**ПРАКТИЧЕСКОЕ ЗАНЯТИЕ № 6**

**Производные пурина**

**Значение темы**

Кольцо пурина состоит из двух колец: пиримидинового и имидазолового. Гидроксилированное производное пурина носит название ксантин.

В медицинской практике применяют метилированные производные ксантина: кофеин, теофиллин, теобромин. Применение основано на их стимулирующем действии, на центральную нервную систему и сердце.

Действие на сердце и скелетные мышцы особенно сильно выражено у кофеина, который используется как тонизирующее средство. Теобромин и теофиллин являются диуретическими и расширяющими коронарные сосуды средствами. Наиболее широкое применение имеют двойные соли кофеина и теофиллина. Из кофеина бензоата натрия и эуфиллина в аптеках готовят порошки, микстуры.

При изготовлении лекарственных форм из данных субстанций, необходимо учитывать их физические свойства. Так, эуфиллин на воздухе быстро притягивает углекислоту, растворимость при этом уменьшается, поэтому фармацевту необходимо знать условия хранения и анализа производных пурина, для предотвращения отпуска больному недоброкачественных препаратов.

На основе теоретических знаний и практических умений обучающийся должен

**знать:**

* проведение внутриаптечного контроля лекарственных форм, содержащих производные пурина.

**уметь**:

* проводить внутриаптечный контроль качества лекарственных форм кофеина-натрия бензоата, эуфиллина;
* рассчитывать допустимые 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.

ОК2. Организовывать собственную деятельность, определять методы и способы выполнения профессиональных задач, оценивать их эффективность и качество.

ОК 3. 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.

ОК 11. 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.**

1. ЯДРО ПУРИНА ВКЛЮЧАЕТ ГЕТЕРОЦИКЛЫ

1) пиридина

2) пиразола

3) имидазола

4) пиримидина

2. КОФЕИН В ОТЛИЧИЕ ОТ ТЕОБРОМИНА ЛЕГКО РАСТВОРИМ

1) горячей воде

2) кислотах

3) щелочах

4) хлороформе

3.ОСАДОК БЕЛЫЙ С РОЗОВАТЫМ ОТТЕНКОМ С РАСТВОРОМ КОБАЛЬТА ХЛОРИДА ОБРАЗУЕТ

1) кофеин

2) теобромин

3) теофиллин

4) кофеин-бензоат натрия

4. НАЗВАНИЕ 3,7-ДИМЕТИЛКСАНТИН ИМЕЕТ

1) кофеин

2) теофиллин

3) теобромин

4) эуфиллин

5. ОБЩАЯ РЕАКЦИЯ НА ПРОИЗВОДНЫЕ ПУРИНА

1) мурексидна проба

2) Витали-Морена

3) таллейохинная проба

4) образование ауринового красителя

6.КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ КОФЕИНА МЕТОДОМ НЕВОДНОГО ТИТРОВАНИЯ ПРОВОДЯТ В СРЕДЕ

1) безводной уксусной кислоты

2) уксусного ангидрида

3) ацетона

4) диметилформамида

7.КОФЕИН-БЕНЗОАТ НАТРИЯ ОТЛИЧАЮТ ОТ КОФЕИНА ПО РЕАКЦИИ

1) образования мурексида

2) образования перйодида

3) танином

4) железа( III) хлоридом

8. КОЛИЧЕСТВО АТОМОВ АЗОТА В ГЕТЕРОЦИКЛЕ ПУРИН

1) четыре

2) два

3) три

4) один

9. НАЗВАНИЕ 1,3,7-ТРИМЕТИЛКСАНТИН СООТВЕТСТВУЕТ

1) кофеин

2) теобромин

3) теофиллин

4) эуфиллин

10. МЕТОДОМ НЕЙТРАЛИЗАЦИИ КОСВЕННО ОПРЕДЕЛЯЮТ

1) кофеин

2) теофиллин

3) теобромин

4) кофеин-бензоат натрия

**Вариант 2.**

1. рН РАСТВОРА ЭУФИЛЛИНА

1) сильнокислая

2) нейтральная

3) щелочная

4) слабокислая

2.НАЗВАНИЕ 1,3-ДИМЕТИЛКСАНТИН СООТВЕТСТВУЕТ

1) теофиллин

2) теобромин

3) кофеин

4) кофеин-бензоат натрия

3.ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО, ОБРАЗУЕТ С 2,4-ДИНИТРОХЛОРБЕНЗОЛОМ ОСАДОК ЖЕЛТОГО ЦВЕТА

1) теофиллин

2) теобромин

3) эуфиллин

4) кофеин

4. КОФЕИН ПРОЯВЛЯЕТ СВОЙСТВА

1) сильные основные

2) слабые кислотные

3) амфотерные

4) слабые основные

5. СРЕДА,В КОТОРОЙ ОБРАЗУЕТСЯ ПЕРЙОДИДА КОФЕИНА

1) нейтральная

2) кислая

3) слабощелочная

4) сильнощелочная

6.ЦВЕТ КОМПЛЕКСНОЙ СОЛИ ЭТИЛЕНДИАМИНА С РАСТВОРОМ МЕДИ СУЛЬФАТА

1) красный

2) фиолетовый

3) зеленый

4) сине-фиолетовый

7.ЦВЕТ ОСАДКА ПРИ ВЗАИМОДЕЙСТВИИ ТЕОБРОМИНАСРАСТВОРОМ КОБАЛЬТА ХЛОРИДА

1) белый, с розоватым оттенком

2) желтый

3) белый

4) серовато-голубой

8.МЕТОД КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЭУФИЛЛИНА В ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЕ

1) ацидиметрии

2) алкалиметрии

3) йодометрии

4) неводного титрования

9.ИЗМЕНЕНИЕ РАСТВОРИМОСТИ ЭУФИЛЛИНА В ВОДЕ ПРОИСХОДИТ ПОД ДЕЙСТВИЕМ:

1) света

2) кислорода

3) диоксида углерода

4) азота

10.ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО ПРИ ВЗАИМОДЕЙСТВИИ С РАСТВОРОМ СЕРЕБРА НИТРАТА НА ХОЛОДУ ОБРАЗУЕТ БЕЛЫЙ ОСАДОК

1) теофиллин

2) теобромин

3) кофеин

4) эуфиллин

**Вариант 3.**

1. МЕТОДОМ НЕЙТРАЛИЗАЦИИ КОСВЕННО ОПРЕДЕЛЯЮТ

1) кофеин

2) теофиллин

3) теобромин

4) кофеин-бензоат натрия

2. НАЗВАНИЕ 1,3,7- ТРИМЕТИЛКСАНТИН ИМЕЕТ

1) теофиллин

2) теобромин

3) эуфиллин

4) кофеин

3.ЦИКЛ ИМИДАЗОЛА У КОФЕИНА И ТЕОФИЛЛИНА ДОКАЗЫВАЮТ РЕАКЦИЕЙ ОБРАЗОВАНИЯ

1) ауринового красителя

2) азокрасителя

3) нитроната калия

4) талейохина

4.НАТРИЯ БЕНЗОАТ ДОКАЗЫВАЮТ С РЕАГЕНТОМ

1) АgNО3

2) NН4OН

3) J2

4) FeCI3

5.РАСТВОРИТЕЛЬ ПРИ КОЛИЧЕСТВЕННОМ ОПРЕДЕЛЕНИИ КОФЕИНА МЕТОДОМ НЕВОДНОГО ТИТРОВАНИЯ

1) уксусная кислота 98%

2) ацетон

3) уксусный ангидрид

4) диметилформамид

6.РЕАКЦИЯ ОБРАЗОВАНИЯ МУРЕКСИДА ХАРАКТЕРНА ДЛЯ ПРОИЗВОДНЫХ

1) имидазола

2) пиридина

3) тропана

4) пурина

7.ОСАДОК СЕРОВАТО-ГОЛУБОЙ С РАСТВОРОМ КОБАЛЬТА ХЛОРИДА ОБРАЗУЕТ

1) кофеин

2) теофиллин

3) эуфиллин

4) теобромин

8. ТЕОБРОМИНА РАСТВОРИМ

1) воде

2) кислотах

3)щелочах

4) хлороформе

9.ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО ПРИ ХРАНЕНИ ПОГЛАЩЕТ ДИОКСИД УГЛЕРОДА

1) теофиллин

2) теобромин

3) кофеин

4) эуфиллин

10.ГЕТЕРОЦИКЛЫ ПИРИМИДИН И ИМИДАЗОЛ СОСТАВЛЯЮТ КОНДЕНСИРОВАННУЮ СИСТЕМУ

1) тропана

2) хинолина

3) пурина

4) изохинолина

**2. Содержание темы**

**Производные пурина**

|  |  |
| --- | --- |
| **Кофеин**  Coffeinum  https://im2-tub-ru.yandex.net/i?id=70e6fddf0647a0aeb440d1f97444f760&n=33&h=215&w=279  1,3,7- триметилксантин  Мм = 212,21 | |
| **Физико-химические свойства** | Белые шелковистые игольчатые кристаллы, слабогорького вкуса, на воздухе выветривается. Трудно растворим в холодной воде, хорошо в горячей. Растворим в хлороформе, трудно в спирте, эфире.  Кофеин является слабым основанием , поэтому соли с минеральными кислотами не существуют, так как легко гидролизуются.  Кофеин в щелочной среде не стоек и быстро разрушается с образованием кофеидина, не обладающего физиологической активностью. |
| **Реакции подлинности** | 1. Мурексидная проба. Субстанция + пероксид водорода + HCI и нагревают, после охлаждения прибавляют раствор аммиака.  Появляется малиновое окрашивание.  2.С раствором танина образует белый осадок, растворимый в избытке танина  http://ok-t.ru/studopedia/baza12/677122922573.files/image530.jpg  3. С раствором йода в кислой среде, образуется периодид кофеина бурого цвета. |
| **Методы количественного определения** | 1. Метод кислотно-основного титрования в неводных средах.  Растворитель - уксусная кислота 98% и уксусный ангидрид, индикатор - кристаллический фиолетовый, титрант - стандартный раствор HCIO4  https://im1-tub-ru.yandex.net/i?id=989997e80f0e237bfc4ddee3b647d614&n=33&h=193&w=480 |
| **Кофеин-бензоат натрия**  Coffeinum**-**natriibenzoas  https://im1-tub-ru.yandex.net/i?id=8d320b5e92d0f3c8c8895c85150cbbd7&n=33&h=215&w=281  Мм = 339,32 | |
| **Физико-химические свойства** | Порошок белого цвета, слабогорького вкуса, легко растворим в воде, трудно в спирте. |
| **Реакции подлинности** | 1.Кофеин. Общая на производные пурина - мурексидная проба  2. С раствором йода в кислой среде.  3 Катион Na+1 . Соль на кончике графита вносят в бесцветное пламя, пламя окрашивается в желтый цвет.  4.На бензоат-ион с раствором хлорида железа (III) - осадок розовато-желтоватый. |
| **Методы количественного определения** | 1. Кофеин. Метод иодометрии обратное титрование.  К навеске субстанции прибавляют определённый объем стандартного раствора йода + HCI, осадок отделяют и избыток йода оттитровывают стандартным раствором натрия тиосульфата.  http://ok-t.ru/studopedia/baza12/677122922573.files/image530.jpg  J2+2Na2S2O3→2NaJ+Na2S4O6  В основе метода лежит реакция образования периодида кофеина  Кофеин 38%-40%.  2. Натрия бензоат. Метод ацидиметрии.  Титрант - раствор HCI 0,1 моль/л, индикатор -метиловый оранжевый + метиленовая синь.+ эфир для растворения бензойной кислоты  https://im0-tub-ru.yandex.net/i?id=314b3c3383934f46406539d135d4d46d&n=33&h=85&w=480  В точке эквивалентности фиолетовое окрашивание  Натрия бензоата 58-62% |
| **Теофиллин**  Theophillinum  https://im3-tub-ru.yandex.net/i?id=7bd22d4d894c1663db77189e60a3cb89&n=33&h=215&w=215  1,3-диметилксантин | |
| **Физико-химические свойства** | Белый кристаллический порошок горьковатого вкуса, трудно растворим в холодной воде, легко в горячей. Растворим в кислотах и щелочах. В связи с тем, что кислотные свойства его сильнее выражены, чем у теобромина, он растворим в растворе аммиака |
| **Реакции подлинности** | 1. Мурексидная проба  2. С солями кобальта. Образуется комплексная соль в виде осадка белого с розоватым оттенком  https://im1-tub-ru.yandex.net/i?id=8fb050df0524dffd64f56186860e04ee&n=33&h=215&w=402  3. Отличительная от теобромина - со щелочным раствором нитропруссида натрия образует зеленое окрашивание.  4. С раствором нитрата серебра на холоду белый кристаллический осадок.  https://im2-tub-ru.yandex.net/i?id=e5c45beb6e35d4941307dc7b57b20739&n=33&h=116&w=480  5. Реакция образования азокрасителяна цикл имидазола.  Реакцию проводят в щелочной среде, азокраситель красного цвета. |
| **Методы количественного определения** | Метод нейтрализации косвенно.  Метод основан на образовании серебряной соли при взаимодействии теофиллина с раствором 0,1 моль/л AgNO3 с выделением эквивалентных количеств HNO3, которую оттитровывают раствором NaOH 0,1 моль/л, индикатор - феноловый красный.  HNO3+ NaOH→NaNO3+H2O  В точке эквивалентности переход окраски от желтой к красной. |
| **Эуфиллин**  Euphyllinum, Aminophyllinum    теофиллина (80-85%) этилендиамина(14-18%).  Мм= 180,17 Мм= 60,0 | |
| **Физико-химические свойства** | Белый с желтым оттенком кристаллический порошок, со слабым запахом аммиака, растворим в воде, водные растворы щелочной реакции. На воздухе поглощает углекислоту, растворимость уменьшается. |
| **Реакции подлинности** | 1.Мурексидная проба.  2.Реакция комплексообразования с раствором меди (II) сульфата.    В верхнем слое фиолетовое окрашивание – этилендиамин,  в нижнем зеленое - теофиллин  3.Субстанция + HCI нагревают → выделяется теофиллин.  Определяют температуру плавления теофиллина - 269-2740С  4. Реакция на этилендиамин с раствором 2,4-динитрохлорбензолом - осадок желтого цвета. |
| **Методы количественного определения** | 1.Теофиллин. Метод нейтрализации косвенно.  2.Этилендиамин. Метод нейтрализации основан на основных свойствах этилендиамина.  Титрант - раствор 0,1 моль/л HCI, индикатор - метиловый оранжевый.    F=1/2 |

**3. Самостоятельная работа.**

Проведение внутриаптечного контроля лекарственных форм с натрия кофеин - бензоатом, с эуфиллином.

Протокол №

|  |  |
| --- | --- |
| Rp.: | Coffeini-natrii benzoatis 0,25  Natrii bromidi 0,5  Aguae purifiсatae 100ml  M.D.S. По 1 столовой ложке 3 раза в день |

1. Письменный контроль

2. Органолептический контроль

3. Физический контроль*.*

4. Реакции подлинности.

4.1.Кофеин*.* К 10 каплям лекарственной формы прибавить 1 каплю раствора кислоты хлористоводородной 8,3%, 1 каплю раствора 0,1 моль /лJ2, появляется бурый осадок периодида кофеина.

*Напишите уравнение реакции*

4.2. Бензоат-ион. К 10 каплям лекарственной формы прибавить 2-3 капли раствора железа хлорида (III) (не встряхивать!), появляется осадок розовато-жёлтого цвета.

*Напишите уравнение реакции*

4.3. Бромид-ион. К 5 каплям исследуемого раствора прибавить 1-2 капли разведенной азотной кислоты, 3-4 капли раствора серебра нитрата, появляется осадок бледно-жёлтого цвета.

*Напишите уравнение реакции*

4.4. К 10 каплям лекарственной формы прибавить 5 капель раствора хлорамина и 5 капель раствора HCI и 0,5 мл хлороформа. Хлороформный раствор окрашивается в светло-жёлтый цвет.

*Напишите уравнение реакции*

5. Количественное определение.

Натрия бромид. Метод аргентометрии.

*Напишите уравнение реакции.*

5.1.К 1мл лекарственной формы прибавить 1 мл воды, 1-2 капли индикатора 5% раствора калия хромата и титровать раствором 0,1 моль/л до буровато-желтого окрашивания.

По результатам анализа рассчитайте содержание натрия бромида в лекарственной форме.

= 0,01029

5.2. Кофеин-бензоат натрия*.* Метод ацидиметрии.

*Напишите уравнение реакции*.

К 5мл лекарственной формы прибавить индикатор смешанный (4 капли метилового оранжевого и 1 капля метиленового синего) и оттитровать раствором 0,1 моль/л HCIот зелёного до фиолетового окрашивания.

По результатам анализа рассчитайте содержание кофеина-бензоата натрия в лекарственной форме.

= 0,0240

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. Aminophyllini 2%- 100ml  D.S.Для электрофореза |

1.Письменный контроль

2.Органолептический контроль

3.Физический контроль

4.Реакции подлинности

4.1. К 10 каплям лекарственной формы прибавить 1 каплю 20% раствора меди (II) сульфата (не взбалтывать), появляется фиолетовые окрашивание в верхнем слое (этилендиамин), в нижнем слое - сине-зеленое окрашивание (теофиллин)

5. Количественное определение. Метод ацидиметрии.

*Напишите уравнение реакции*

К 1 мл лекарственной формы, прибавить 1-2 капли индикатора метиловый оранжевый и оттитровать раствором 0,1 моль/л HCI до розового окрашивания.

По результатам анализа рассчитайте содержание эуфиллина в лекарственной форме.

= 0,0214

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.