**Анализ препаратов, производны[ изохинолина: лекарственные формы папаверина гидрохлорида, глауцина гидрохлорида и дротаверина гидрохлорида (Но-шпа).**

**Производные изохинолина**

Изохинолин отличается от хинолина расположением атома азота в молекуле:



Изохинолин и его производные входят в молекулу многих алкалоидов. Препаратами этой группы алкалоидов, применяемыми в медицине, являются производные изохинолина, 1-бензилзиохинолина (папеверин, дротаверин), морфинана (морфин, кодеин, этилморфин, налтрексон) и апорфина (апоморфин, глауцин):



Морфин и аморфин представляют собой конденсированные сложные гетероциклические системы. В их молекулу входит частично гидрированное ароматическое фенетреновое ядро. Некоторые кольца фенантренового ядра входят в состав тетрагидроизохинолина.

 В качестве источника сырья для производства алкалоидов, производных 1-бензилизохинолина, апорфина и морфинана (фенантренизохинолина) используется высохший млечный сок мака снотворного. Опиум состоит из млечного сока, полученного из надземной части или шишек мака (*Papaver somniferum L.).* Опий содержит до 25 алкалоидов, в том числе морфин, наркотин, папаверин, кодеин, тебаин и др. , а также сахара, белки, смолистые вещества, минеральные соли и др. есть Алкалоиды, содержащиеся в опиуме, используются в медицинской практике в качестве лекарственных средств или при получении полусинтетических аналогов. Алкалоиды составляют около 25 % от общей массы коры, которые находятся в виде солей меконовой (β-окси-γ-пирон-α,α1-диуглерод), молочной и серной кислоты в виде солей (меконатов, лактатов и сульфатов):



 меконовая кислота молочная кислота

Для получения алкалоидов из опия его обрабатывают горячей водой (50-55o C), в воду переходят соли алкалоидов. Затем концентрируют водный экстракт и разделяют алкалоиды на отдельные вещества. Для этого разные алкалоиды имеют разную степень основности или растворимости в органических растворителях в основной форме и т. д. они используют свои свойства.

 Физико-химические методы, такие как хроматография и электрофорез, используются для извлечения и разделения алкалоидов.

 Помимо природных алкалоидов, в медицине используются и их полусинтетические аналоги.

**Производные бензилизохинолина**

 Основным представителем этой группы является алкалоид папаверин. Папаверин был впервые получен из опиума в 1884 году и синтезирован в 1910 году.

В медицинской практике применяют папаверин-гидрохлорид и его полусинтетический аналог дротаверина-гидрохлорид.

**Папаверина гидрохлорид – Папаверина гидрохлорид**

O

C

H

3

7

6

8

1

2

3

4

5

O

3

H

C

N

O

3

H

C

C

H

2

O

3

H

C

5

4

6

3

1

2

R

R

1

v

ə

y

a

C

2

0

H

2

1

N

O

4

H

C

l

.

$∙$HCl

6,7-Диметокси-1-(3 / ,4 / -диметоксибензил)-

- изохинолина гидрохлорид

Мк375,86

Папаверин впервые был получен из опиума. Опий содержит до 0,4-1,5% *папаверина* .

Папаверин, применяемый в медицинских целях, получают синтезом (в результате взаимодействия 3,4-диметоксибензальдегида и гиппуровой кислоты) и перерабатывают в виде хлористоводородной соли. Также можно купить препарат другим способом: соответствующий амид (III) получают из 3,4-диметоксифенилэтиламина (I) и хлорангидрида (II) 3,4-диметоксифенилуксусной кислоты; затем в результате дегидратации получают 3,4-дигидропапаверин (IV), а в результате его дегидрирования получают папаверин-основание (V). При взаимодействии папаверина со спиртовым раствором основания с хлористым водородом получается папаверина гидрохлорид:

N

H

2

O

3

H

C

O

3

H

C

+

O

3

H

C

C

H

2

C

O

C

l

O

C

H

3

-

H

C

l

I

I

I

I

I

I

N

H

2

O

3

H

C

O

3

H

C

C

O

C

H

2

O

3

H

C

O

3

H

C

-

H

2

O

I

V

N

O

3

H

C

O

3

H

C

-

2

H

O

3

H

C

C

H

2

O

3

H

C

V

N

O

3

H

C

O

3

H

C

O

3

H

C

O

3

H

C

C

H

2

H

C

l

P

a

p

a

v

e

r

i

n

h

i

d

r

o

x

l

o

r

i

d

Папаверин является слабым основанием, его соли легко гидролизуются. Это белый кристаллический порошок без запаха и горьковатого вкуса. Растворяется постепенно в воде в течение 40 ч, в 95%-ном спирте, в хлороформе, практически нерастворим в эфире.

**Определение подлинности.**

Химические реакции, используемые для определения идентичности производных бензилизохинолина, основаны на замещении галогенами, образовании различных окрашенных продуктов в результате окисления, а также кислотно-основных свойствах.

1) Для определения подлинности препарата используют специальные реактивы, относящиеся к алкалоидам. 0,05 г препарата помещают в фарфоровую посуду и пропитывают 2 каплями азотной кислоты; получается желтый цвет, а при нагревании на водяной бане цвет меняется на оранжевый.

2) к 0,1 г препарата добавляют 1 мл концентрированной серной кислоты и нагревают; образуется пурпурная окраска (галохромное соединение).

C

H

2

R

1

R

[

O

]

C

R

1

H

S

O

4

R

O

H

.

+

3) Осаждают из раствора препарата в воде раствором ацетата натрия папаверин-основание, сушат и определяют температуру плавления. Папаверин-основа должна плавиться при температуре 145-1470 С.

4) В фильтрате, оставшемся от 3-го определения, определяют хлориды.

5) Папаверина гидрохлорид дает окрашенный продукт с реактивом Марки (CH2O + H2SO4 ). При добавлении к этому раствору бромной воды и раствора NH3 получается пурпурный осадок, а при добавлении спирта - красно-фиолетовый цвет - метилен-биспапаверина сульфат.С помощью этой реакции фотометрически определяют количество папаверина.

O

3

H

C

O

3

H

C

N

H

+

O

C

H

3

O

C

H

3

+

O

C

H

3

N

H

O

C

H

3

O

C

H

3

O

C

H

3

S

O

4

2

-

метиленбиспапаверин-сульфат

6) Папаверина гидрохлорид осаждается многими осаждающими реагентами (Драгендорфа (KBiI 4 ), Майера (K2 HgI 4 ), Марме (K2CdI 4 ) и др.).

С бромной водой выпадает желтый осадок - бромпапаверина-гидробромида (C 20 H 20 O 4 NBr∙HBr), с раствором йода в спирте темно-красные кристаллы $-$диодопапаверина-гидройодида (C 20 H 19 O 4 N ∙ I 2 ∙ HI ), образуется желтый с пикриновой кислотой осадок пикрата (температура плавления 220 0 С).

7) Тест Кэролайна. К кристаллам препарата добавляют концентрированную серную кислоту, уксусный ангидрид и нагревают, получают желтую окраску с зеленой флуоресценцией. Аналогичная реакция происходит с реактивом Фреде (концентрированные серная и азотная кислоты).

8) Концентрированные H2SO4 и FeCl3 дают зеленую окраску. При добавлении HNO3 цвет меняется на красно-коричневый.

9) ИК-спектроскопия: ИК-спектр папаверина гидрохлорида, снятый в полях 4000-400 см-1, должен быть таким же, как ИК-спектр стандартного образца.

10) УФ-спектрофотометрия: раствор препарата в 0,01 М соляной кислоте дает максимальное поглощение при 251, 285 и 309 нм ду.

**Количественная оценка**

1) Водный метод титрования. Препарат растворяют в смеси ледяной уксусной кислоты и 2-ацетата ртути и титруют 0,1 М HClO 4 (индикатор - фиолетовый кристалл; Т=0,03759 г/мл). Параллельно проводят контрольный опыт (см. морфин-гидрохлорид).

2) Метод нейтрализации (алкалиметрии). Препарат растворяют в 5 мл спирта и воды, нейтрализуют фенолфталеином и титруют 0,02 М раствором NaOH до розового окрашивания (индикатор - фенолфталеин; Т=0,0075 г/мл).

3) Метод спектрофотометрии. Оптическую плотность 2% инъекционного раствора препарата измеряют при длине волны 309 нм.

Параллельно определяют оптическую плотность стандартного раствора.

Папаверин – спазмолитическое средство. Применяется при гипертонии, спазмах сосудов головного мозга, стенокардии, спазмах мышечных внутренних органов. Он входит в состав препаратов под названием **Папазол, Никоверин, Андипал, Теодибаверин.**

**Интракавернозно** препарат Папаверин вводят в пористую часть мужских половых желез для стимуляции эрекции при импотенции у мужчин . Выпускают таблетки по 0,01 и 0,04 г, 2 мл 2% раствора для инъекций, суппозитории по 0,2 г.

Папаверина гидрохлорид желтеет из-за воздействия света и кислорода во время хранения. Это связано с образованием папаверинола и папаверальдина, которые являются продуктами окисления.

Препарат хранят в плотно укупоренной таре, предохраняющей от действия света.

**Дротаверина гидрохлорид - Дротаверина гидрохлорид**

**(Но-шпа – Но-шпа)**

C

H

O

5

H

2

C

O

5

H

2

C

O

5

H

2

C

O

5

H

2

C

N

H

H

C

l

.

1-(3,4-Диэтоксибензилиден 6,7-диэтокси-1,2,3,4-

-тетрагидроизохинолина гидрохлорид)

Это бледно-желтый кристаллический порошок без запаха. Растворим в воде и спирте. Температура плавления t=208-211 C.

**Определение подлинности.**

1) УФ-спектрофотометрия: 0,001% раствор препарата в 0,1 М соляной кислоте дает максимальное поглощение на спектрофотометре при длинах волн 241±1, 302±2 и 353±2 нм.

2) Раствор препарата с конц. H2 SO 4 имеет желтый цвет. При добавлении к нему 1 капли 2 М HNO3 раствор становится коричневым.

3) Проводится реакция на хлориды.

4) Растворы препарата в кислой среде дают синюю флуоресценцию под действием KMnO4 .

**Количественная оценка**

1) Метод аргентометрии (Фольгард) (Т=0,0434 г/мл). В колбу вместимостью 100 мл помещают 5 мл 2% раствора препарата, добавляют 20 мл этилового спирта и подкисляют раствор HNO 3 . Затем приливают 10 мл 0,1 М раствора азотнокислого серебра и его избыток титруют 0,1 М раствором роданида аммония (индикатор-железо-аммониевая соль). Параллельно проводится контрольный опыт. Количество Но-спан в 1 мл препарата должно быть 0,019-0,021 г.

2) Метод нейтрализации (алкалиметрии). Препарат титруют 0,1 М раствором NaOH в присутствии водно-спиртовой или водно-хлороформной (индикатор фенолфталеин).

3) Метод спектрофотометрии. Оптическую плотность препарата и стандартного раствора дротаверина гидрохлорида в 0,1 М соляной кислоте измеряют при длине волны 353 нм.

4) Метод комплексной сонометрии. нк препарата осаждают реактивом Марме (K 2 CdI 4 ) (состав реактива Марме: 1 г CdI 2 + 6 г KI + дистиллированная вода до достижения объема 100 мл).

После фильтрации определенной части раствора избыток реактива определяют титрованием 0,01 М раствором трилона Б. Параллельно проводят контрольный опыт (индикатор-кислый хром темно-синий (Т=0,00868 г/мл).

Обладает более сильным и продолжительным спазмолитическим действием, чем папаверин. Его применяют при спазмах желудка и кишечника, запорах, заболеваниях желчевыводящих и мочевыводящих путей, язве желудка и двенадцатиперстной кишки, спазмах периферических сосудов. Препарат выпускается в таблетках по 0,04 г, 2% растворе для инъекций в количестве 2 мл. Но-шпа входит в состав комбинированных препаратов под названием **никошпан .**

Препарат хранят в плотно укупоренной таре, предохраняющей от действия света.

**ПРОИЗВОДНЫЕ АПОРФИНА**

 Из производных апрофина в медицинской практике используют апоморфина гидрохлорид и глауцина гидрохлорид.

**Глауцина гидрохлорид (гидробромид) – глауцина гидрохлорид (гидробромид)**

C

H

3

N

.

O

3

H

C

1

2

3

4

5

6

7

8

9

1

0

H

C

l

(

H

B

r

)

O

C

H

3

O

3

H

C

O

3

H

C

Мк 391.9

4,5,7,8-тетраметоксипорфина гидрохлорид

Гидробромидная соль глауцина выпускается под названием **Глаувент** , а в последнее время также и фосфатная соль.

Глауцин, *Glaucium flavum Grantz* из семейства *Papaveraceae - маковых.* $-$желтый рог получают из надземной части растения тюльпана.

Глауцина гидрохлорид представляет собой порошок белого или бледно-желтоватого цвета граната. Постепенно растворяясь в воде, он образует мутный раствор. Трудно растворим в этаноле, растворим в хлороформе.

**Определение подлинности.**

1) 0,2 г порошка измельченных таблеток граната смешивают с 20 мл воды в течение 5 минут и фильтруют. К 2 мл фильтрата прибавляют 5-6 капель реактива Марки; образуется темно-красный цвет.

2) На 5 мл этого фильтрата проводят реакцию, специфичную для хлоридов или бромидов.

3) Дает оранжево-красный осадок с реактивом Драгендорфа и белый осадок с реактивами Майера и Марме.

4) Температура плавления 115-119 0 С.

5) УФ-спектрофотометрия: раствор препарата в воде дает максимальное поглощение при длине волны 300 нм.

**Количественная оценка**

1) Водный метод титрования. 3 таблетки превращают в порошок граната и несколько раз экстрагируют хлороформом. Экстракты хлороформа объединяют и хлороформ выпаривают. Остаток растворяют в смеси ледяной уксусной кислоты и 2-ацетата ртути и титруют 0,1 М HClO4 до зеленого цвета (индикатор $-$фиолетовый кристаллический; Т=0,03919 г/мл).

2) Метод комплексонометрии. Здесь проводится косвенное титрование. Глауцин осаждают реактивом Марме (1 г CdI2 и 6 г KI в 100 мл раствора), избыток реактива титруют 0,01 М раствором Трилона Б (индикатор - кислый хром темно-синий).Определение заканчивают титрованием от красного до сине-фиолетового в присутствии аммиачного буферного раствора (Т=0,00784 г/мл).

Оказывает противокашлевое действие. **Глауцин выпускают в таблетках** по 0,05 г, а **Глаувент** в таблетках по 0,04 г. В состав сиропа **Бронхолитин (Broncholytin)** входят 0,125 г глауцина гидрохлорида, 0,1 г эфедрина, 0,125 г масла шалфея и лимонная кислота. Вес сиропа 125 гр.

 Препараты глауцина хранят в защищенном от света месте.