**ПРАКТИЧЕСКОЕ ЗАНЯТИЕ № 5**

**Производные тропана и бензилизохинолина**

**Значение темы**

Производным бензилизохинолина является папаверина гидрохлорид, который применяется в медицинской практике в качестве спазмолитического средства, при спазмах кровеносных сосудов, гладкой мускулатуры органов брюшной полости, а также при бронхиальной астме.

В аптечной практике из папаверина гидрохлорида готовят порошки, жидкие лекарственные формы. Так для электрофореза изготавливают 0,5 %, 1% и 2 % растворы папаверина гидрохлорида, оказывающие спазмолитическое действие при повышенном мышечном тонусе.

Папаверина гидрохлорид медленно растворим в воде, легко гидролизуется в водных растворах, что необходимо учитывать при приготовлении жидких лекарственных форм.

Атропина сульфат является холинолитическим средством, проявляя одновременно и спазмолитический эффект. Кроме того, атропин обладает мидриатическим эффектом, т.е. способностью расширять зрачок. Это свойство атропина широко используют в клинике глазных болезней для исследования глазного дна.

Знание анализа препаратов производных бензилизохинолина необходимо для предотвращения отпуска больному недоброкачественных препаратов.

На основе теоретических знаний и практических умений обучающийся должен

**знать:**

* проведение внутриаптечного контроля лекарственных форм, содержащих производные бензилизохинолина.

**уметь:**

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

**План изучения темы**

**Содержание темы**

Таблица 1. Производные тропана и бензилизохинолина

|  |  |
| --- | --- |
| **Папаверина гидрохлорид**  **Papaverini hydrochloridum**  1-[(3,4-Диметоксифенил)метил]-6,7-диметоксиизохинолина гидрохлорид    С20Н21NO4·HCl  М.м. 375,85 | |
| **Физико-химические свойства** | **Описание**. Белые или почти белые кристаллы или белый или почти белый кристаллический порошок без запаха.  **Растворимость.** Растворим в хлороформе, умеренно растворим в воде, мало растворим в спирте 96 %. |
| **Реакции подлинности** | 1. При нагревании с концентрированной серной кислотой появляется фиолетовое окрашивание.  2. Под действием концентрированной азотной кислоты препарат приобретает желтое окрашивание, которое при нагревании на водяной бане переходит в оранжевое.  2. 2. Субстанция должна давать характерную реакцию на хлориды (ОФС «Общие реакции на подлинность»). |
| **Методы количественного определения** | 1.Метод неводного титрования.   * растворитель - муравьиной кислота + уксусный ангидрид; * титрант - 0,1 М раствор хлорной кислоты. * конечную точку титрования определяют потенциометрически (ОФС «Потенциометрическое титрование»).   1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 37,59 мг папаверина гидрохлорида С20Н21NO4·HCl  2. При внутриаптечном контроле  а) метод алкалиметрии (по связанной хлороводородной кислоте)   * титрант - NaOH 0,1 М; * прибавляют спирто- хлороформную смесь для растворения основания папаверина; * индикатор - фенолфталеин; * титруют до слабо-розового окрашивания водного слоя   б) метод аргентометрии (метод Фаянса)   * титрант - AgNO3 0,1 М; * среда - уксуснокислая; * индикатор - бромфеноловый синий |
| **Атропина сульфат**  **Atropini sulfas**  тропиновый эфир d,l-троповой кислоты сульфат    (C17H23NO3)2 ∙ H2SO4 ∙ H2O  М.м. 694,8 | |
| **Физико-химические свойства** | **Описание**. Белый кристаллический порошок или зернистый порошок  без запаха.  **Растворимость.** Легко растворим в воде и спирте, не растворим  в эфире и хлороформе. |
| **Реакции подлинности** | 1. Реакция Витали-Морена Реакция со спиртовым раствором гидроксида калия и ацетона; происходит образование окрашенного в фиолетовый цвет соединения хиноидной структуры  2. При нагревании основания атропина с раствором серной кислоты в присутствии кристаллика бихромата калия; ощущается запах горького миндаля вследствие образования бензальдегида:  3. На сульфат-ион реакция с раствором BaCI2; белый осадок, нерастворимый в минеральных кислотах.  N+CH3\*  N+CH3\* |
| **Методы количественного определения** | 1.Метод титрования в неводных средах.   * растворитель - безводная уксусная кислота; * индикатор - кристаллический фиолетовый; * титрант – 0,1 М раствор HClО4   2. При внутриаптечном контроле метод алкалиметрии по связанной серной кислоте.   * титрант - 0,1 М раствор NaOH, * индикатор – фенолфталеин; * прибавляют спирто-хлороформную смесь для растворения основания атропина; * в точке эквивалентности - розовое окрашивание водного слоя |

**3. Самостоятельная работа.**

Проведение внутриаптечного контроля лекарственных форм с папаверина гидрохлоридом.

**Протокол анализа № \_\_\_\_**

*Состав лекарственной формы*

|  |  |
| --- | --- |
| Rp.: | Papaverini 0,02  Metamizoli natrii 0,3  M. f. pulv.  D.t.d. 10  S. По 1 порошку 2 раза в день |

1. Письменный контроль.

2. Органолептический контроль.

Оцените лекарственный препарат по внешнему виду, однородности смешивания

3. Физический контроль.

Рассчитайте допустимые отклонения при физическом контроле.

4. Химический контроль

*Реакции подлинности.*

Анальгин и папаверина гидрохлорид.

В фарфоровую чашечку поместить 0,05 г порошка и прибавить 1-2 капли конц. азотной кислоты, появляется желтое окрашивания (папаверин) и зеленое окрашивание (анальгин).

*Напишите уравнение реакции.*

Анальгин.

Небольшое количество порошка 0,05 растворить в 0,5мл воды и прибавить 1-2 капли раствора FeCI3, появляется исчезающее сине-фиолетовое окрашивание. *Напишите уравнение реакции.*

*Количественное определение*.

Папаверина гидрохлорид.

Метод алкалиметрии. *Напишите уравнение реакции.*

Методика: 0,2 порошка растворить в 2 мл воды, прибавить 3 мл этанола, нейтрализованного по фенолфталеину, 1-2 капли индикатора фенолфталеина и оттитровать 0,1 М раствором NaOH до устойчивого слабо-розового окрашивания.

1) Рассчитать объем предварительный (мл) титранта.

2) Содержание папаверина в лекарственной форме рассчитать по формуле:

X = , где

Vт – объем титранта, израсходованного на титрование, мл;

К– поправочный коэффициент;

Tх/у – титр титранта по определяемому веществу, мг/мл;

Р1 – масса одного порошка, г;

a – навеска лекарственной формы, взятая для анализа, г.

3) Рассчитать допустимые отклонения для навески папаверина и сравнить с результатом анализа.

Анальгин.

Метод йодометрии*. Напишите уравнение реакции.*

Методика: 0,05 порошка растворить в 2 мл воды, прибавить 2 мл спирта, 1 каплю 0,01 М раствора HCI, 5-6 капель 2 % раствора крахмала и оттитровать медленно 0,05 М раствором I2 до фиолетового окрашивания

1) Рассчитать объем предварительный (мл) титранта.

2) Содержание анальгина в лекарственной форме рассчитать по формуле:

X = , где

Vт – объем титранта, израсходованного на титрование, мл;

К– поправочный коэффициент;

Tх/у – титр титранта по определяемому веществу, мг/мл;

Р1 – масса одного порошка, г;

a – навеска лекарственной формы, взятая для анализа, г.

3) Рассчитать допустимые отклонения для навески анальгина и сравнить с результатом анализа.

4) Данные анализа занести в журнал регистрации результатов контроля

**Протокол анализа №\_\_\_\_**

*Состав лекарственной формы*

|  |  |
| --- | --- |
| Rp.: | Papaverini 0,025  Olei Cacаo 1,5  M. f. supp.  D.t.d. № 4  S. По 1 суппозиторию на ночь ректально |

**Напишите состав суппозитория промышленного изготовления!**

1. Письменный контроль.

2. Органолептический контроль.

Оцените лекарственный препарат по внешнему виду, однородности смешивания.

3. Физический контроль.

Рассчитайте допустимые отклонения при физическом контроле.

4. Химический контроль

*Реакции подлинности.*

1/2 часть суппозитория поместить в химический стакан, прибавить 3 мл воды и нагреть на водяной бане до расплавления основы, охладить и профильтровать в пробирку. 10 капель фильтрата перенести в фарфоровую чашечку и выпарить досуха, охладить. К сухому остатку прибавить 1-2 капли конц. азотной кислоты; появляется желтое окрашивание.

*Количественное определение.*

Метод алкалиметрии. *Напишите уравнение реакции.*

Методика: 1 суппозиторий поместить в химический стакан, прибавить 2 мл воды, 3 мл этанола и нагреть на водяной бане до расплавления, к теплому раствору прибавить 1-2 капли индикатора фенолфталеина и оттитровать 0,1 М раствором NaOH до устойчивого слабо-розового окрашивания.

1) Рассчитать объем предварительный (мл) титранта.

2) Содержание папаверина в лекарственной форме рассчитать по формуле:

X = , где

Vт – объем титранта, израсходованного на титрование, мл;

К– поправочный коэффициент;

Tх/у – титр титранта по определяемому веществу, мг/мл;

Р1 – масса одного суппозитория, г;

a – навеска лекарственной формы, взятая для анализа, г.

3) Рассчитать допустимые отклонения для навески папаверина и сравнить с результатом анализа.

4) Данные анализа занести в журнал регистрации результатов контроля

**4. Итоговый контроль знаний.**

1) Решение ситуационных задач.

2) Тестирование на сайте ДО – Практическое занятие № 5. Производные тропана и бензилизохинолина.

**Задача № 1**

В аптеке № 200 по требованию медицинской организации изготовлены глазные капли атропина сульфата 1%-10 мл.

Провизором-аналитиком проведено количественное определение методом алкалиметрии и аргентометрии. На анализ взят 1 мл лекарственной формы, раствора 0,05 М NaOH израсходовано 0,6 мл, а раствора AgNO3 0,1 М 1,38мл.

*Задание:*

1. Назовите метод количественного определения атропина сульфата

(условия проведения, индикатор), напишите уравнение реакции.

1. Рассчитайте содержание атропина сульфата в лекарственной форме, сравните с допустимыми отклонениями.
2. Назовите метод количественного определения натрия хлорида (условия проведения, индикатор), напишите уравнение реакции.
3. Рассчитайте содержание натрия хлорида (г) в лекарственной форме.

М.м. атропина сульфата = 694,8

М.м. натрия хлорида= 58,44

**Задача №2**

В аптеку № 323 поступил рецепт на изготовления лекарственной формы.

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

Поле изготовления лекарственной формы студенту было поручено провести качественный анализ. Студент в фарфоровую чашечку поместил 10 капель лекарственной формы и выпарил досуха. К сухому остатку прибавил 1 мл концентрированной HNO3 и вновь выпарил на водяной бане, после охлаждения добавил 1 мл ацетона и 2-3 капли 0,5 М раствора KOH, слой ацетона в фиолетовый цвет не окрасился.

*Задание:*

1. О какой реакции идет речь? Какую ошибку допустил студент?
2. Напишите уравнение реакции на сульфат-ион.
3. Какими реагентами можно доказать третичный азот атропина сульфата, напишите уравнение реакции.

**Задача № 3**

В аптеке №323 была изготовлена лекарственная форма по рецепту.

|  |  |
| --- | --- |
| Rp.: | Papaverini 0,02  Dextrosi 0,2  M.f.pulv.  D.t.d №10  S. По 1 порошку 2 раза в день |

После изготовления лекарственной формы, был проведен количественный анализ папаверина методом аргентометрии (метод Фаянса). На анализ взят 0,1г порошка.

*Задание:*

1. Напишите уравнение реакции метода, условия проведения (титрант, среда, индикатор, точка эквивалентности).
2. Рассчитайте ориентировочный объем титранта 0,1 М AgNO3 для титрования взятой навески.

М.м. = 375,86

**Задача № 4**

В аптеке имеются реагенты: конц. HNO3, конц. H2SO4, раствор AgNO3 1%, раствор FeCI3 3%, реактив Марки, C2H5OH, H2SO4, С6H2(NO2)3(OH), K4[Fe(CN)6], BaCI2, CH3COOH,KJ, (NH4)2C2O4,CHCI3, FeSO4, НCl.

*Задание:*

1. Выберите реагенты для определения подлинности папаверина гидрохлорида.
2. Напишите уравнение реакций, укажите аналитический эффект.