

*ГБОУ ВПО КрасГМУ
им. проф.В.Ф. Войно-Ясенецкого
Минздрава России
Фармацевтический колледж*

Лекция №4
Тема: «Производные
фенантренизохинолина»

Лектор: Кириенко З.А.

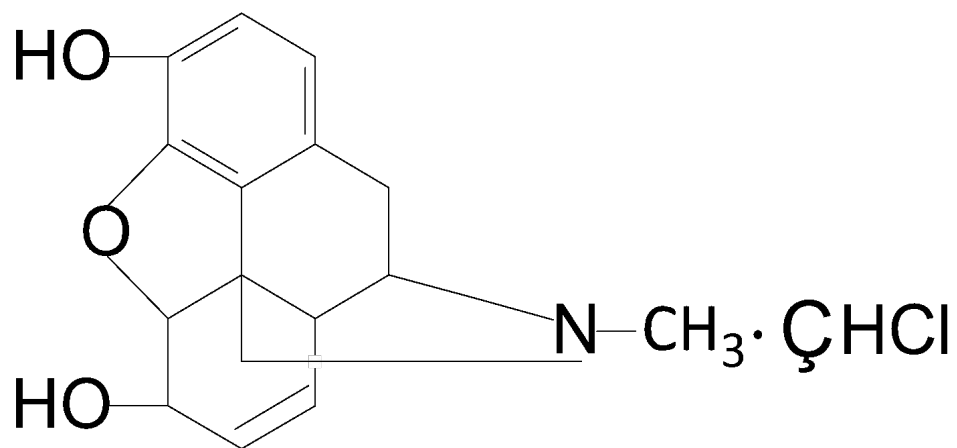
Красноярск, 2013

План:

- 1) Морфин гидрохлорид
- 2) Кодеин
- 3) Кодеина фосфат
- 4) Этилморфин гидрохлорид

1. Морфина гидрохлорид.

- Морфина гидрохлорид
- Morphini hydrochloridum

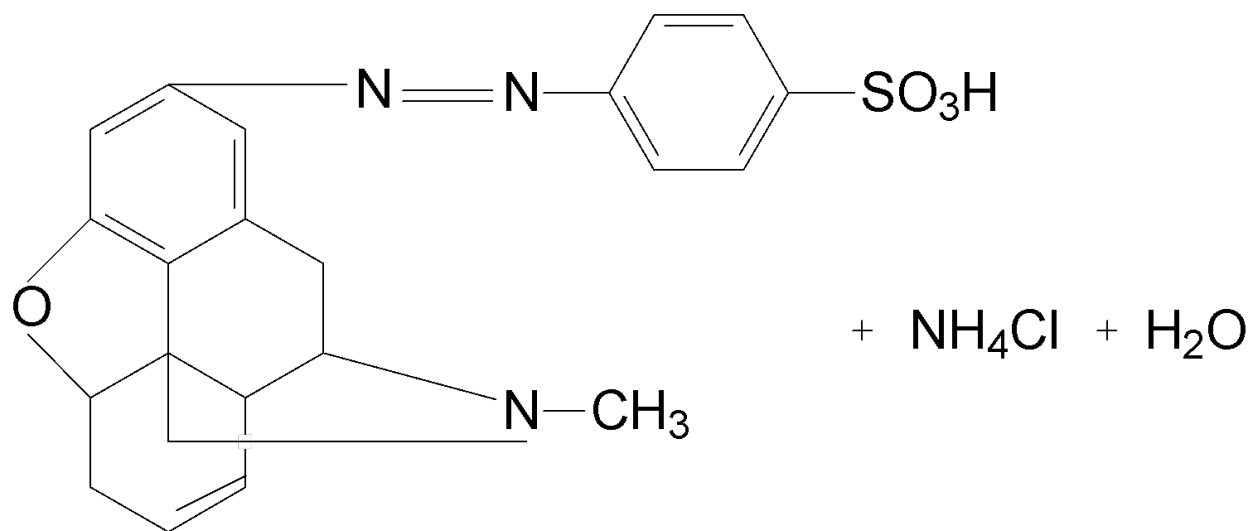
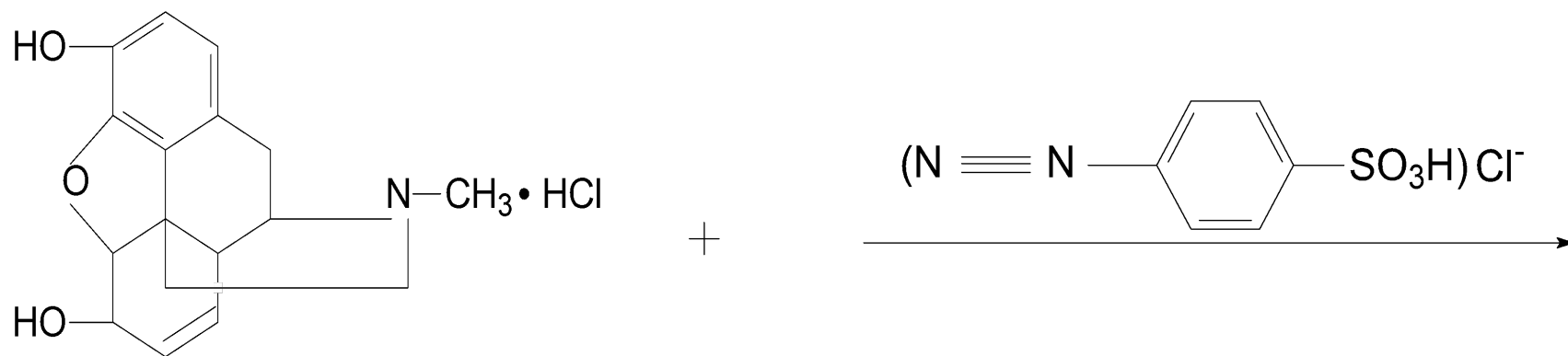


- Получение. Морфин впервые был выделен из опия в 1804 г. Спустя более 100 лет после открытия морфина была установлена его структурная формула.
- Описание. Белые игольчатые кристаллы или белый кристаллический порошок, слегка желтеющий при хранении. Морфина гидрохлорид медленно растворяется в воде, трудно – в этиловом спирте, еще труднее в хлороформе и эфире.

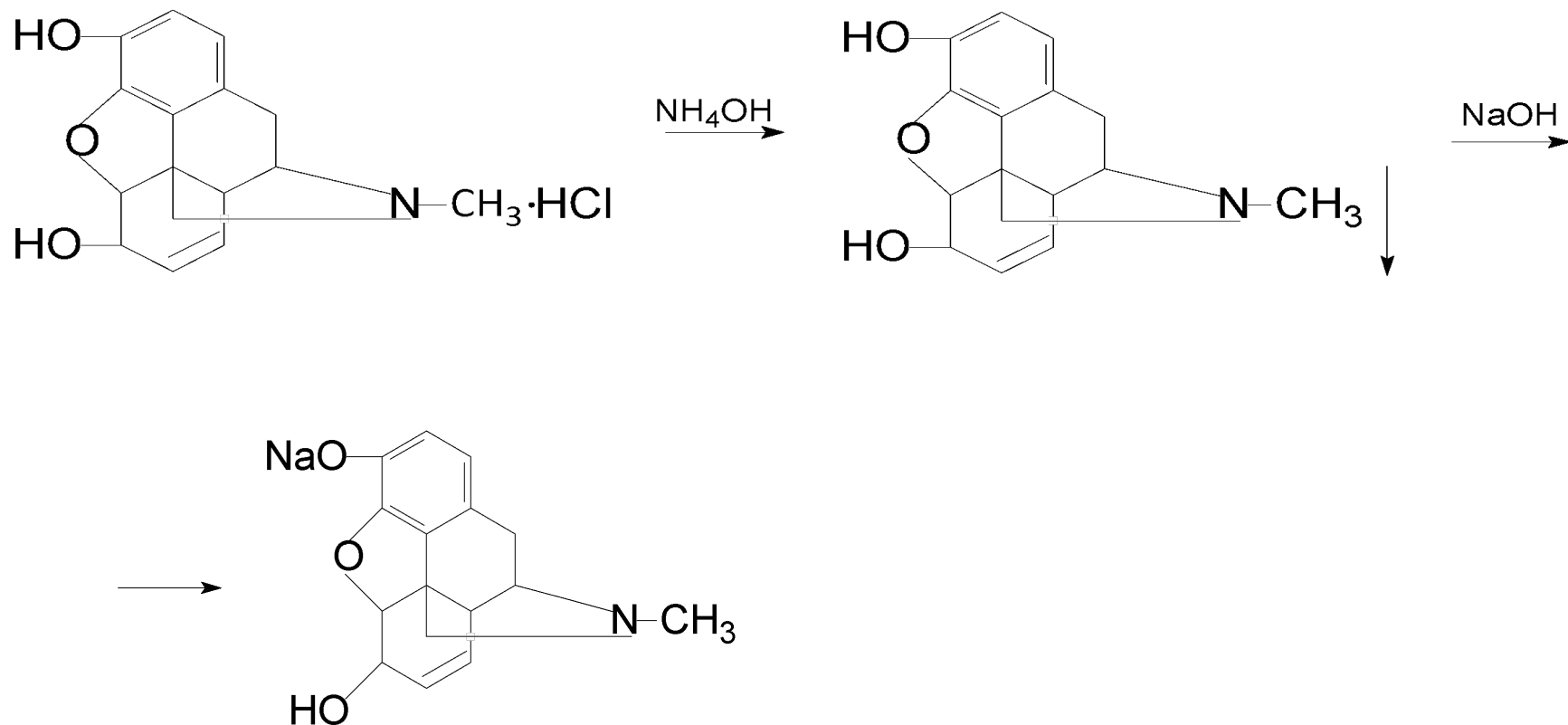
- Реакции подлинности. В основу реакций идентификации препарата положены химические свойства, определяемые его функциональными группами.

1.1. Реакции на фенольный гидроксил:

- а) реакцией с реактивом Марки (формальдегид + серная кислота) – возникает пурпурное окрашивание, быстро переходящее в сине-фиолетовое (отличие от кодеина);
- б) реакцию с раствором хлорида железа (III) – сине-фиолетовое окрашивание;
- в) реакцию сочетания с солями диазония в щелочной среде – образование азокрасителя



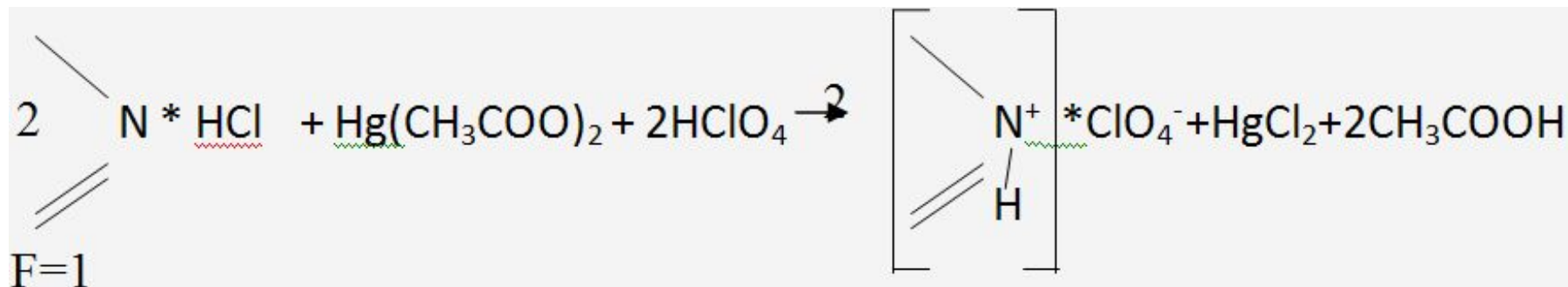
- 1.2. Осаждение из водных растворов морфина гидрохлорида при действии раствором аммиака, выделяется основания морфина, растворяется в избытке раствора гидроксида натрия за счет фенольного гидроксила.



- 1.3. С общеалкалоидными реактивами морфина гидрохлорид образует различного цвета осадки. Наиболее чувствительной реакцией является реакция с раствором молибдата аммония в присутствии концентрированной серной кислоты (фиолетовое окрашивание, переходящее в синее, при стоянии окраска переходит в зеленую). Эту реакцию ГФ приводит как одну из реакций, подтверждающую подлинность препарата.

Количественное определение.

- 1.Метод кислотно-основного титрования в неводных средах
- Растворитель безводная уксусная кислота. Прибавляют ацетат ртути (2) для связывания гидрохлорида.
- Индикатор: кристаллический фиолетовый.
- Титрант: HClO_4 0,1 моль/л



- Применение. Как сильное болеутоляющее средство морфин применяется в послеоперационном периоде, для купирования болевых приступов при других тяжелых заболеваниях, сопровождающихся сильными болями.
- При повторных приемах морфина развиваются привыкание к нему, затем пристрастие и наркомания. В этом его большой недостаток.
- Применяется внутрь и чаще подкожно. Выпускается в порошке и ампулах по 1 и 10 мл 1% и 5% растворов.
- Высшая разовая доза внутрь и под кожу 0,02 г, высшая суточная – 0,05 г.
- Хранение. Хранить следует в хорошо закупоренных банках из оранжевого стекла в защищенном от света месте. Стоит на предметно количественном учете.

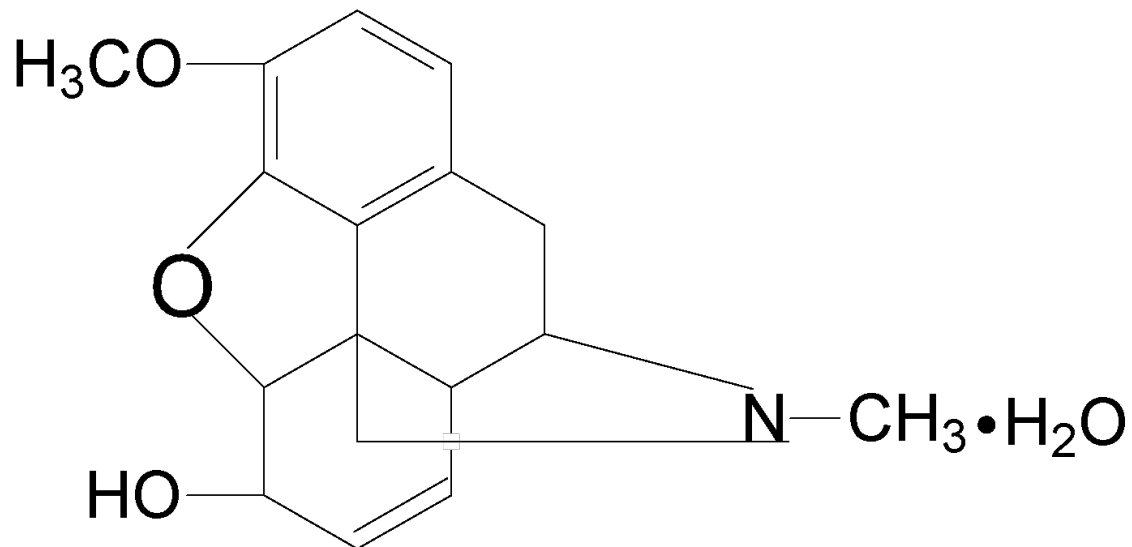
2. Кодеин.

Кодеин

Codeinum

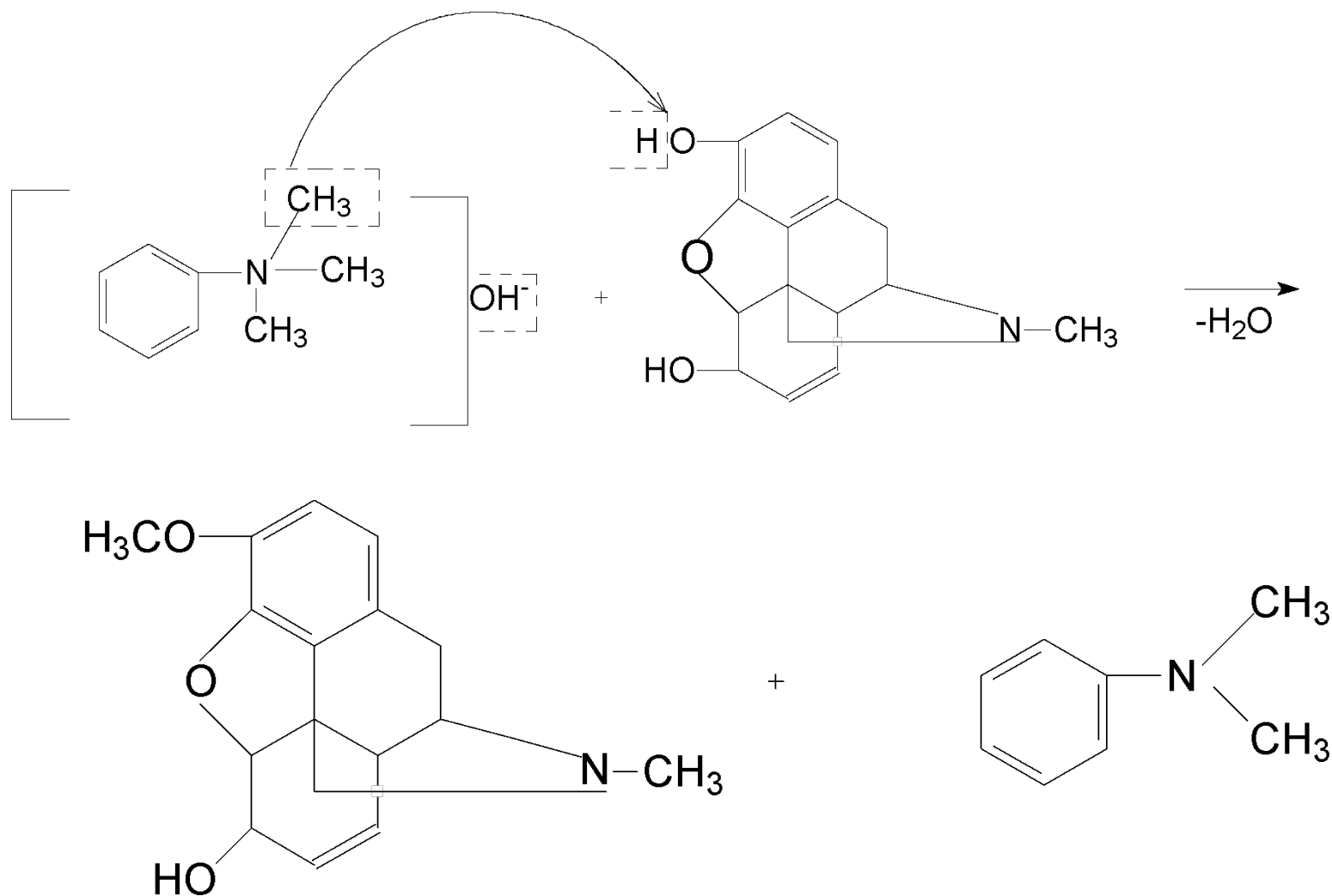
Метилловый эфир морфина

Мм=317.39



- Получение.

Метилирование морфина происходит по следующей схеме:



- Описание. Бесцветные кристаллы или белый кристаллический порошок горького вкуса. На воздухе выветривается. Плохо растворим в воде, но растворяется в горячей воде. Легко растворяется в спирте, хлороформе и разведенных кислотах.

Определение подлинности.

- 1.1. Являясь метиловым эфиром морфина, кодеин не растворяется в гидроксидах, реакцию с раствором хлорида железа (III) дает лишь после омыления метоксигруппы, образует синее фиолетовое окрашивание переходящее в красное при добавлении 1 капли азотной кислоты.
- 1.2. Реакция с реактивом Марки (синее окрашивание) идет постепенно, лучше при нагревании (серная кислота вначале омыляет метоксигруппу).
- 1.3. В отличие от морфина при действии на кодеин – основание концентрированной азотной кислотой появляется оранжевое окрашивание.

Количественное определение.

- Метод ацидиметрии: навеску растворяют при слабом нагревании в смеси спирта и воды. Индикатор метиловый красный. Титрант HCl 0,1 моль/л



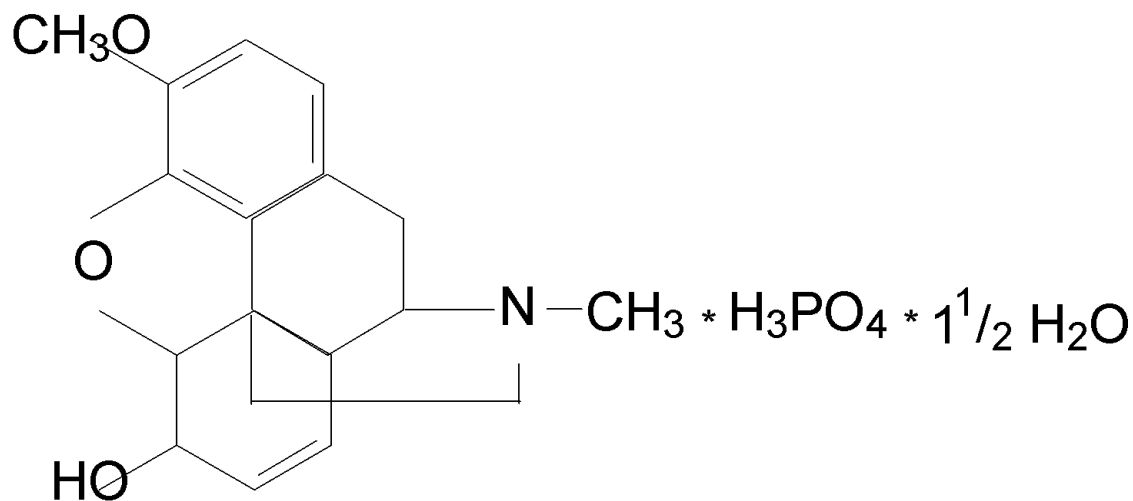
$$F=1$$

- Применение. Анальгезирующий (наркотический) эффект кодеина по сравнению с морфином значительно снижен, но сильно выражено другое действие – противокашлевое.
- Кодеин в значительно меньшей степени вызывает к себе привыкание и гораздо менее токсичен. Но тем не менее в больших дозах и при длительном применении кодеин может вызвать наркоманию, поэтому он отпускается по рецепту врача.
- Выпускается в порошке и таблетках по 0,015 г.
- Высшая разовая доза внутрь 0,05 г, высшая суточная – 0,2 г.
- Хранение. Хранить следует в хорошо закупоренной таре, предохраняющей от действия света. Кодеин и его соли относятся к списку №2 постановления правительства № 681

3. Кодеина фосфат

Кодеина фосфат

Codeini phosphas



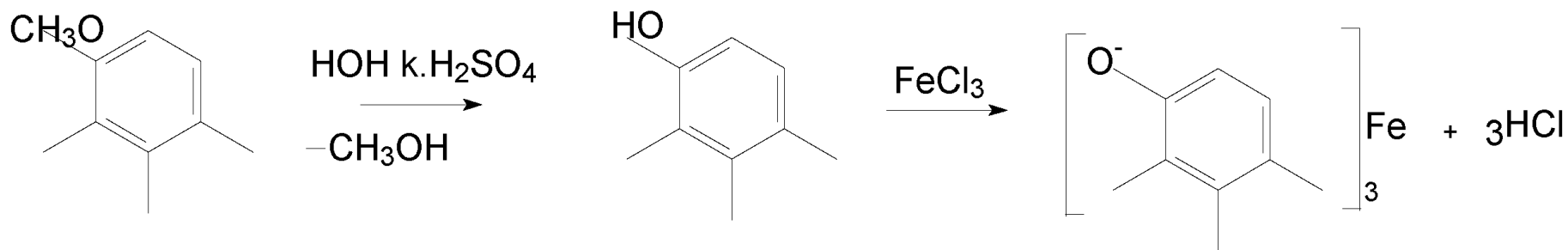
C₁₈H₂₁NO₃ * H₃PO₄ * 1/2 H₂O

M_m= 424,2

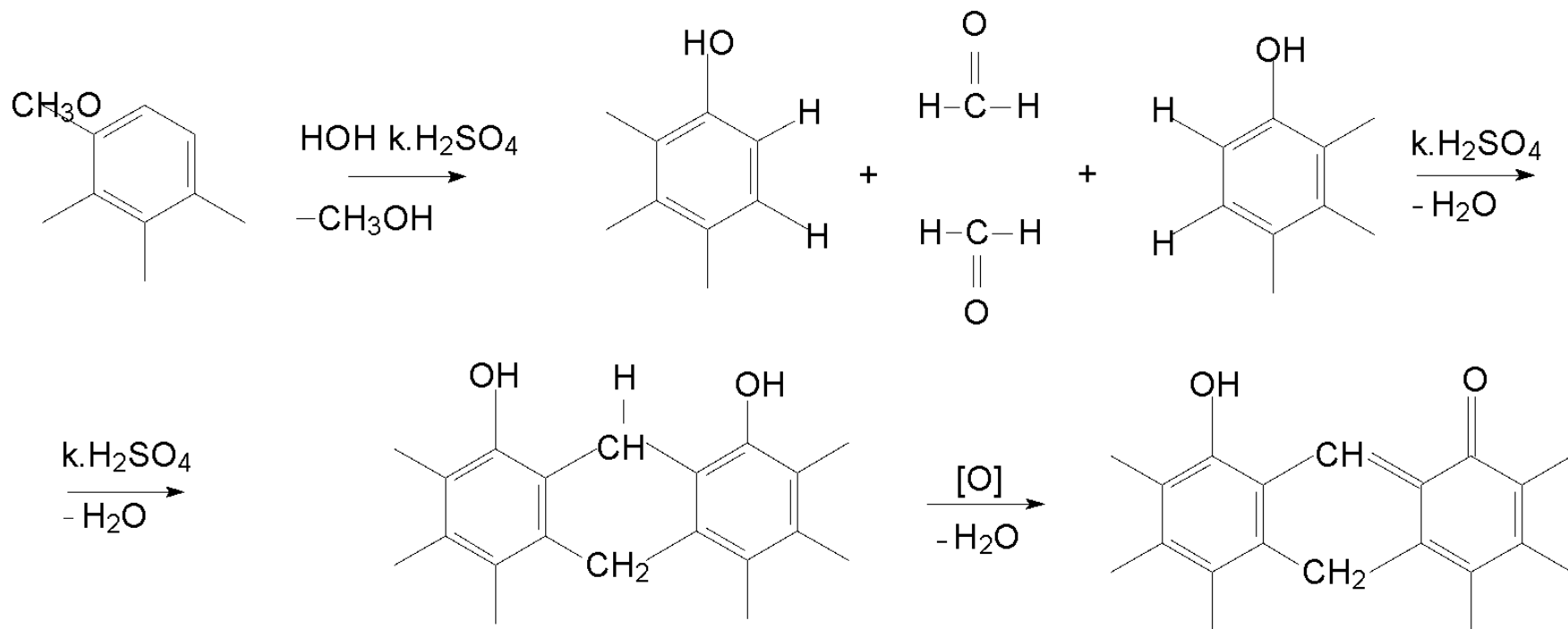
- Описание.
- Кодеина фосфат представляет собой белый кристаллический порошок горького вкуса. На воздухе выветривается.
- Препарат легко растворяется в воде, мало в этиловом спирте, плохо в эфире и хлороформе.

Реакции подлинности.

- Метоксильная группа в молекуле кодеина фосфата обуславливает реакции, характерные для кодеина.
- 1.1. На фенольный гидроксил с раствором FeCl_3 (реакцию проводят после омыления).
- К субстанции прибавляют к. H_2SO_4 , слегка нагревают и добавляют раствор FeCl_3 появляется фиолетовое окрашивание, переходящее в красное при добавлении 1 к. азотной кислоты.

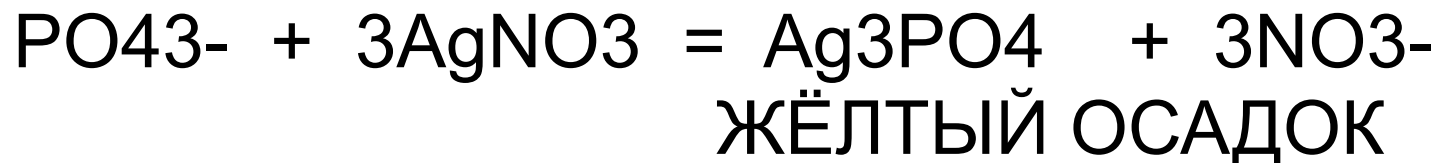


- 1.2. С раствором Марки, при нагревании появляется синее окрашивание.

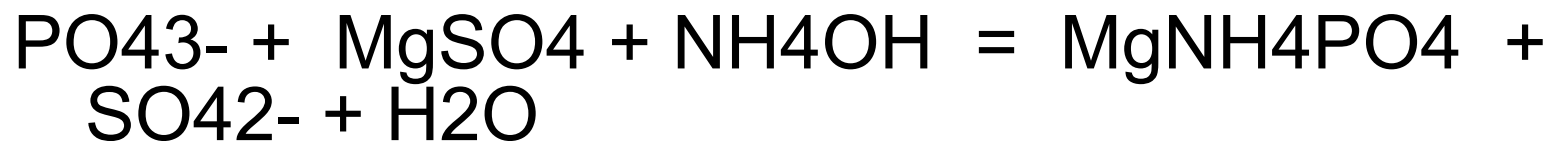


- 1.3.Реакция на фосфат-ион:

а) при взаимодействии с раствором серебра нитрат образуется желтый осадок.

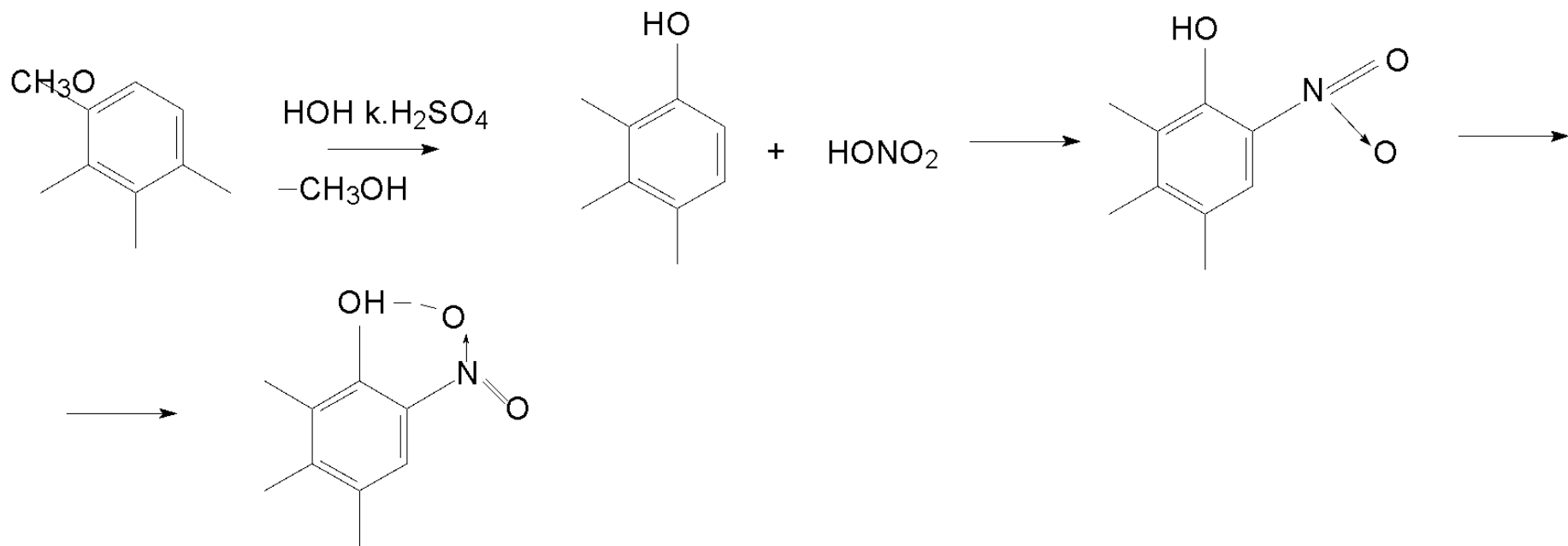


б) при взаимодействии с магниальной смесью в присутствии аммиачно-буферной смеси, образуется белый осадок.



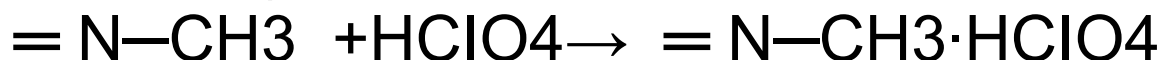
БЕЛЫЙ ОСАДОК

- 1.4. Выделение основания кодеина, при действии на водный раствор, раствором гидроксида натрия. Основание отделяют, высушивают, определяют температуру плавления. (157°)
- 1.5. С конц. азотной кислотой появляется оранжевое окрашивание (образование хелатного комплекса)



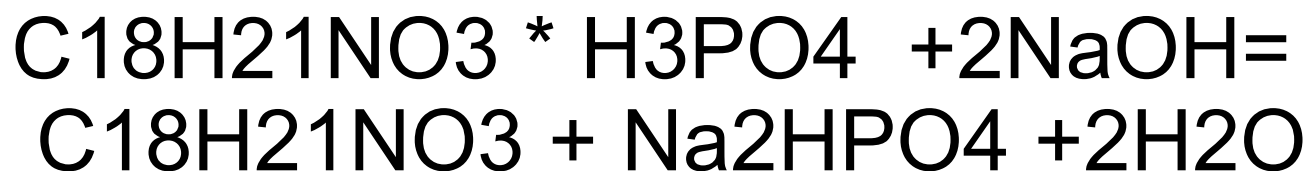
Количественное определение.

- Содержание вещества в препарате ГФ рекомендует проводить методом кислотно-основного титрования в неводных средах.
- 1.Метод ацидиметрии:
- Около 0,25 г препарата (точная навеска), предварительно высушенного при 100-105° до постоянного веса, растворяют в 20 мл безводной уксусной кислоты при слабом нагревании на водяной бане. После охлаждения титруют 0,1 м. раствором хлорной кислоты до голубовато-зеленого окрашивания (индикатор - кристаллический фиолетовый).



F=1

- 2. Метод алкалиметрии при внутриаптечном контроле по связанной фосфорной кислоте..
- Титрант раствор NaOH 0,1 моль/л, индикатор фенолфталеин, в титруемый раствор прибавляют спирто - хлороформную смесь для растворения образующего основания кодеина.



$$F=1/2$$

- Применение.
- Как анальгезирующее средство, более выражено действие на кашлевой центр (подавляет его).
- Форма выпуска.
- Выпускается в порошке и таблетках по 0,015 г. ВРД = 0,1 , ВСД = 0,3.
- Хранение.
- В таре оранжевого стекла, хорошо укупоренной, как наркотическое средство.

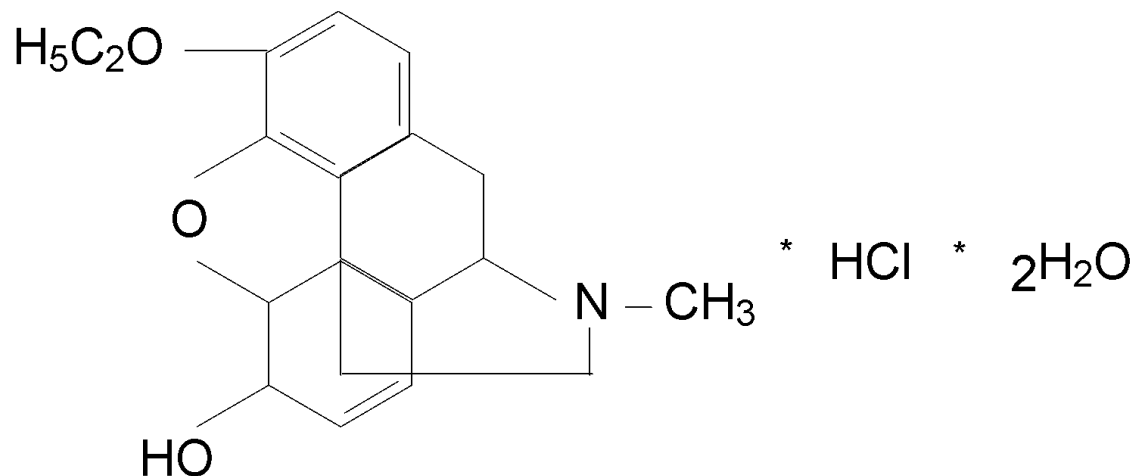
4. Этилморфин гидрохлрид.

Этилморфина гидрохлорид

Aethylmorphini hydrochloridum

$C_{19}H_{23}NO_3 \cdot HCl \cdot 2H_2O$

М.м. = 385,89



- Получение.

Этилморфина гидрохлорид получают аналогично кодеину – этилированием морфина. В данном случае можно было бы использовать в качестве этилирующего агента иодистый этил, который не вступает в реакцию с третичным атомом азота и не образует иодэтилатов. Но иодистый этил, как и иодистый метил, является дорогостоящим реагентом, поэтому с целью удешевления производства в качестве этилирующего агента по аналогии с кодеином используют этиловый эфир п-толуолсульфокислоты. Морфин вступает в реакцию с этим реагентом в виде своей натриевой соли – натрия морфината.

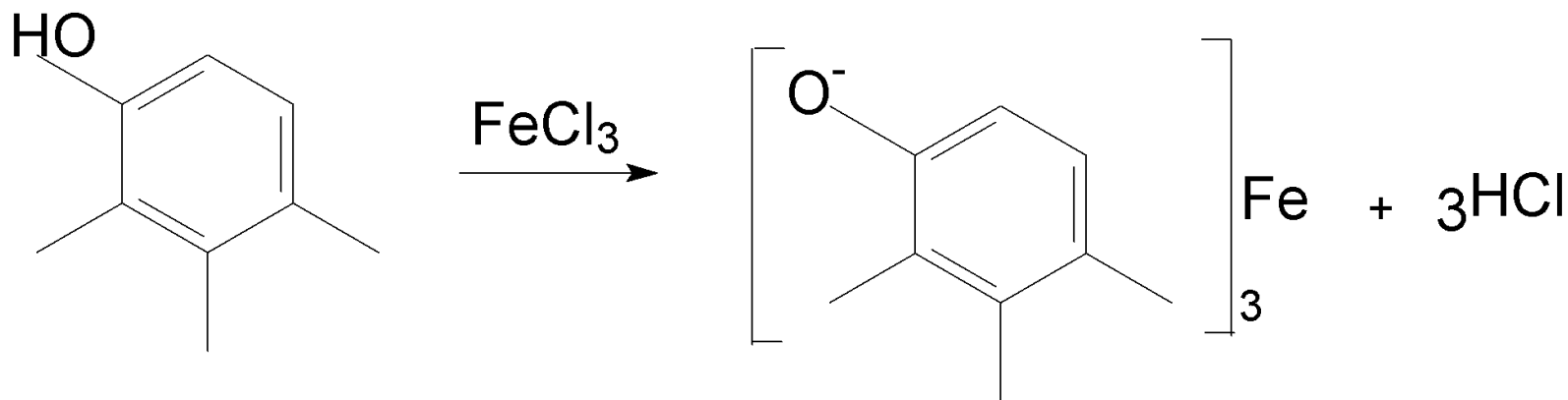
- Описание.

Белый кристаллический порошок горького вкуса, без запаха. Растворим в воде и 95% спирте, мало растворим в хлороформе, очень мало растворим в эфире.

Определение подлинности.

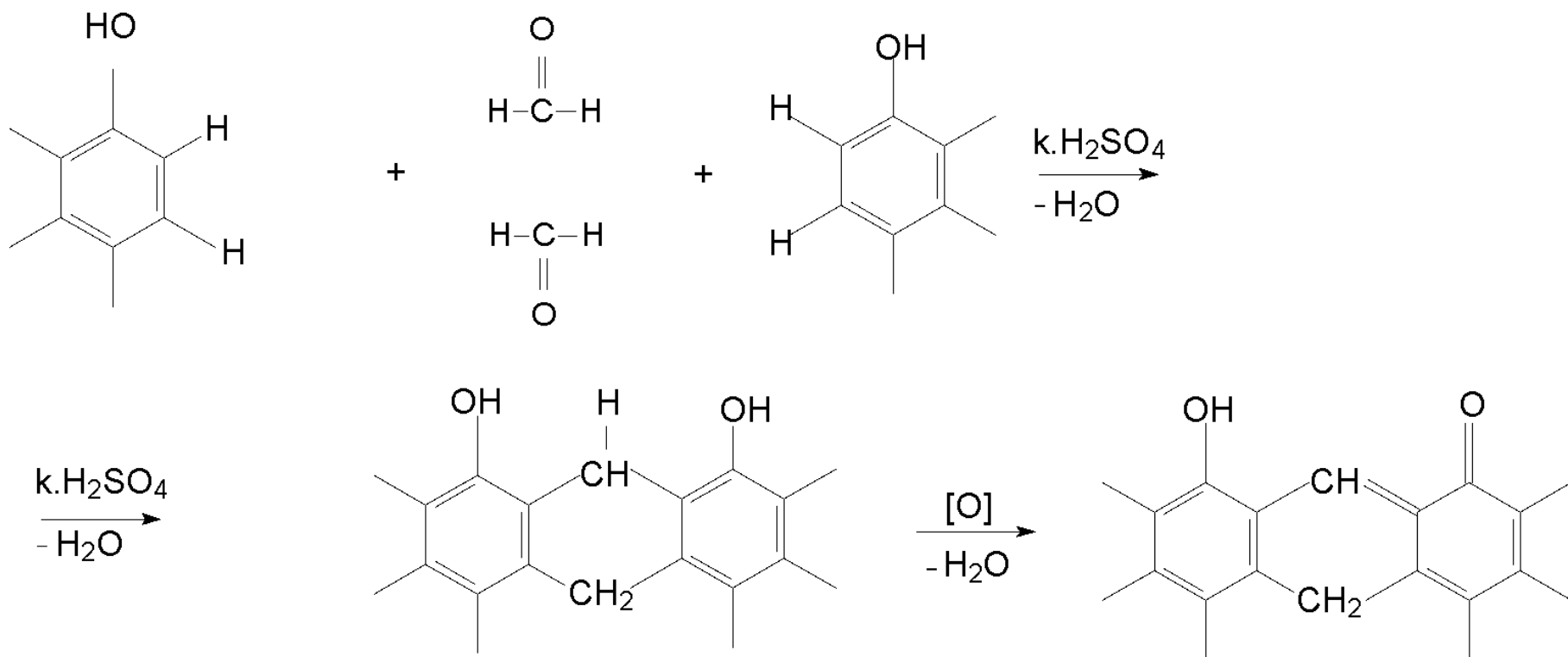
1. Реакции за счёт фенольного гидроксила.

1.1. С раствором FeCl_3 -> зеленоватое окрашивание, (после добавления капли азотной кислоты – красное окрашивание).



- 1.3. На фенольный гидроксил с раствором хлорида железа(3) после нагревания субстанции с серной кислотой, вначале образуется зеленоватая окраска , а после добавления капли азотной кислоты она переходит в красную.
- 1.4. на наличия третичного азота:
- а) реактивом Вагнера – бурый осадок
- б) реактивом Драгендорфа – оранжевый осадок.

- 1.4.С реактивом Марки при слабом нагревании зеленое окрашивание.



Количественное определение.

1. Метод ацидиметрии в неводных средах.
2. Метод алкалиметрии по связанной хлористоводородной кислоте.
3. Метод аргентометрии. Фаянса.
4. Метод меркуриметрии.

Хранение. В хорошо закупоренных банках
оранжевого стекла. стоит на предметно-
количественном учете.

ВРД=0,03 г.

ВСД=0,1 г.

Применение.

Анальгезирующее (наркотическое) и
противокашлевое средство. В глазной
практике применяют местно в виде
капель и мази как
противовоспалительное средство.

Контрольные вопросы для закрепления:

1. Назовите лекарственные средства, имеющие заблокированные фенольные гидроксилы.
2. Как можно отличить морфин гидрохлорид от кодеина?
3. Чем отличается метод кислотно-основного титрования в неводных средах морфина гидрохлорида от кодеина фосфата?

Рекомендуемая литература

Обязательная:

1. Глущенко Н.Н., Плетнева Т.В., Попков В.А. Фармацевтическая химия. М.: Академия, 2004.- 384 с. с 318-319
2. Государственная фармакопея Российской Федерации/ Издательство «Научный центр экспертизы средств медицинского применения», 2008.-704с.:ил.

Дополнительная:

3. Беликов В. Г. Фармацевтическая химия. – 3-е изд., М., МЕДпресс-информ- 2009. 616 с:ил.

Электронные ресурсы:

1. Фармацевтическая библиотека [Электронный ресурс].

URL:http://pharmchemlib.ucoz.ru/load/farmacevticheskaja_biblioteka/farmacevticheskaja_tekhnologija/9