300 нм.
- Характеристические полосы в ИК-спектре: 1715, 1660, 1633, 1217, 1170, 1045 см⁻¹



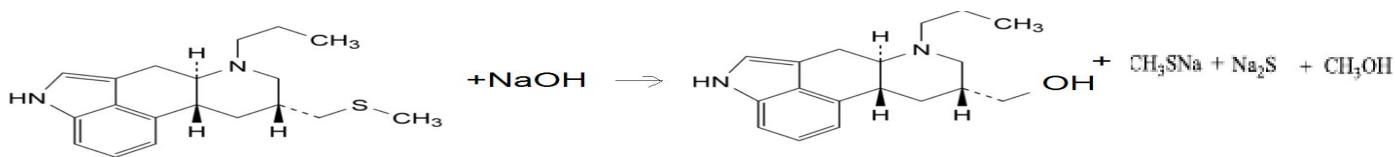
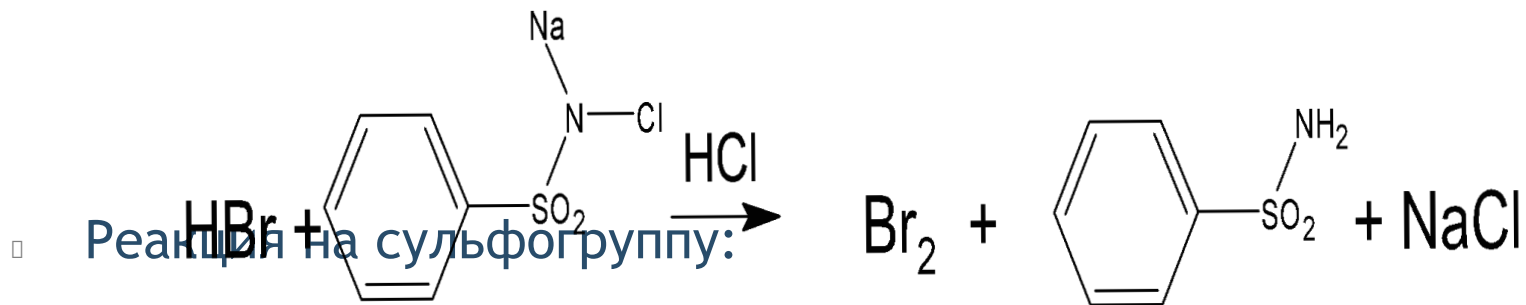
Определение подлинности

Бромид - ион в препарате:

- действие нитратом серебра - желтоватый творожистый осадок, трудно растворимый в растворе аммиака:



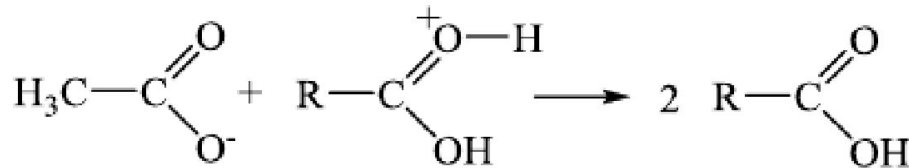
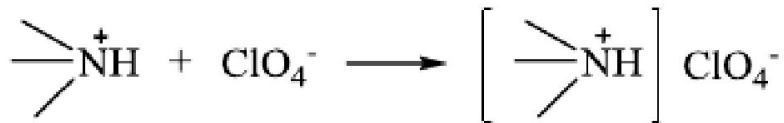
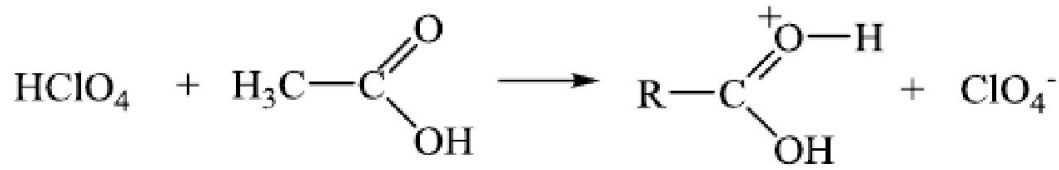
- действие раствора хлорамина в кислой среде - хлороформный слой окрашивается в желто-бурый цвет:



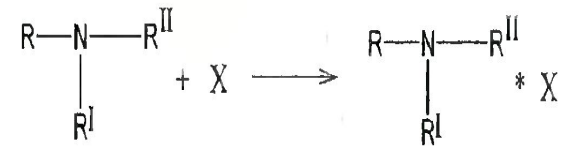
Количественное определение

За счет основных свойств атома азота в бромокриптине возможно **кислотно-основное титрование в среде неводного растворителя.**

- **Растворитель:** смесь ледяной уксусной кислоты и уксусного ангидрида (10:70)
- **Титрант:** титрованный раствор хлорной кислоты (HClO₄)
- Конец титрования определяют потенциометрически



$$f=1/z, \\ z=2$$



X = FeCl₃, или KViI₄ (реактив Драгендорфа),
или пикриновая кислота

Количественное определение

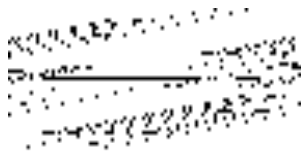
▫ Гравиметрический метод

Атом серы, содержащийся в сульфогруппе молекулы переводят в сульфат - ион окислением органической части молекулы кислотой азотной концентрированной или сплавлением с десятикратным количеством калия (натрия) нитрита. Выделившийся сульфат ион осаждают раствором бария сульфата.



Осадок отфильтровывают, высушивают и взвешивают.

Результат рассчитывают по формуле



где x – масса определяемого вещества; m – масса гравиметрической формы ; $M(x)$ и $M(\text{г.ф.})$ – соответственно молярные массы определяемого вещества и гравиметрической формы (г/моль).

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

разностороннее влияние. Их молекулы включают в себя функциональные группы, сходные с физиологически активными веществами: норадреналин, дофамин, серотонин. Это создает возможности для взаимодействия с рецепторами, специфическими для указанных биогенных аминов. Бромокриптин является специфическим агонистом дофаминовых рецепторов. Его применяют при галакторее, эндокринных нарушениях функции яичников, при бесплодии; у мужчин при акромегалии

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И ДОЗЫ, хранение:

разностороннее влияние. Их молекулы включают в себя функциональные группы, сходные с физиологически активными веществами: норадреналин, дофамин, серотонин. Это создает возможности для взаимодействия с рецепторами, специфическими для указанных биогенных аминов. Бромокриптин является специфическим агонистом дофаминовых рецепторов. Его применяют при галакторее, эндокринных нарушениях функции яичников, при бесплодии; у мужчин при акромегалии

Каберголин Cabergolinum



1-[(6-Аллилэрголин-8β-ил)карбонил]-1-[3-(диметиламино)пропил]-3-этилмочевина

Белый кристаллический порошок.
Практически нерастворим в воде, легко
растворим в этаноле (96 %), очень мало
растворим в гексане

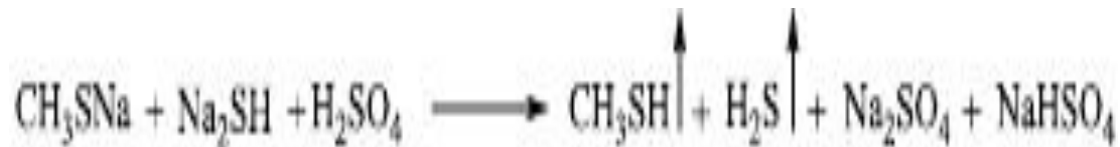
Функциональные группы :
третичные атом азота,
карбонильные группы,

Определение подлинности

- Удельное оптическое вращение :от -77 до -83 (безводное вещество).
Растворить 0,100 г в этаноле (96 %) и разбавить до 50,0 мл тем же растворителем.

Количественное определение

Метод Къельдаля. Метод основан на минерализации лекарственного вещества под воздействием серной кислоты концентрированной при нагревании в присутствии катализаторов. При этом выделяется аммония гидросульфат, который перегоняют с паром в приемник, содержащий борную кислоту. Затем образовавшуюся смесь мета- и тетраборатов оттитровывают раствором хлористоводородной кислоты. В качестве катализатора в методе Къельдаля используют соли меди, индикатор - смесь метилового оранжевого и метиленового синего.



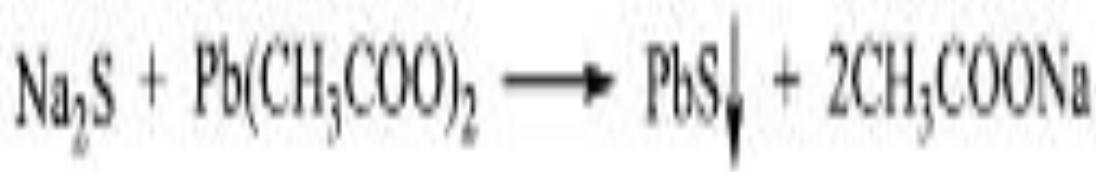
- $f=1/z$, z = количеству атомов азота в молекуле определяемого вещества. $f= 1/5$

Определение подлинности

- Удельное оптическое вращение :от -77 до -83 (безводное вещество).
Растворить 0,100 г в этаноле (96 %) и разбавить до 50,0 мл тем же растворителем.

Количественное определение

Метод Къельдаля. Метод основан на минерализации лекарственного вещества под воздействием серной кислоты концентрированной при нагревании в присутствии катализаторов. При этом выделяется аммония гидросульфат, который перегоняют с паром в приемник, содержащий борную кислоту. Затем образовавшуюся смесь мета- и тетраборатов оттитровывают раствором хлористоводородной кислоты. В качестве катализатора в методе Къельдаля используют соли меди, индикатор - смесь метилового оранжевого и метиленового синего.



- $f=1/z$, z = количеству атомов азота в молекуле определяемого вещества. $f= 1/5$

Показание к применению каберголина

разностороннее влияние. Их молекулы включают в себя функциональные группы, сходные с физиологически активными веществами: норадреналин, дофамин, серотонин. Это создает возможности для взаимодействия с рецепторами, специфическими для указанных биогенных аминов.

Бромкриптин является специфическим агонистом дофаминовых рецепторов.

Его применяют при галакторее, эндокринных нарушениях функции яичников, при бесплодии; у мужчин при акромегалии

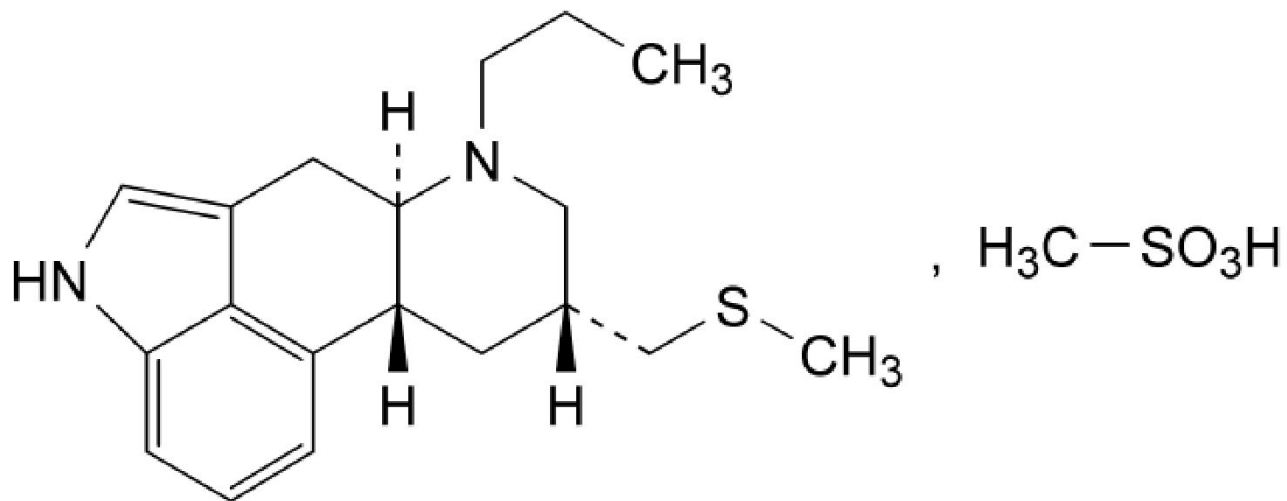
СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ, ДОЗЫ И УСЛОВИЯ хранения:

разностороннее влияние. Их молекулы включают в себя функциональные группы, сходные с физиологически активными веществами: норадреналин, дофамин, серотонин. Это создает возможности для взаимодействия с рецепторами, специфическими для указанных биогенных аминов.

Бромкриптин является специфическим агонистом дофаминовых рецепторов.

Его применяют при галакторее, эндокринных нарушениях функции яичников, при бесплодии; у мужчин при акромегалии

Перголид Pergolidum



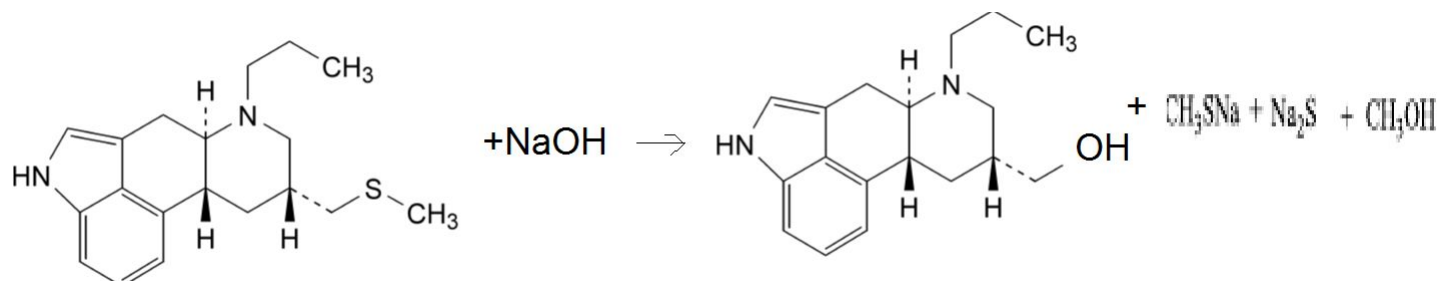
(8β)-8-[(Метилтио)метил]-6-пропилэрголин (и в виде мезилата)

Белый кристаллический порошок.
Мало растворим в воде, умеренно растворим в метаноле, слабо растворяется в этаноле (96%) и в метиленхлориде, очень мало растворим в ацетоне.

Функциональные группы :
третичный атом азота,
сульфогруппа, тиольная группа

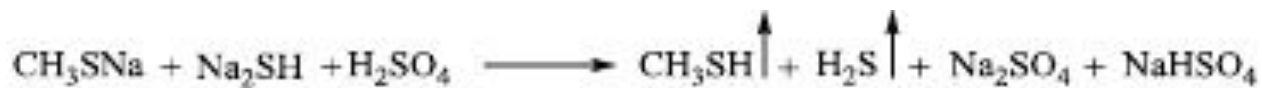
Определение подлинности

- Для обнаружения серы в тиольной группе препарат сплавляют с 30% раствором натрия гидроксида, происходит разрушение молекулы серосодержащего соединения с образованием меркаптана и сульфидов.



Выделившиеся меркаптан и сульфиды можно обнаружить:

- по запаху сероводорода и меркаптана после добавления раствора кислоты серной.



- добавлением раствора свинца (II) ацетата, появляется осадок черного цвета.



- Удельное оптическое вращение :от -17 до -23 (сухое вещество).
Растворить 0,25 г в диметилформамиде и довести до 25,0 мл тем же растворителем.

Количественное определение

▫ Гравиметрический метод

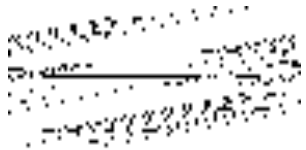
Атом серы, содержащийся в сульфогруппе молекулы переводят в сульфат - ион окислением органической части молекулы кислотой азотной концентрированной или сплавлением с десятикратным количеством калия (натрия) нитрита. Выделившийся сульфат ион осаждают раствором бария сульфата.



X = FeCl₃ , или KViI₄ (реактив Драгендорфа),
или пикриновая кислота

Осадок отфильтровывают, высушивают и взвешивают.

Результат рассчитывают по формуле



где x – масса определяемого вещества; m – масса гравиметрической формы ; M(x) и M(г.ф.) – соответственно молярные массы определяемого вещества и гравиметрической формы (г/моль).

Количественное определение

▣ ВЭЖХ

Раствор А. Растворить 5,0 мг DL-метионина в 500 мл 0,01 М соляной кислоты. Добавить 500 мл метанола и перемешать.

Исследуемый раствор. Растворить 65,0 мг исследуемого вещества в растворе А и разбавить до 100 мл раствором А. Развести 10,0 мл этого раствора в 100,0 мл раствора А.

Раствор сравнения. Растворить 65,0 мг перголида мезилата (стандартный образец) в растворе А и довести объём раствора до 100,0 мл раствором А. Развести 10,0 мл этого раствора в 100,0 мл раствора А

Подвижная фаза: смешать 1 объем ацетонитрила, 1 объем метанола и 2 объема этого раствора: фаза (ПФ). 2 г натрия октансульфоната помещают в мерную колбу вместимостью 1000 мл, прибавляют 1 мл уксусной кислоты ледяной и встряхивают до растворения и доводят объём раствора водой до метки.

Количественное определение

▣ ВЭЖХ

Хроматографические условия

Колонка - 25 x 0,46 см с октасилил силикагелем, 5 мкм;

Температура колонки - 40° С;

Скорость потока - 1,0 мл/мин;

Детектор - спектрофотометрический, 280 нм;

Объем пробы - 20 мкл.

Хроматографируют испытуемый раствор и раствор сравнения

Содержание препарата в субстанции в процентах (X) в пересчете на сухое вещество вычисляют по формуле:



S1 – площадь пика перголида на хроматограмме испытуемого раствора

S0 - площадь пика перголида на хроматограмме раствора сравнения

a1 - навеска субстанции, г

a0 - навеска стандартного образца, г

P – содержание перголида в стандартном образце, %

W – потеря в массе при высушивании субстанции, %

Показания к применению

разностороннее влияние. Их молекулы включают в себя функциональные группы, сходные с физиологически активными веществами: норадреналин, дофамин, серотонин. Это создает возможности для взаимодействия с рецепторами, специфическими для указанных биогенных аминов. Бромокриптин является специфическим агонистом дофаминовых рецепторов. Его применяют при галакторее, эндокринных нарушениях функции яичников, при бесплодии; у мужчин при акромегалии

Состав и форма выпуска, условия хранения:

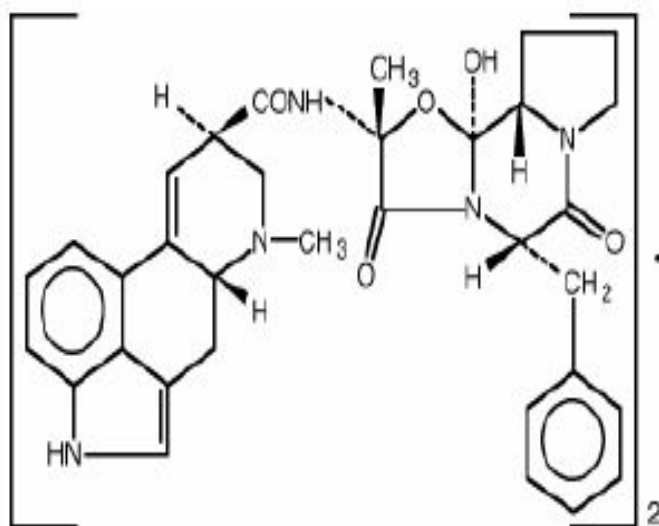
разностороннее влияние. Их молекулы включают в себя функциональные группы, сходные с физиологически активными веществами: норадреналин, дофамин, серотонин. Это создает возможности для взаимодействия с рецепторами, специфическими для указанных биогенных аминов. Бромокриптин является специфическим агонистом дофаминовых рецепторов. Его применяют при галакторее, эндокринных нарушениях функции яичников, при бесплодии; у мужчин при акромегалии

Беллатаминал

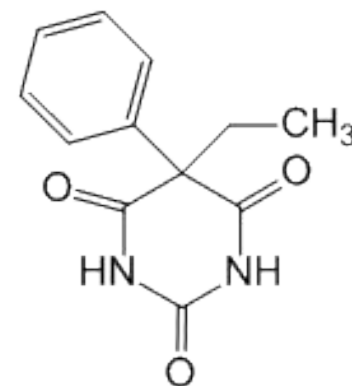
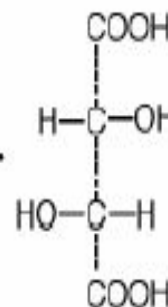
Комбинированный препарат: Белладонны алкалоиды +
Фенобарбитал + Эрготамина тартрат



Alcaloida
Belladonnae

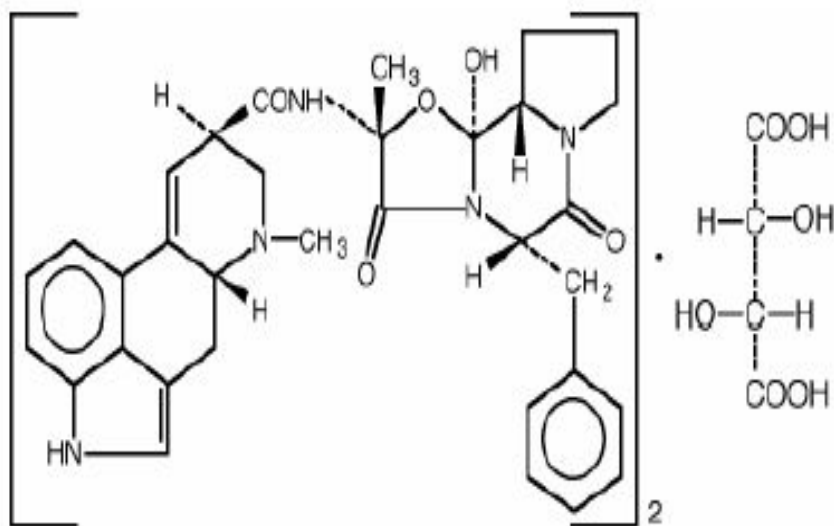


Эрготамина
тартрат



Фенобарбита
л

Эрготамина тартрат



Физические свойства: Белый или почти белый кристаллический порошок, слегка гигроскопичен, мало растворим в спирте.

Водные растворы медленно мутнеют вследствие гидролиза; это может быть предотвращено добавлением винной кислоты.

Функциональные группы:
третичный атом азота, тартрат

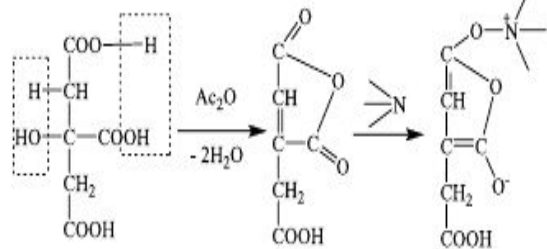
Эрготамин тартрат

Определение подлинности

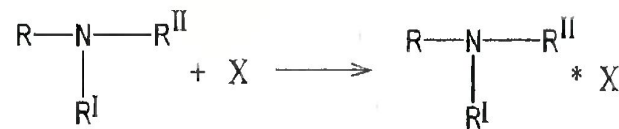
Реакции на третичный атом азота

- Комплексообразование с общесадительными реактивами

С лим
Спирт
в УФ-л
Раств



к сусного
гидрата



нцию

$\text{X} = \text{FeCl}_3$, или KVi_4 (реактив Драгендорфа),
или пикриновая кислота

ата в смеси с лимонной, уксусной кислотой,

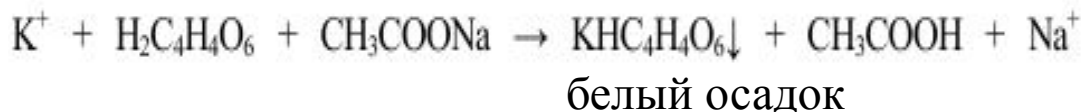
этилацетата и конц. H_2SO_4 постепенно приобретает синее окрашивание с красным оттенком

Эрготамина тартрат

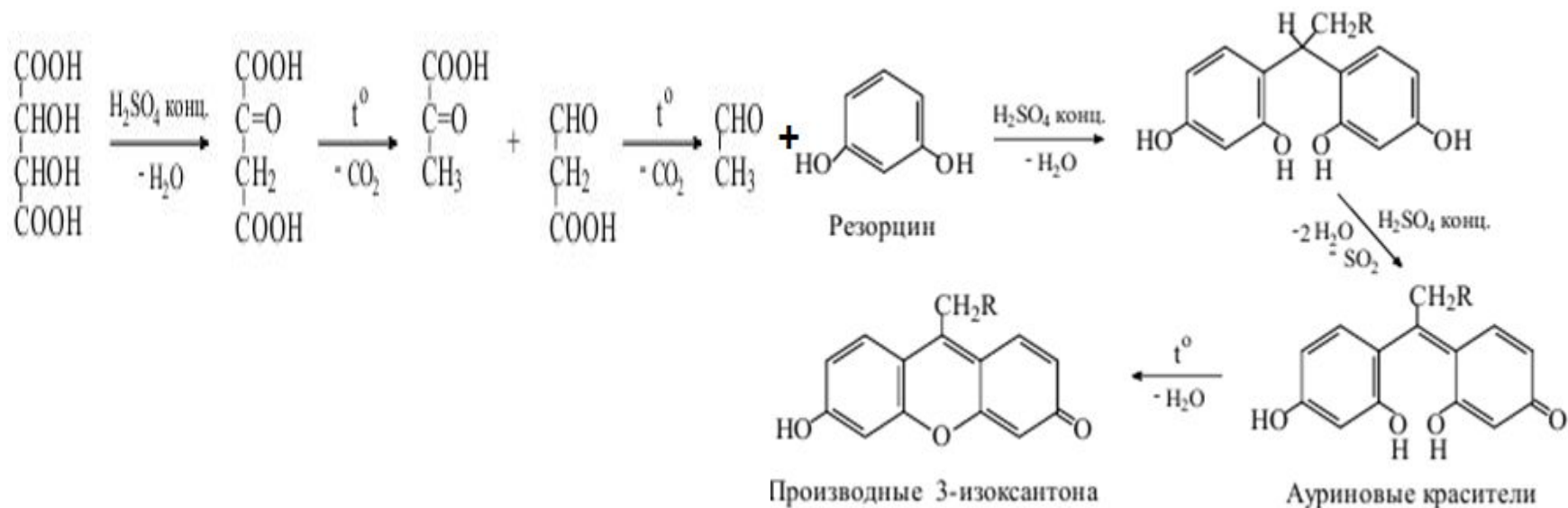
Определение подлинности

Реакции для выявления тартрата

- Реакция с ионами калия



- Реакция образования ауринового красителя



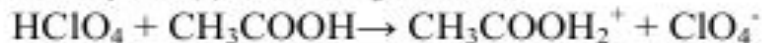
Эрготамина тартрат

Количественное определение

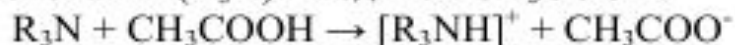
Метод неводного титрования в среде ледяной уксусной кислоты

Титрант: 0,1М р-р хлорной кислоты Индикатор : фиолетовый кристаллический

1 Растворение HClO_4 в ледяной CH_3COOH :



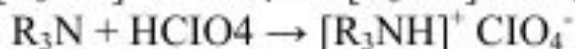
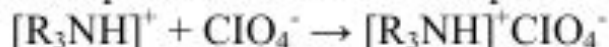
2 Растворение основания (R_3N) в ледяной CH_3COOH :



3 Взаимодействие ацетоний- и ацетат-ионов:



4 Взаимодействие протонированного амина с хлорат-ионом:



$$f=1/z, z=4$$

$$T_{\text{HClO}_4/\text{препарат}} = \frac{C_{\text{Э}}(\text{HClO}_4) \cdot M(1/z)_{\text{препарата}}}{1000}$$

$$X\% = \frac{V_{\text{HClO}_4} \cdot K \cdot T \cdot 100}{a}$$

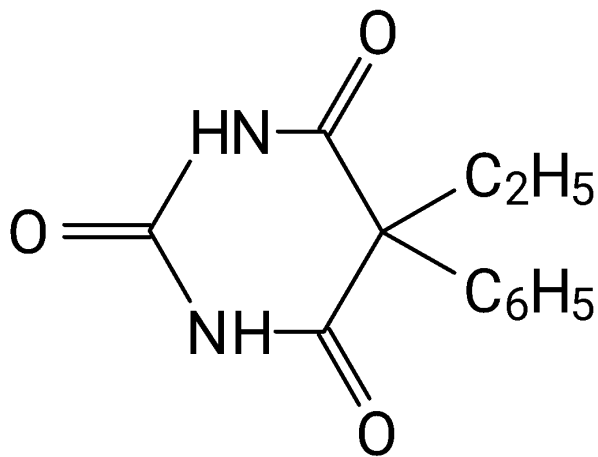
где X — концентрация определяемого вещества (в %); V — объем — титрованного раствора (в мл), израсходованного на определение; K — коэффициент поправки на титрованный раствор; T — титр соответствия, или титр по определяемому веществу; a — масса (в г) или объем (в мл) анализируемого вещества.

$$m, \text{г} = \frac{V_{\text{HClO}_4} \cdot K \cdot T \cdot P}{a}$$

Где P - масса порошка, таблетки, мази и др

Фенобарбитал

Фенобарбитал - Phenobarbitalum



Производное барбитуровой кислоты. Белый кристаллический порошок слабогорького вкуса, без запаха. Очень мало растворим в холодной воде, трудно – в кипящей воде (1:40) и хлороформе, растворим в спирте, эфире, растворах щелочей

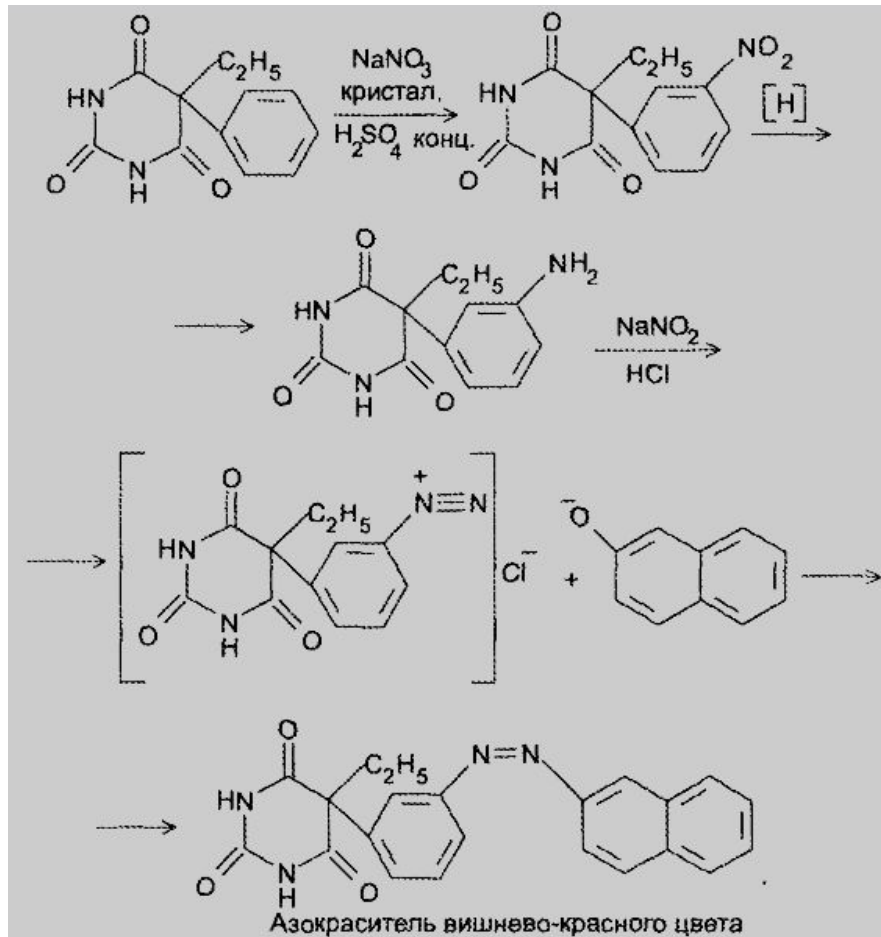
5-этил-5-фенил барбитуровая к-та;

5-этил-5-фенил-2,4,6(1н,3н,5н)-пиримидинтрион

Фенобарбитал

Подлинность

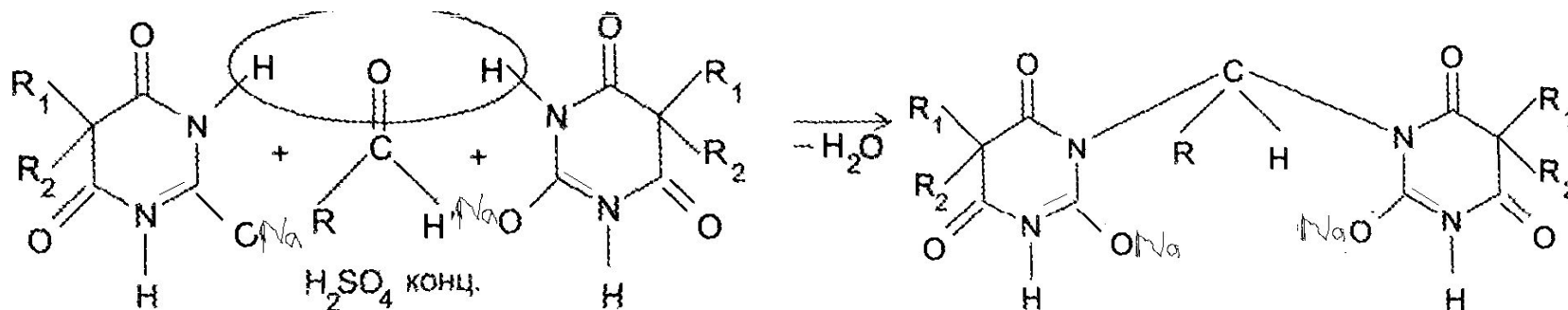
Фенобарбитал в 5-м положении имеет фенильный радикал. Возможна реакция нитрования с последующим восстановлением нитрогруппы, диазотирование и азосочетанием



Фенобарбитал

Подлинность

Барбитураты способны к конденсации с альдегидами в присутствии концентрированной серной кислоты как водоотнимающего и окислительного реагента



Фенобарбитал – розового цвета

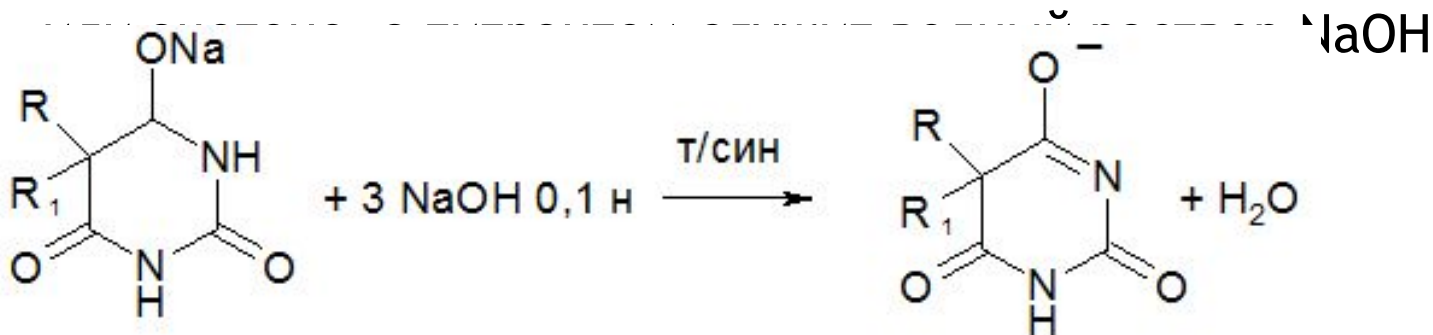
Фенобарбитал

Количественное определение

Фенобарбитал - как достаточно сильная кислота по сравнению с другими

барбитуратами, последняя ФС предлагает проводить количественное

Определение методом нейтрализации, растворяя препарат в спирте



$$X = \frac{V \cdot K \cdot T \cdot 100 \cdot W}{a \cdot V_a}$$

где V – объем титранта, израсходованный на титрование, мл;

K-поправочный коэффициент титрованного раствора (титранта);

T-титр титранта по определяемому веществу (см. формулу 1);

a-масса определяемого лекарственного вещества, взятая на анализ (навеска), г;

W-объем мерной колбы, мл;

V_a – объем раствора, взятый для титрования (объем пипетки), мл.

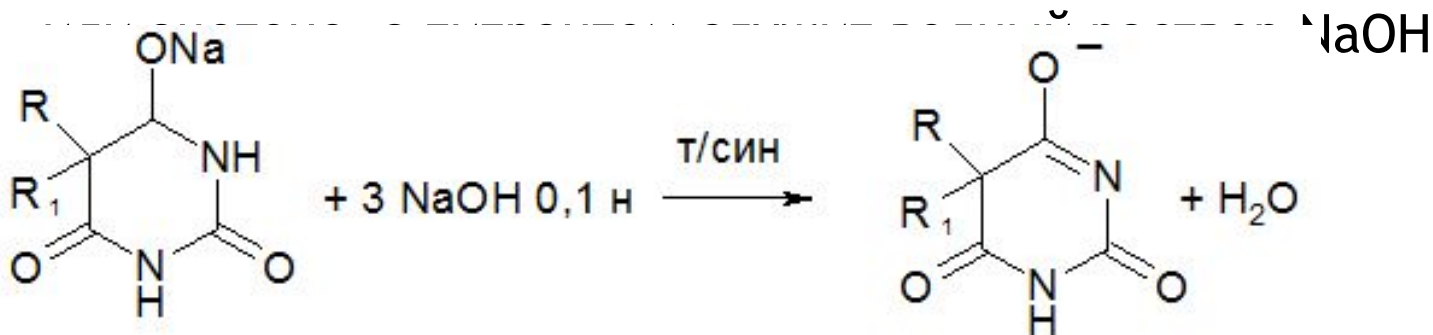
Фенобарбитал

Количественное определение

Фенобарбитал - как достаточно сильная кислота по сравнению с другими

барбитуратами, последняя ФС предлагает проводить количественное

Определение методом нейтрализации, растворяя препарат в спирте



$$X = \frac{V \cdot K \cdot T \cdot 100 \cdot W}{a \cdot V_a}$$

где V – объем титранта, израсходованный на титрование, мл;

K-поправочный коэффициент титрованного раствора (титранта);

T-титр титранта по определяемому веществу (см. формулу 1);

a-масса определяемого лекарственного вещества, взятая на анализ (навеска), г;

W-объем мерной колбы, мл;

V_a – объем раствора, взятый для титрования (объем пипетки), мл.

Показания к применению беллатаминала:

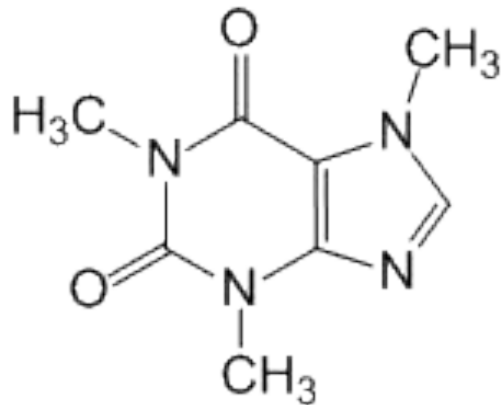
- *Показания: Повышенная раздражительность, бессонница, эмоциональная неустойчивость, ВСД, в том числе при климактерическом синдроме, нейродермит (для облегчения зуда).*

Форма выпуска и условия хранения:

- *Форма выпуска:
30 таблеток, покрытых
оболочкой.*
- *Условия хранения:*
- *в сухом, прохладном
защищенном от света
месте. В плотно
упакованной таре.*

Кофетамин

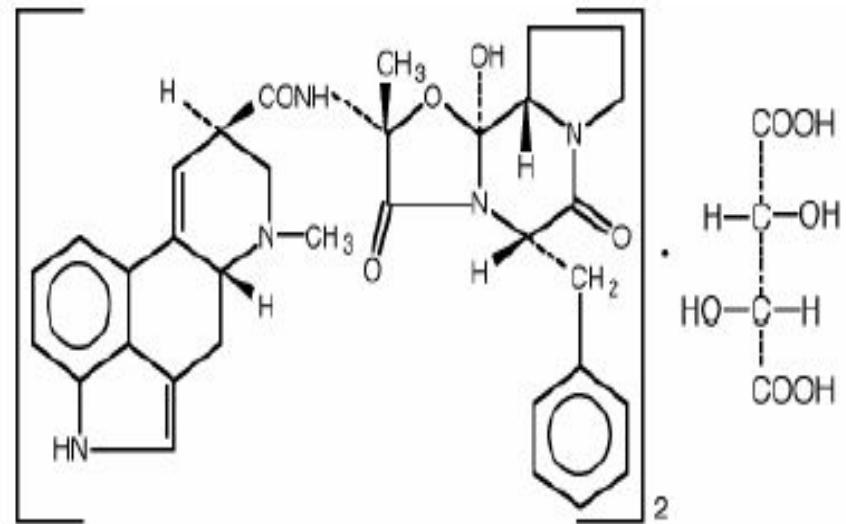
- Комплексный препарат содержащий:
кофеин и эрготамина тартрат



1,3,7-триметилксантин моногидрат

Белые шелковистые игольчатые кристаллы или белый кристаллический порошок, без запаха. На воздухе выветривается, при нагревании возгоняется.

Легко растворим в горячей воде и хлороформе, медленно растворим в воде, мало растворим в спирте

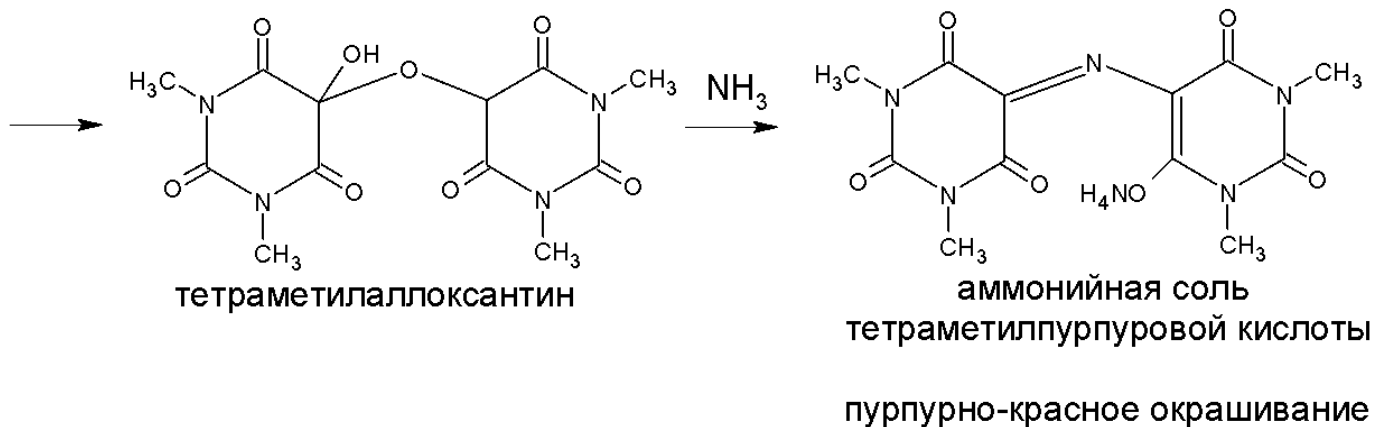
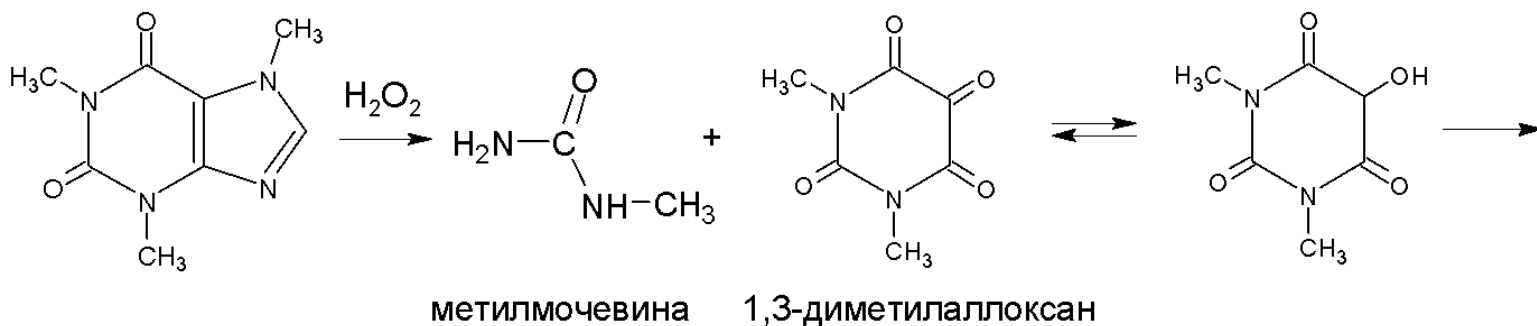


Эрготамина
тартрат

Кофеин

Подлинность

· мурексидная проба



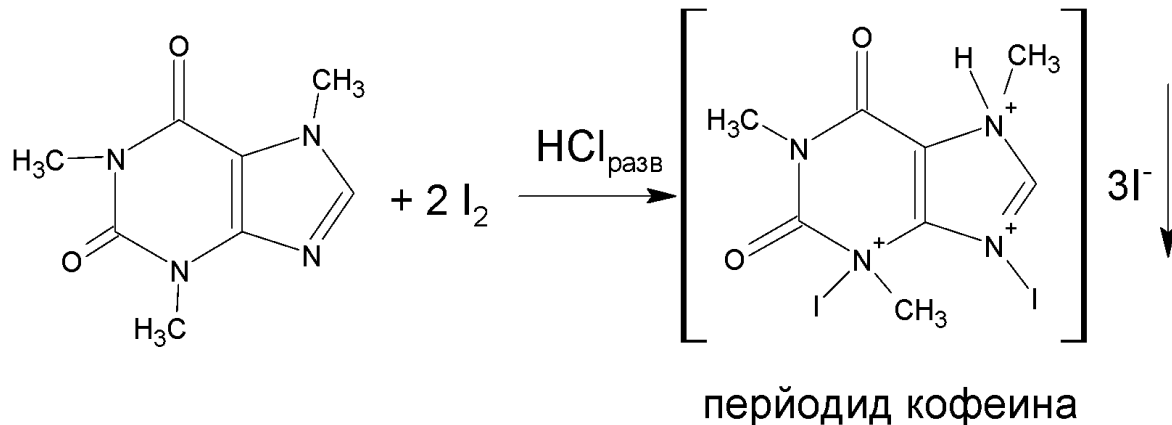
Кофеин

Подлинность

· Как третичное основание взаимодействует с осадительными (общеалкалоидными) реактивами:

а) кофеин с 0,01% раствором танина образует белый осадок таната, растворимый в избытке реактива.

б) К раствору кофеина в горячей воде после охлаждения добавляют 0,1М раствор йода; не должно быть ни осадка, ни помутнения. При добавлении нескольких капель хлористоводородной кислоты разведенной образуется бурый осадок, растворимый в избытке раствора натрия гидроксида.



Кофеин

Подлинность

За счет основных свойств атомов азота в положении 9 в пурине возможно кислотно-основное титрование в среде неводного растворителя.

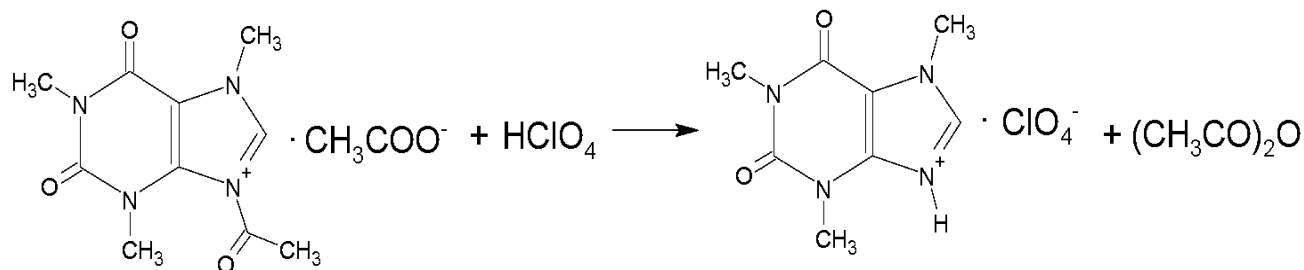
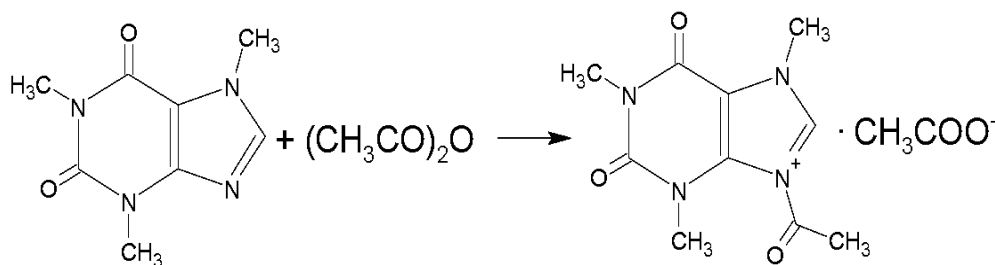
Растворитель: ледяная уксусная кислота;

Титрант: титрованный раствор хлорной кислоты (HClO₄);

Индикатор: кристаллический фиолетовый;

Конечную точку титрования ацикловира определяют потенциометрически.

fэкв = 1.



$$T_{\text{HClO}_4/\text{препарат}} = \frac{C_{\text{э}}(\text{HClO}_4) \cdot M(1/z)_{\text{препарат}}}{1000}$$

$$X\% = \frac{V_{\text{HClO}_4} \cdot K \cdot T \cdot 100}{a}$$

Кофеин

Подлинность

За счет основных свойств атомов азота в положении 9 в пурине возможно кислотно-основное титрование в среде неводного растворителя.

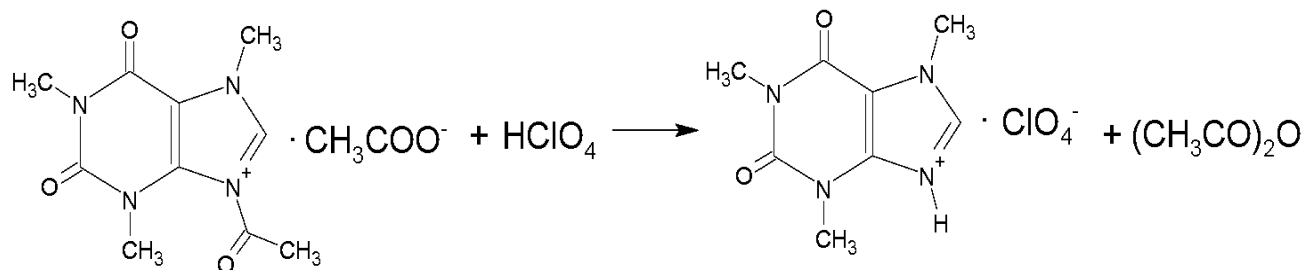
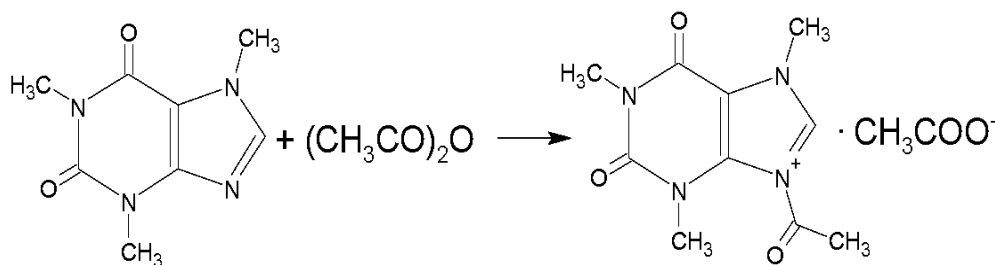
Растворитель: ледяная уксусная кислота;

Титрант: титрованный раствор хлорной кислоты (HClO₄);

Индикатор: кристаллический фиолетовый;

Конечную точку титрования ацикловира определяют потенциометрически.

fэкв = 1.



$$T_{\text{HClO}_4/\text{препарат}} = \frac{C_{\text{э}}(\text{HClO}_4) \cdot M(1/z)_{\text{препарат}}}{1000}$$

$$X\% = \frac{V_{\text{HClO}_4} \cdot K \cdot T \cdot 100}{a}$$

Показания к применению:

разностороннее влияние. Их молекулы включают в себя функциональные группы, сходные с физиологически активными веществами: норадреналин, дофамин, серотонин. Это создает возможности для взаимодействия с рецепторами, специфическими для указанных биогенных аминов.

Бромокриптин является специфическим агонистом дофаминовых рецепторов.

Его применяют при галакторее, эндокринных нарушениях функции яичников, при бесплодии; у мужчин при акромегалии

Форма выпуска и условия хранения:

Заключение

разностороннее влияние. Их молекулы включают в себя функциональные группы, сходные с физиологически активными веществами: норадреналин, дофамин, серотонин. Это создает возможности для взаимодействия с рецепторами, специфическими для указанных биогенных аминов. Бромокриптин является специфическим агонистом дофаминовых рецепторов. Его применяют при галакторее, эндокринных нарушениях функции яичников, при бесплодии; у мужчин при акромегалии

Список литературы

- Крыльский Д.В. Гетероциклические лекарственные вещества. Учебное пособие по фармацевтической химии / Д.В. Крыльский, А. И. Сливкин. - Воронеж: Воронежский государственный университет, 2007
- Озерская А.В. Функциональный анализ: учебное пособие к практическим занятиям для студентов 3, 4, 5 курсов по спец. 060108 - фармация / А.В. Озерская, Е.С. Гагарина, Н.В. Кувачева. - Красноярск: тип. КрасГМУ, 2011
- EUROPEAN PHARMACOPOEIA 6th EDITION