**ПРАКТИЧЕСКОЕ ЗАНЯТИЕ № 2**

**Производные имидазола**

**Значение темы**

Имидазол составляют основу многих ценных лекарственных средств, в основном синтетического характера, с различным фармакологическим действием. Одним из представителей этой группы соединений является пилокарпин, который до 30-ых годов 20-го века получали только из природного сырья - листьев африканского растения Pilocarpus Jaborandi.

В 1933 г профессором Н.А. Преображенским был разработан синтез пилокарпина и тем самым позволил отказаться от дорогостоящего импортного пилокарпина.

Дибазол получают только методом синтеза.

Пилокарпин гидрохлорид широко используется в клинике глазных болезней как анти глаукомное средство, из него готовят глазные капли, мази.

Дибазол оказывает сосудорасширяющее, спазмолитическое и гипотензивное действие. Выпускается в порошках, таблетках, инъекционных растворах. Дибазол малорастворим в воде, гигроскопичен. Это свойство необходимо фармацевту учитывать при хранении субстанции и приготовлении лекарственных форм.

Знание анализа пилокарпина гидрохлорида и дибазола необходимо для предотвращения отпуска больному недоброкачественных препаратов.

На основе теоретических знаний и практических умений обучающийся должен

**знать:**

* проведение внутриаптечного контроля лекарственных форм, содержащих производные имидазола

**уметь:**

* проводить внутриаптечный контроль качества лекарственных форм с пилокарпина гидрохлоридом, с дибазолом;
* рассчитывать допустимые нормы отклонения и сопоставлять их с данными физического контроля и количественного анализа;
* заполнять журнал регистрации результатов контроля.

**овладеть ОК и ПК**

Студент должен овладеть **общими компетенциями**:

ОК 1. Понимать сущность и социальную значимость своей будущей профессии, проявлять к ней устойчивый интерес.

ОК 2. Организовывать собственную деятельность, определять методы и способы выполнения профессиональных задач, оценивать их эффективность и качество.

ОК3. Принимать решения в стандартных и нестандартных ситуациях и нести за них ответственность.

ОК 4. Осуществлять поиск и использование информации, необходимой для эффективного выполнения профессиональных задач, профессионального и личностного развития.

ОК 6. Работать в коллективе и команде, эффективно общаться с коллегами, руководством, потребителями

ОК 7.Брать на себя ответственность за работу членов команды (подчиненных), результат выполнения заданий.

ОК11.Быть готовым брать на себя нравственные обязательства по отношению к природе, обществу и человеку.

Студент должен овладеть **профессиональными компетенциями**

ПК 1.6, 2.4. Соблюдать правила санитарно-гигиенического режима, охраны труда, техники безопасности и противопожарной безопасности

ПК 2.3.Владеть обязательными видами внутриаптечного контроля лекарственных средств.

ПК 2.5. Оформлять документы первичного учета

**План изучения темы**

**1. Контроль исходного уровня знаний.** Тестирование

**Вариант 1.**

Выберите один или несколько правильных ответов

1.ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО 2-БЕНЗИЛИБЕНЗМИДАЗОЛА

ГИДРОХЛОРИД

1) дибазол

2) пилокарпин гидрохлорид

3) антипирин

4) анальгин

2.СОДЕРЖИТ В СВОЕЙ ХИМИЧЕСКОЙ СТРУКТУРЕ

АСИММЕТРИЧЕСКИЙ АТОМ УГЛЕРОДА

1) дибазол

2) пилокарпин гидрохлорид

3) анальгин

4) антипирин

3.РЕАГЕНТ ДЛЯ ОСАЖДЕНИЯ ОСНОВАНИЕ ДИБАЗОЛА ИЗ ВОДНЫХ РАСТВОРОВ

1) NH4OH

2) NaOH

3) H2SO4

4) HNO3

4.ВОЗМОЖНЫЕ МЕТОДЫ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ДИБАЗОЛА

1) неводное титрование

2) алкалиметрии

3) меркуриметрии

4) броматометрии

5.ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО В СВОЕЙ ХИМИЧЕСКОЙ СТРУКТУРЕ СОДЕРЖИТ КОЛЬЦО ИМИДАЗОЛА

1) пилокарпин гидрохлорид

2) анальгин

3) дибазол

4) натрия бромид

6.ПРОИЗВОДНОЕ ИМИДАЗОЛА, ПРИ ВЗАИМОДЕЙСТВИИ С СОЛЯМИ ДИАЗОНИЯ, ОБРАЗУЕТ АЗОКРАСИТЕЛЬ

1) дибазол

2) пилокарпин гидрохлорид

3) фурацилин

4) анальгин

7.КРАСНОВАТО-СЕРЕБРИСТЫЙ ОСАДОК ДИБАЗОЛ ОБРАЗУЕТ ПРИ ВЗАИМОДЕЙСТВИИ С

1) NaOH

2) J2

3) HCl

4) NH4OH

8.ГЕТЕРОЦИКЛ ИМИДАЗОЛ ОБЛАДАЕТ СВОЙСТВАМИ

1) основными

2) амфотерными

3) кислотными

9.МЕТОД КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ДИБАЗОЛА В ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЕ

1) йодометрии

2) аргентометрии

3) алкалиметрии

4) ацидиметрии

10. РЕАКЦИЯ ОБРАЗОВАНИЯ ГИДРОКСАМАТОВ ХАРАКТЕРНА ДЛЯ

1) пилокарпина гидрохлорида

2) дибазола

3) анальгина

4) антипирина

**Вариант 2.**

Выберите один или несколько правильных ответов

1.ЛАКТОННОЕ КОЛЬЦО В СВОЕЙ ХИМИЧЕСКОЙ СТРУКТУРЕ СОДЕРЖИТ

1) пилокарпин гидрохлорид

2) дибазол

3) фурацилин

4) антипирин

2. ПРОИЗВОДНЫЕ ИМИДАЗОЛА

1) анальгин

2) дибазол

3) антипирин

4) пилокарпин гидрохлорид

3.РЕАГЕНТЫ ДЛЯ ВЫПОЛНЕНИЯ ФАРМАКОПЕЙНОЙ РЕАКЦИИ НА ПИЛОКАРПИН ГИДРОХЛОРИД

1),H2SO4 ,

2) K2Cr2O7

3)K2CrO4

4) H2O2

5) CHCI3

4.ЦВЕТ ОСАДКА ПРИ ВЗАИМОДЕЙСТВИИ ДИБАЗОЛА С РАСТВОРОМ ИОДА В КИСЛОЙ СРЕДЕ

1) красновато-серебристый

2) бурый

3) белый

4) красный

5.ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО, ПРИМЕНЯЕМОЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ГЛАУКОМЫ

1) дибазол

2) адреналин

3) пилокарпин гидрохлорид

4) мезатон

6.ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО, ТРУДНО РАСТВОРИМОЕ В ХОЛОДНОЙ ВОДЕ

1) пилокарпингидрохлорид

2) дибазол

3) анальгин

4) антипирин

7.МЕТОД НЕВОДНОГО ТИТРОВАНИЯ ПРИМЕНЯЮТ ДЛЯ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ

1) анальгина

2) антипирина

3) пилокарпина гидрохлорида

4) дибазола

8.ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО ОБЛАДАЕТ СУДОРАСШИРЯЮЩИМ, СПАЗМОЛИТИЧЕСКИМ ДЕЙСТВИЕМ

1) пилокарпин гидрохлорид

2) анальгин

3) антипирин

4) дибазол

9. ИНДИКАТОР МЕТОДА НЕВОДНОГО ТИТРОВАНИЯ

1) кристаллический фиолетовый

2) фенолфталеин

3) метиленовая синь

4) крахмал

10.МЕТОДЫ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПИЛОКАРПИНА ГИДРОХЛОРИДА В ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЕ

1) Фаянса

2) алкалиметрии

3) ацидиметрии

4) аргентометрии

**2. Содержание темы**

**Производные имидазола**

|  |  |
| --- | --- |
| **Пилокарпина гидрохлорид**  Pilocarpinihy drochloridum | |
| **Физико-химические свойства** | Бесцветные кристаллы или белый кристаллический порошок, без запаха, гигроскопичен, легко растворим в воде, спирте, не растворим в эфире и хлороформе, оптически активен. |
| **Реакции подлинности** | 1.Реакция на лактонное кольцо  а) Реакция Легаля, проводят с щелочным раствором нитропруссида натрия, основана на расщеплении лактонного кольца, появляется вишнево-красное окрашивание.    б) Реакция образования окрашенных гидроксаматов. Реакцию проводят с гилроксиламином гидрохлоридом в щелочной среде и раствором FeCI3. Образуется гидроксамат железа - красно-фиолетовое окрашивание.  http://ok-t.ru/lektsiopedia/baza/61853811879.files/image371.gif |
| 2. Фармакопейная реакция с раствором калия дихроматом, серной кислотой, пероксидом водорода в присутствии хлороформа. Реакция окисления, хлороформный слой окрашивается в сине-фиолетовый цвет.  3. Реакция на кольцо имидазола. Реакцию проводят с солями диазония, реакция образования азокрасителя.  4.На наличия третичного азота:  а) с реактивом Вагнера, образуется бурый осадок    б) с реактивом Драгендорфа, оранжевый осадок.    5. На хлорид ион с раствором нитрата серебра. |
| **Методы количественного определения** | 1.Метод кислотно-основного титрования в неводных средах.  Растворитель безводная уксусная кислота  Ацетат ртути (II) для связывания гидрохлорида  Индикатор кристаллический фиолетовый  Титрант 0,1 моль/лHCIO4  F=1  При растворении в безводной уксусной кислоте усиливаются основные свойства пилокарпина гидрохлорида.  2. При внутриаптечном контроле применяют:  Метод алкалиметрии  https://im0-tub-ru.yandex.net/i?id=2193b34a1d2c881007d0640b2646439e&n=33&h=41&w=480  Метод аргентометрии (метод Фаянса)  Метод меркуриметрии  F=1 |
| **Дибазол**  Dibazolum, Bendazolum    2-бензил-бензимидазола гидрохлорид | |
| **Физико-химические свойства** | Белый порошок, слегка с сероватым оттенком, мало растворим в холодной воде и хлороформе, лучше в горячей, растворим в спирте. Гигроскопичен. |
| **Реакции подлинности** | 1.На третичный азот с раствором йода 0,1моль/л в кислой среде.    Осадок красновато-серебристый.  2. К спиртовому раствору препарата прибавляют концентрированный раствор аммиака и раствор серебра нитрата.    Реакция комплексообразования, осадок белого цвета. |
| **Методы количественного определения** | 1.Метод кислотно-основного титрования в неводных средах  2.Метод алкалиметрии по связанной хлористоводородной кислоте. |

**3. Самостоятельная работа.**

Проведение внутриаптечного контроля лекарственных форм, содержащих пилокарпина гидрохлорид, дибазол.

Протокол №

|  |  |
| --- | --- |
| Rp.: | Sol. Pilocarpini 1% - 10 мл  D.S. По 1 капли в оба глаза |

1.Письменный контроль

2.Органолептический контроль

3.Физический контроль*.*

4. Реакции подлинности.

4.1. К 2-3 каплям лекарственной формы прибавить 1-2 капли разведенной серной кислоты. 0,5 мл раствора пероксида водорода, 1-2 капли раствора дихромата калия, 2 мл хлороформа и взболтать, хлороформный раствор окрашивается в сине фиолетовый цвет.

4.2.Часть раствора на графитовой палочке внести в бесцветное пламя, оно окрашивается в желтый цвет

4.3. На хлорид ион. К 3 каплям лекарственной формы прибавить по каплям раствор серебра нитрата, появляется белый осадок.

*Напишите уравнение реакции.*

5. Количественное определение.

5.1. Пилокарпин. Метод алкалиметрии.

*Напишите уравнение реакции.*

К 1 мл лекарственнойформыприбавить 3 мл этанола нейтрализованного по фенолфталеину, 1-2 капли индикатора фенолфталеина и оттитровать 0,1 моль/л раствором NaOH до розового окрашивания.

По результатам анализа рассчитайте содержание пилокарпина в лекарственной форме.

5.2.Натрия хлорид, пилокарпин (сумма хлоридов). Метод меркуриметрии.

*Напишите уравнение реакции.*

К 1 мл лекарственной формы прибавить 1 каплю HNO3,5-6капельдифенилкарбазона и оттитровать раствором 0,1 моль/лHg(NO3)2 до сине-фиолетового окрашивания.

Содержания натрия хлорида рассчитайте по формуле

титр по определяемому веществу.( натрия хлорида)

V1-объём 0,1 моль/лHg(NO3)2

V2- объём 0,1 моль/л NaOH

Рассчитайте допустимые отклонения в массе навески отдельныхлекарственных средств в жидких лекарственных формах и сравнить с полученным результатом

Данные анализа занесите в журнал регистрации результатов контроля.

Протокол №

|  |  |
| --- | --- |
| Rp.: | Bendazoli 0,03  Dextrosi 0,2  M. f. pulv.  D.t.d. №10  S. По 1 порошку 2 раза в день |

1. Письменный контроль

2.Органолептический контроль

3.Физический контроль.

4. Реакции подлинности.

4.1. Реакция на третичный азот. 0,05 порошка растворить в 0,5мл горячей воды, прибавить 2-3 капли разведенной HCI, 5-6 капель раствора 0,1 моль/л J2и взболтать, появляется осадок красновато- серебристого цвета.

*Напишите уравнение реакции.*

4.2. Реакция на хлорид ион и имидную группу.

0,05 порошка растворить в 0,2мл воды, прибавить 0,5мл этанола, 3-4 капли раствора AgNO3, и 2-3 капли раствора аммиака 25%, появляется белый осадок.

*Напишите уравнение реакции.*

5. Количественное определение*.* Метод алкалиметрии.

*Напишите уравнение реакции.*

Отвесить 0,1г порошка, прибавить 1 мл воды очищенной и 3 мл этанола,

1-2 капли индикатора фенолфталеина и оттитровать раствором 0,1 моль/лNaOH до розового окрашивания.

Содержание дибазола в одном порошке рассчитайте по формуле

Р - масса одного порошка

Рассчитайте допустимые отклонения в массе навески отдельных лекарственных средств в порошках и сравните с результатом анализа

Данные анализа занесите в журнал регистрации результатов контроля.

**4. Итоговый контроль знаний.** Решение ситуационных задач

**Вариант 1.**

На титрование 1 мл раствора дибазола, титранта 0,02 моль/л израсходовалось 0,5 мл. Предложите метод количественного определения лекарственной формы. Напишите уравнения реакции, условия проведения метода, рассчитайте титр и концентрацию раствора

М= 244,7

**Вариант 2.**

Рассчитайте объем титранта, который израсходуется на титрование 1 мл раствора пилокарпина гидрохлорида 1%-10 мл. Напишите уравнение реакции и условия проведения количественного определения методом Фаянса.

М= 244,72