**ПРАКТИЧЕСКОЕ ЗАНЯТИЕ № 7**

**Производные изоаллоксазина**

**Значение темы**

Впервые витамин В2 был выделен в виде желтого пигмента из молочной сыворотки , названного лактохромом, затем из дрожжей был выделен желтый дыхательный фермент Варбурга, состоящий из белка и желтого красителя, который назвали лактофлавином. Подобные желтые пигменты были (флавины) были выделены из лимона, яичного желтка и др.

Все флавины обладали В2витаминной активностью и по химической структуре оказались одним и тем же веществом. Рибофлавин – это групповое название, объединяющее все флавины с В2 витаминной активностью и сходных по химической структуре с витамином В2.

Рибофлавин участвует в синтезе белков и жиров, оказывает влияние на состояние ЦНС, процессы обмена в роговице и сетчатке глаз. При недостатке витамина В2 поражается слизистая оболочка рта и глаз.

Рибофлавин при нагревании водных растворов в кислой и щелочной среде, особенно на свету неустойчив, образует люмихром и люмифлавин, при этом физиологическая активность падает. Данные соединения могут образовываться и при хранении субстанции рибофлавина на свету.

Все это необходимо учитывать фармацевту при изготовлении лекарственных форм, хранении и при их анализе для предотвращения отпуска больному недоброкачественных препаратов.

На основе теоретических знаний и практических умений обучающийся должен

**знать:**

* проведение внутриаптечного контроля лекарственных форм, содержащих производные изоаллоксазина.

**уметь:**

* проводить внутриаптечный контроль качества сложных лекарственных форм с рибофлавином;
* рассчитывать допустимые отклонения и сопоставлять их с данными физического контроля и количественного анализа;
* заполнять журнал регистрации результатов контроля.

**План изучения темы**

**1. Контроль исходного уровня знаний.**

Ответьте на вопросы:

1. Что представляет собой по внешнему виду рибофлавин?

2. Какой функциональной группировкой обусловлена окраска рибофлавина?

3.Чем обусловлена способность рибофлавина к окислительно-восстановительным реакциям?

4. За счет какой функциональной группы рибофлавин может образовывать сложные эфиры?

5. В какой среде рибофлавин вступает в реакцию комплексообразования с солями тяжёлых металлов?

6. Какие соединения образует рибофлавин при хранении на свету?

7. Какая функциональна группа обуславливает зеленую флюоресценцию водных растворов?

8. На каких свойствах рибофлавина, основан спектрофотометрический метод количественного определения?

9. Какая реакция лежит в основе количественного определения рибофлавина в растворах методом нейтрализации косвенно?

10. При каких заболеваниях назначают рибофлавин?

11. Каковы условия хранения рибофлавина?

**2. Содержание темы**

**Производные изоаллксазина**

|  |  |
| --- | --- |
| **Рибофлавин**  Riboflavinum  http://www.medsuccess.ru/images/books/272/image004.jpg  6,7 Диметил – 9 – (D – 1 - рибитил) - изоаллоксазин  Мм=376,37 | |
| **Физико-химические свойства** | Кристаллический порошок желто-оранжевого цвета, слабого специфического запаха и горького вкуса. Мало растворим в воде, нерастворим в этиловом спирте, эфире, хлороформе. Растворим в растворах гидроксидов щелочных металлов, за счет водорода иминной группы в третьем положении. |
| **Реакции подлинности** | 1.Водные растворы в УФ свете имеют интенсивную зеленую флюоресценцию, которая исчезает при добавлении раствора гидроксида натрия или кислоты, а при добавлении гидросульфита натрия исчезает окраска вследствие восстановления рибофлавина в бесцветное соединение – лейкорибофлавин, который при окислении снова превращается в рибофлавин.  http://ok-t.ru/studopedia/baza12/677122922573.files/image553.gif  2. При нагревании в щелочных растворах рибофлавин разрушается, неустойчив при действии цвета. Под влиянием света неустойчив в кислой и щелочной среде. При освещении рибофлавина в щелочной среде образуется люмифлавин, а в нейтральной и слабокислой среде люмихром    R!-H R-CH3  I - люмифлавин  II - люмихром  Физиолигическая активность исчезает.  3.Реакция на первичную спиртовую группу сахара рибозы. Реакцию проводят с конц. серной кислотой.    Реакция образования сложных эфиров, образуется вишнево-красное окрашивание.  4.Реакция на иминную группу с раствором AgNO3.    Комплекс - красно-оранжевого цвета |
| **Методы количественного определения** | 1. Метод колориметрический.  В основу метода положена цветная реакция с реактивом Дениже  (раствор HgSO4 - оранжевое окрашивание)  С раствором AgNO3 при рН 6,5-7,2 красное или розовато-красное окрашивание.  2. Спектрофотометрический метод, основанный на способности рибофлавина поглощать световую энергию при определенном значении длины волн.  Расчет ведут по формуле.    3. При внутриаптечном контроле при анализе концентрата 0,02% используют метод нейтрализации косвенно. В основе метода лежит реакция образования за счет водорода иминной группы серебряной соли с выделением эквивалентных количеств азотной кислоты, которую оттитровывают раствором NaOH 0,01 моль/л, индикатор - бромтимоловый синий.    HNO3 + NaOH→Na NO3+ H2O |

**3. Самостоятельная работа.**

Проведение внутриаптечного контроля лекарственных форм, содержащих рибофлавин.

Протокол №

|  |  |
| --- | --- |
| Rp.: | Riboflavini 0,002  Aсidi asсorbiniсi 0,02  Natrii сhloridi 0,05  Sol. Dextrosi 2%-10ml  M.D.S. По 1 капли в оба глаза |

1.Письменный контроль

2. Органолептический контроль

3.Физический контроль*.*

4. Реакции подлинности*.*

1.Кислота аскорбиновая.

К 2-3 каплям лекарственной .формы прибавить 1-2 капли капель раствора йода, бурая окраска йода обесцвечивается.

*Напишите уравнение реакции.*

2. Реакция окисления. К 1-2 каплям лекарственной формы прибавить 5-6 капель воды, по одной капли раствора гексацианоферрат (III) калия, кислоты хлористоводородной и железа (III) хлорида, появляется синий осадок.

*Напишите уравнение реакции.*

3.Натрия хлорид. К 2 каплям лекарственной формы прибавить 1-2 капли разведенной азотной кислоты и 2-3 капли раствора серебра нитрата, появляется белый творожистый осадок, а затем серый (кислота аскорбиновая)

*Напишите уравнение реакции*

4.Глюкоза. Реакция образования ауринового красителя.

0,5 мл раствора поместить в фарфоровую чашечку и выпарить досуха,

после охлаждения прибавить кристаллический резорцин и смочить смесь концентрированной серной кислотой и слегка нагреть, появляется красное окрашивание.

*Напишите уравнение реакции*

5. Количественное определение*.*

5.1.Кислота аскорбиновая. Метод алкалиметрии.

*Напишите уравнение реакции*

К 2 мл лекарственной формы прибавить 1-2 капли индикатора фенолфталеина и оттитровать раствором 0,1 моль/л NaOH до оранжевого окрашивания.

По результатам анализа рассчитайте содержание кислоты аскорбиновой в лекарственной форме.

= 0,0176

5.2.Натрия хлорид. Метод меркуриметрии

*Напишите уравнение реакции.*

К 1мл лекарственной формы прибавить 1 каплю разведенной азотной кислоты, 5-6 капель индикатора дифенилкарбазона и оттитровать раствором 0,1 моль/л Hg(NO3)2  до сине-фиолетового окрашивания.

По результатам анализа рассчитайте содержание натрия хлорида лекарственной форме.

= 0,005844

Рассчитайте допустимые отклонения в массе навески отдельных

лекарственных средств в жидких лекарственных формах и сравните с полученным результатом.

Данные анализа занесите в журнал регистрации результатов контроля

Протокол №

|  |  |
| --- | --- |
| Rp.: | Sol. Riboflavini 0,02% - 10ml  Aсidi asсorbiniсi 0,05  Aсidi boriсi 0,2  M.D.S. По 1 капли в оба глаза |

1. Письменный контроль.

2. Органолептический контроль.

3. Физический контроль*.*

4. Реакции подлинности.

4.1.Кислота борная***.*** Реакция образования борно-этилового эфира.

5-6 капель лекарственной формы поместить в фарфоровую чашечку и выпарить досуха, охладить прибавить 0,5 мл спирта и поджечь, горит пламенем с зелёной каймой.

*Напишите уравнение реакции.*

4.2. Кислота аскорбиновая. Реакция окисления.

К 2-3 каплям лекарственной формы прибавить 1-2 капли раствора AgNO3, появляется серый осадок металлического серебра.

*Напишите уравнение реакции.*

4.3.Кислота аскорбиновая. Реакция окисления.

К 2-3 каплям лекарственной формы прибавить 1-2 капли раствора HCI,

K3[Fe(CN)6] и FeCI3 , появляется синий осадок.

*Напишите уравнение реакции*

5. Количественное определение.

5.1 Кислота аскорбиновая и борная. Метод алкалиметрии.

*Напишите уравнение реакции (для кислоты аскорбиновой и борной)*

К 1 мл лекарственной формы прибавить 2 мл воды, 4-5 мл глицерина хорошо перемешать, добавить 1-2 капли индикатора фенолфталеина и оттитровать из мерной пипетки на 5 мл раствором 0,1 моль/л NaOH до появления розового окрашивания (во время титрования раствор постоянно перемешивать).

5.2.Кислота аскорбиновая***.*** Метод йодометрии.

*Напишите уравнение реакции*

К оттитрованной жидкости прибавить 5-6 капель крахмала и оттитровать мерной пипеткой на 2 мл раствором 0,1 моль/л J2до синего окрашивания.

Содержание кислоты аскорбиновой рассчитайте по формуле:

Т=0,0088

Содержание кислоты борной рассчитайте по формуле:

V1 – объём раствора 0,1 моль/л NaOH, израсходованный на сумму кислот борной и аскорбиновой;

V2 - объём, раствора 0,1 моль/ л J2, израсходованный на титрование кислоты аскорбиновой.

Рассчитайте допустимые отклонения в массе навески отдельных лекарственных средств в жидких лекарственных формах и сравните с полученным результатом.

Данные анализа занесите в журнал регистрации результатов контроля

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

**Задача 1.**

Количественное определение концентрата рибофлавина 0,02%-100 мл провели по следующей методике: к 10мл лекарственной формы прибавили 3-4 капли раствора AgNO3 0,1 моль/л + 3-4 капли индикатора бромтимоловый синий и оттитровали раствором 0,01 моль/л NaOH до кирпично-красного окрашивания.

Рассчитайте объем титранта, который должен израсходоваться на титрование взятой навески. Напишите уравнение реакции метода.

Т = 0,003763 г/моль