

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ  
КАФЕДРА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ХИМИИ

**Р. И. Лукашов, Н. И. Мандрик, В. А. Терлецкая**

# **ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ**

Практикум для студентов 4-го курса фармацевтического факультета

В двух частях

**Часть 1**



Минск БГМУ 2023

УДК 615.1:54(076.5)(075.8)  
ББК 52.8+24я73  
Л84

Рекомендовано Научно-методическим советом университета в качестве  
практикума 27.06.2023 г., протокол № 6

Рецензенты: канд. фармацевт. наук, зам. гл. технолога РУП «Белмедпрепараты»  
Л. В. Дьячкова; каф. фармацевтической технологии Белорусского государственного меди-  
цинского университета

**Лукашов, Р. И.**

Л84 Фармацевтическая химия : практикум для студентов 4-го курса фармацевтического  
факультета. В 2 ч. Ч. 1 / Р. И. Лукашов, Н. И. Мандрик, В. А. Терлецкая. – Минск :  
БГМУ, 2023. – 87 с.

ISBN 978-985-1361-8.

Включены методические рекомендации к лабораторным занятиям по фармацевтической химии. Со-  
держатся контрольные вопросы по темам занятий, алгоритмы выполнения лабораторных работ, ситуа-  
ционные задачи, перечни литературы к каждому занятию.

Предназначен для студентов 4-го курса фармацевтического факультета.

УДК 615.1:54(076.5)(075.8)  
ББК 52.8+24я73

ISBN 978-985-21-1361-8 (Ч. 1)  
ISBN 978-985-21-1362-5

© Лукашов Р. И., Мандрик Н. И., Терлецкая В. А., 2023  
© УО «Белорусский государственный медицинский  
университет», 2023

## УЧЕБНО-УЧЕТНАЯ КАРТА

Студента \_\_\_\_\_ группы \_\_\_\_\_  
(ФИО)

№ п/п	Тема лабораторного занятия	Оценка	Подпись преподавателя
1	Современная методология создания оригинальных лекарственных средств. Определение лекарственных средств и их метаболитов в биологических объектах		
2	Фармацевтическая химия лекарственных средств для наркоза и для местной анестезии		
3	Фармацевтическая химия спазмолитических, противосудорожных и противопаркинсонических лекарственных средств		
4	Фармацевтическая химия нейролептиков и анксиолитиков		
5	Фармацевтическая химия антидепрессантов, психостимуляторов и ноотропных лекарственных средств		
6	Фармацевтическая химия наркотических анальгетиков, агонистов и антагонистов опиоидных рецепторов		
7	<b>Итоговое занятие «Создание, фармакокинетика и фармакодинамика лекарственных средств; фармацевтическая химия лекарственных средств, влияющих на нервную систему»</b>		
8	Фармацевтическая химия нестероидных противовоспалительных лекарственных средств, простагландинов и их производных		
9	Фармацевтическая химия холинергических лекарственных средств и миорелаксантов		
10	Фармацевтическая химия адренергических лекарственных средств (агонистов адренорецепторов и симпатомиметиков)		
11	Фармацевтическая химия адренергических лекарственных средств (антагонистов адренорецепторов и симпатолитиков)		
12	Фармацевтическая химия антагонистов H <sub>1</sub> -гистаминовых рецепторов, стабилизаторов мембран тучных клеток и антагонистов лейкотриеновых рецепторов		
13	Фармацевтическая химия антагонистов H <sub>2</sub> -гистаминовых рецепторов, ингибиторов протонной помпы и серотонинергических лекарственных средств		
14	<b>Итоговое занятие по темам «Фармацевтическая химия лекарственных средств, влияющих на специфические рецепторы, НПВС, простагландинов, ингибиторов протонной помпы»</b>		
15	Фармацевтическая химия ингибиторов фосфодиэстеразы, противокашлевых, отхаркивающих и муколитических лекарственных средств		
16	Защита курсовой работы		

## ПРЕДИСЛОВИЕ

Практикум является примером дидактического подхода к организации лабораторного занятия по фармацевтической химии, так как оптимизирует работу под контролем преподавателя и увеличивает продуктивность изучения насыщенного объема материала по вопросам контроля качества лекарственных средств, изучаемых на 4 курсе студентами фармацевтического факультета.

*Цель практикума:* облегчить и ускорить усвоение студентами материала по контролю качества изучаемых лекарственных средств.

В практикуме указаны темы лабораторных занятий, а также требования, предъявляемые кафедрой, и техника безопасности.

В практикуме приводятся: цель занятия, требования к исходному уровню знаний, контрольные вопросы по темам занятий, алгоритм выполнения лабораторной работы, ситуационные задачи и перечни литературы к каждому занятию. Используя практикум, студенты сократят время оформления протоколов лабораторных работ, что даст возможность уделить больше внимания изучению теоретического материала, а также позволит сохранить записи, касающиеся выполнения эксперимента, что особенно важно при подготовке к практическим навыкам.

В конце занятия преподаватель подписывает практикум и проводит выходной контроль знаний студентов, на основании чего выставляется отметка за занятие.

### **Алгоритм проведения занятия (общее время занятия — 4 ч).**

В начале занятия разбирают вопросы, вызвавшие затруднение у студентов при самоподготовке по теме занятия. Далее следует устное обсуждение со студентами контрольных вопросов по теме занятия. После перерыва со студентами разбирают ход выполнения лабораторной работы, и затем они приступают к ее выполнению под руководством преподавателя. После подведения итогов лабораторной работы следует выходной контроль знаний. При необходимости студентам предлагается письменное задание (в том числе определить лекарственный препарат по структурной формуле и дать ему характеристику). Подводя итоги занятия, проводится разбор вопросов, которые вызвали затруднения у студентов. В конце занятия нужно проверить и **подписать практикум** и выставить отметки в журнал. Также в конце занятия преподавателю необходимо предоставить решенные задачи для домашнего выполнения и заполненную форму с формулами-карточками лекарственных средств. При возникновении вопросов задать их преподавателю. К итоговому занятию допускаются только студенты, подписавшие практикум, формулы-карточки и задачник.

### **Требования, предъявляемые кафедрой фармацевтической химии к студентам:**

1. Соблюдать правила техники безопасности в аудиториях кафедры (инструктаж по технике безопасности проведен), выполнять правила внутреннего трудового распорядка УО «БГМУ».

2. На лабораторные занятия приходите без опозданий, согласно расписанию. Опоздавшие студенты к занятию не допускаются.

3. На лабораторных занятиях студенты должны иметь халаты, шапочки, бахилы, практикумы для оформления лабораторных работ, задачник и формулы-карточки. Студенты без халатов, практикумов, задачников и формул-карточек к занятию не допускаются. Студенты должны выполнять Морально-этический кодекс обучающегося в учреждении образования «Белорусский государственный медицинский университет», в том числе основные правила дресс-кода студента.

4. Пропущенные занятия должны быть отработаны в течение одного месяца после пропуска (без оплаты).

5. Студенты, не отработавшие в течение одного месяца пропущенные занятия, к последующим занятиям, итоговым занятиям и зачету без разрешения декана фармацевтического факультета не допускаются.

6. Во время работы в аудитории кафедры необходимо соблюдать дисциплину и порядок, за поддержание которых отвечает староста группы и назначенный им дежурный.

7. Запрещается приносить в аудитории кафедры верхнюю одежду, пищевые продукты, напитки, табачные изделия, а также употреблять пищу, пить напитки, курить. Личные вещи студенты хранят в течение занятия на специально отведенных местах.

8. По любым вопросам, возникшим по технике безопасности, следует обратиться к лаборанту или преподавателю.

9. Бережно и аккуратно относиться к имуществу кафедры (инвентарю, учебным пособиям, книгам, приборам и т. д.), запрещается без разрешения Администрации университета выносить предметы и различное оборудование из учебных аудиторий.

10. Соблюдать правила медицинской этики и деонтологии, общепринятые нормы этики и морали.

### ТРЕБОВАНИЯ ПОЖАРНОЙ БЕЗОПАСНОСТИ

Каждый студент должен знать, где находятся средства пожаротушения, и уметь пользоваться ими.

В случае взрыва, пожара или других аварийных ситуаций необходимо отключить электрооборудование и электроаппаратуру от электросети и сообщить руководителю структурного подразделения.

Во время пожара нельзя открывать окна и двери, а также разбивать стекла. Покидая помещение, надо закрыть за собой все двери и окна, так как приток свежего воздуха способствует быстрому распространению огня. При необходимости вызвать пожарную службу по телефону 101.

В целях ежедневной профилактики воздействия вредных веществ студенты, имеющие контакт с ними, **обязаны:**

1. По окончании лабораторной работы и занятия мыть руки с мылом.
2. Не посещать в спецодежде столовую, буфет, конференц-зал, библиотеку и т.п.
3. Спецодежду хранить отдельно от верхней одежды.

С требованиями кафедры ознакомлен(а) \_\_\_\_\_ 202\_\_ г. \_\_\_\_\_ (подпись)

## Занятие 1

# СОВРЕМЕННАЯ МЕТОДОЛОГИЯ СОЗДАНИЯ ОРИГИНАЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ И ИХ МЕТАБОЛИТОВ В БИОЛОГИЧЕСКИХ ОБЪЕКТАХ

**Цель занятия:** ознакомить студентов с современными способами разработки химической структуры лекарственных веществ; с основными стратегиями поиска соединения лидера; методами молекулярного докинга, с понятием и классификацией пролекарств, мягких и двойных лекарств; с явлением биоизостеризма и стереохимическими аспектами действия лекарственных веществ; основными методами определения лекарственных средств и их метаболитов в биологических объектах; закрепить у студентов навыки построения структурных формул в ChemDraw; отработать навыки работы в Docking server и на других платформах для молекулярного докинга.

**Требования к исходному уровню знаний:** повторить правила работы в химической лаборатории, номенклатуру лекарственных средств, теории строения органических соединений, пространственное строение органических молекул, работу в ChemOffice.

### Контрольные вопросы по теме занятия

1. Особенности биофармацевтического анализа. Объекты и основные этапы биофармацевтического анализа. Сложность пробоподготовки к анализу биологических объектов. Методы разделения и концентрирования, используемые в биофармацевтическом анализе. Применение хроматографических, спектрометрических, белоксвязывающих и других методов для определения лекарственных средств и их метаболитов в биологических объектах.

2. Исследования фармакокинетики лекарственных средств. Основные фармакокинетические параметры лекарственных средств: биодоступность, объем распределения, клиренс, константа скорости элиминации, период полуэлиминации и др. Связь основных фармакокинетических параметров со структурой лекарственных средств и их физико-химическими свойствами (липофильность, кислотность/основность и т.п.). Основные механизмы всасывания лекарственных средств в зависимости от их химической структуры.

4. Метаболизм лекарственных средств. Основные фазы метаболизма лекарственных средств: несинтетическая (реакции окисления, восстановления и гидролиза) и синтетическая (реакции конъюгации). Изменение липофильности, фармакологической активности и токсичности лекарственных веществ в процессе метаболизма. Химические реакции пресистемного метаболизма.

5. Биоэквивалентные исследования воспроизведенных лекарственных препаратов. Понятие о терапевтической, фармацевтической и биологической эквивалентности лекарственных препаратов. Основные этапы биоэквивалентных исследований воспроизведенных лекарственных препаратов. Особенности аналитического этапа биоэквивалентных исследований.

6. Связь между концентрацией лекарственного вещества в биологических жидкостях и его действием. Фармакокинетическая кривая. Терапевтический мониторинг лекарственных средств.

7. Основные этапы создания оригинального лекарственного препарата. Разработка химической структуры нового фармакологически активного химического соединения. Понятие соединения-лидера и требования, предъявляемые к нему. Основные стратегии поиска соединения-лидера: случайные открытия, изучение природных соединений, исследование биохимических процессов в организме, изучение побочного действия лекарственных средств, «классический» скрининг, комбинаторный синтез и «тотальный» скрининг, компьютерное моделирование, молекулярный докинг. Современные подходы к поиску соединения лидера (пептидомиметики, создание клонов (me-too), генные технологии, ex homine и др.).

8. Оптимизация соединения-лидера: QSAR (количественная корреляция активности с дескрипторами структуры или свойств), биоизостеризм. Работа в графических редакторах

типа ChemDraw. Компьютерные программы, используемые для молекулярного докинга и драг-дизайна (DokingServer, AUTODOC, TEST, PASS и др.). Нейросети и искусственный интеллект в разработке лекарственных препаратов. Квантово-механические расчеты для молекул. Платформа Schrödinger.

9. Способы улучшения фармакокинетических и фармацевтических свойств лекарственных средств. Пролекарства, двойные лекарства и мягкие лекарства. Стереохимические аспекты действия лекарственных средств. Новые лекарственные формы. Целевая доставка действующих веществ. Лекарственные средства для генной и клеточной терапии. Понятие о персонифицированных лекарственных препаратах. Технологии 3D-принтинга.

#### Ситуационные задачи

1.  $pK_{BH^+}$  местного анестетика лидокаина равен 7,9. Рассчитайте, какой процент вещества будет находиться в молекулярной и ионизированной форме при физиологическом значении pH крови 7,4.

2.  $pK_{BH^+}$  местного анестетика тетракаина равен 8,5. Рассчитайте, какой процент вещества будет находиться в молекулярной и ионизированной форме при физиологическом значении pH крови 7,4.

3.  $pK_{BH^+}$   $\beta$ -адреноблокатора пропранолола равен 9,5. Рассчитайте, какой процент вещества будет находиться в молекулярной и ионизированной форме при физиологическом значении pH крови 7,4.

4. Лекарственное средство строфантин-Г из группы сердечных гликозидов имеет логарифм коэффициента распределения в системе октанол-вода  $\lg P_o = -2,00$ . Каким путем необходимо вводить данный лекарственный препарат? Ответ аргументируйте.

5. Будет ли проникать через гемато-энцефалический барьер внутривенно введенный пациенту антибиотик линкомицин, имеющий логарифм коэффициента распределения в системе октанол-вода  $\lg P_o = 0,6$ .

6. Спрогнозируйте всасываемость карведилола с  $\lg P_o = 4,11$ , используемого для лечения артериальной гипертензии и хронической сердечной недостаточности.

7. Умеренно селективный ингибитор ЦОГ-2 целекоксиб имеет объем распределения  $V_d = 400$  л/кг. Спрогнозируйте, где преимущественно будет распределен целекоксиб, принятый пациентом в дозе 200 мг.



8. Пациенту массой 70 кг был введен прямой антикоагулянт гепарин, имеющий объем распределения  $V_d = 0,06$  л/кг. Спрогнозируйте, где будет распределен гепарин после введения.

9. Пациентка массой 50 кг приняла нестероидное противовоспалительное средство ибупрофен в дозе 200 мг. Спрогнозируйте, где будет распределен ибупрофен, если его  $V_d = 0,12$  л/кг.

#### Литература

1. Лекционный материал.
2. *Фармацевтическая химия* : учеб. / под ред. Т. В. Плетеневой. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2017. С. 13–18.
3. *Фармацевтическая химия* : учеб. / под ред. Г. В. Раменской. Москва : Бином. Лаборатория знаний, 2021. С. 5–15.

#### Занятие 2

### ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ НАРКОЗА И ДЛЯ МЕСТНОЙ АНЕСТЕЗИИ

**Цель занятия:** ознакомить студентов с характеристикой, классификацией, химическим строением, свойствами, связью структуры и действия, химическими основами механизма действия и связывания (воздействия) на мишень, контролем качества и представителями лекарственных средств для наркоза и местной анестезии; сформировать у студентов навыки проведения контроля качества лекарственных средств для наркоза и местной анестезии.

**Требования к исходному уровню знаний:** повторить понятие о местной анестезии, ее стадии и виды, механизм действия местных анестетиков и средств для наркоза, реакции на первичные ароматические амины, фториды и бромиды.

#### Контрольные вопросы по теме занятия

1. Характеристика, классификация, химическое строение, свойства, связь структуры и действия, химические основы механизма действия и связывания (воздействия) на мишень, контроль качества и представители лекарственных средств для местной анестезии: бензокаин, прокаина гидрохлорид, тетракаина гидрохлорид, лидокаина гидрохлорид моногидрат, бупивакаина гидрохлорид, артикаина гидрохлорид, оксибупрокаина гидрохлорид, прокси-

метакаина гидрохлорид. Местные анестетики как производные ароматических аминокислот. Местно-раздражающие средства: капсаицин и др.

2. Характеристика, классификация, химическое строение, свойства, связь структуры и действия, химические основы механизма действия и связывания (воздействия) на мишень, контроль качества и представители лекарственных средств для наркоза: азота закись, галотан, изофлуран, севофлуран, пропофол, кетамина гидрохлорид, эскетамина гидрохлорид, тиопентал натрия, натрия оксибутират.

#### Ситуационные задачи

1. Коэффициенты распределения масло/газ и кровь/газ для галотана равны — 224 и 2,3 соответственно; для севофлурана — 21,3 и 0,65; минимальная альвеолярная концентрация — 0,77 и 1,8 % соответственно. Сравните скорость наступления наркоза и выхода из него для этих двух общих анестетиков, а также их фармакологическую активность.

2. Сравните пропофол, кетамина гидрохлорид, тиопентал натрия и натрия оксибутират по началу и продолжительности действия. Какие из данных лекарственных препаратов нестабильны и каким образом можно повысить их стабильность?

3. Сопоставьте для пропофола, кетамина гидрохлорид, тиопентала натрия и натрия оксибутирата липофильность со способностью связываться с белками плазмы крови, биодоступностью, способностью к метаболизму, распределением в организме и проникновением через гистогематические барьеры.

4.  $pK_{\text{вн}}^+$  местного анестетика бупивакаина равен 8,1. Рассчитайте, какой процент вещества будет находиться в молекулярной и ионизированной форме при физиологическом значении  $pH$  крови 7,4.

5. Сравните кокаин, бензокаин, прокаин, лидокаин, бупивакаин, оксибупрокаин по химической стойкости, продолжительности действия. Укажите для какого вида анестезии они используются и почему?

#### Алгоритм выполнения лабораторной работы «Контроль качества тиопентала натрия»

*Цель работы:* сформировать у студентов навыки по оценке подлинности и количественному определению тиопентала натрия.

##### **1. Контроль качества по показателю «ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)»**

*Выдержки из частной фармакопейной статьи (ЧФС) Европейской фармакопеи (ЕФ):* Испытуемый образец (ИО) дает реакцию на барбитураты (за исключением N-замещенных).

*Порядок проведения:*

Около 5 мг ИО растворяют в 3 мл этанола *P*, прибавляют 0,1 мл раствора, содержащего 100 г/л нитрата кобальта *P* и 100 г/л хлорида кальция *P*. Перемешивают и добавляют при встряхивании 0,1 мл раствора натрия гидроксида разбавленного *P*. Появляется фиолетово-синее окрашивание и осадок.

*Уравнение реакции:*

*Аналитический эффект:*

*Результат:*

ИО дает реакцию на натрий.

*Реакция (b) на натрий.* 0,1 г ИО ( $NaCl$ ) растворяют в 2 мл воды. К полученному раствору прибавляют 2 мл 150 г/л калия карбоната и нагревают до кипения; осадок не образуется. К раствору прибавляют 4 мл *раствора калия пироантимоната Р* и нагревают до кипения, затем охлаждают в ледяной воде и при необходимости протирают внутренние стенки пробирки стеклянной палочкой; образуется плотный осадок белого цвета.

*Уравнения реакций:*

*Аналитический эффект:*

*Результат:*

*Реакция # (с) на натрий.* Соль натрия ( $NaCl$ ), смоченная *кислотой хлористоводородной Р* и внесенная в бесцветное пламя, окрашивает его в желтый цвет.

*Аналитический эффект:*

*Результат:*

*Для проведения реакции на натрий в данной лабораторной работе используется образец натрия хлорида.*

## **2. Контроль качества по показателю «КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ»**

*Выдержка из ЧФС ЕФ:*

Содержание натрия: не менее 10,2 % и не более 11,2 % (в пересчете на сухое вещество).

*Порядок проведения:*

*Содержание натрия:* 0,100 г ИО растворяют в 30 мл *воды Р*. Добавляют 0,1 мл *раствора метилового красного Р* и титруют 0,1 М *раствором кислоты хлористоводородной* до появления красной окраски. Кипятят в течение 2 мин. Дают остыть и при необходимости продолжают титрование 0,1 М *раствором кислоты хлористоводородной* до повторного появления красной окраски.

1 мл 0,1 М *раствора кислоты хлористоводородной* эквивалентен 2,299 мг Na.

*Уравнение реакции:*

*Формулы и расчеты:*

*Результат:*

*Заключение по тиопенталу натрия:*

## Литература

1. Лекционный материал.
2. *Фармацевтическая химия* : учебник / под ред. Т. В. Плетеневой. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2017. С. 188–190, 229–235, 245, 248.
3. *Фармацевтическая химия* : учебник / под ред. Г. В. Раменской. Москва : Бином. Лаборатория знаний, 2021. С. 95–200, 205–207, 382–401, 510–514, 519–521.
4. *Государственная фармакопея Республики Беларусь (ГФ РБ II)*. В 2 т. Т. 1 : Общие методы контроля качества лекарственных средств / Министерство здравоохранения Республики Беларусь, Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении; под общ. ред. А. А. Шерякова. 2-е изд. Молодечно : Победа, 2012. 1217 с.
5. *Государственная фармакопея Республики Беларусь (ГФ РБ II)*. В 2 т. Т. 2: Контроль качества субстанций для фармацевтического использования и лекарственного растительного сырья / Министерство здравоохранения Республики Беларусь, Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении; под общ. ред. С. И. Марченко. 2-е изд. Молодечно : Победа, 2016. С. 165–166, 219–221, 256–258, 599–601, 836–838, 888–890, 958–960.
6. *European Pharmacopoeia* / European Directorate for the quality of medicines and healthcare. 10-th ed., Supplement 10.0. Vol. 1. Council of Europe, Strasbourg, 2019. P. 2015–2017, 2809–2811, 2996–2997, 3453–3454, 3031–3032, 3656–3658, 4022–4024.

## Занятие 3

### ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ СНОТВОРНЫХ, ПРОТИВОСУДОРОЖНЫХ И ПРОТИВОПАРКИНСОНИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

**Цель занятия:** ознакомить студентов с характеристикой, классификацией, химическим строением, свойствами, связью структуры и действия, химическими основами механизма действия и связывания (воздействия) на мишень, контролем качества и представителями снотворных, противопаркинсонических и противосудорожных лекарственных средств; сформировать у студентов навыки проведения контроля качества снотворных, противопаркинсонических и противосудорожных лекарственных средств.

**Требования к исходному уровню знаний:** повторить механизм действия изучаемых групп лекарственных средств, таутомерию барбитуровой кислоты, понятие о паркинсонизме, болезни Паркинсона, реакции на тартраты и барбитураты.

#### Контрольные вопросы по теме занятия

1. Характеристика, классификация, химическое строение, свойства, связь структуры и действия, химические основы механизма действия и связывания (воздействия) на мишень, контроль качества и представители снотворных лекарственных средств: нитразепам, мидазолам, зопиклон, золпидема тартрат, доксиламина гидросукцинат, мелатонин.

2. Характеристика, классификация, химическое строение, свойства, связь структуры и действия, химические основы механизма действия и связывания (воздействия) на мишень, контроль качества и представители противосудорожных лекарственных средств: фенобарбитал, фенобарбитал натрия и его пролекарства (бензобарбитал, примидон), фенитоин, вальпроевая кислота и натрия вальпроат, клоназепам, карбамазепин, габапентин, прегабалин, ламотриджин, леветирацетам, топирамат.

3. Характеристика, классификация, химическое строение, свойства, связь структуры и действия, химические основы механизма действия и связывания (воздействия) на мишень, контроль качества и представители противопаркинсонических лекарственных средств: леводопа, карбидопа, энтакапон, амантадина гидрохлорид, бромокриптина мезилат, прамипексола дигидрохлорид моногидрат, тригексифенидила гидрохлорид. Лекарственные средства, применяемые при болезни Альцгеймера: мемантина гидрохлорид. Средства для подавления лактации: каберголин.

### Ситуационные задачи

1. Используя материал лекции, а именно значения  $\lg P$  и  $T_{1/2}$  для флуразепама, квазепема, эстазолама, триазолама и темазепема, сопоставьте липофильность этих веществ со скоростью элиминации из организма, способностью к достижению пиковой концентрации и метаболическим превращениям.

2. Зная объем распределения золпидема тартрата 0,5 л/кг, предположите будет ли данное вещество хорошо распределяться по органам и тканям организма.

3. Почему эзопиклон имея отрицательное значение  $\lg P$ , выводится из организма дольше более липофильных залеплона и золпидема тартрата?

4. Почему золпидем применяется в форме тартрата для получения твердых лекарственных форм?

5. Используя материал лекции, а именно липофильность, связывание с белками плазмы крови (БПК),  $T_{1/2}$  и  $V_d$  фенобарбитала, пентобарбитала и тиопентала натрия, сопоставьте данные параметры между собой и спрогнозируйте как эти вещества будут проникать в центральную нервную систему (ЦНС) и другие органы.

6. Предложите химические методы идентификации, позволяющие различить фенобарбитал и его пролекарства (бензобарбитал, примидон).

7.  $pK_{вн+}$  для дофаминв 10,6; для диоксифенилаланина 8,72. Рассчитайте процент ионизированных форм вещества. Сравните способность к всасыванию, связывание с БПК и проникновение через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) этих веществ. Сделайте вывод о возможности их применения как противопаркинсонических средств.

8. Предложите качественные химические реакции или инструментальные методы, по которым можно отличить каберголин от бромокриптина мезилата / амантадина гидрохлорид от мепантина гидрохлорида.

9. Предложите метод количественного определения леводопы в таблетках с карбидопой и энтакапоном. Охарактеризуйте предложенный метод по характеру подвижной и неподвижной фаз, способу детектирования. Можно ли использовать химические методы для идентификации леводопы в такой смеси?

**Алгоритм выполнения лабораторной работы «Контроль качества амантадина гидрохлорида и бромокриптина мезилата по показателю «Подлинность».**  
**Качественные реакции на леводопу»**

*Цель работы:* сформировать у студентов навыки по оценке подлинности амантадина гидрохлорида, бромокриптина мезилата и выполнению качественных реакций на леводопу.

**1. Контроль качества амантадина гидрохлорида по показателю «ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)» по Государственной Фармакопее Республики Беларусь (ГФ РБ)**

*Порядок проведения:*

Таблетку амантадина гидрохлорида измельчают в ступке. Полученный порошок смешивают с 10,0 мл воды очищенной. Взбалтывают в течение 3 минут. Фильтруют через бумажный фильтр.

*Реакция (с) на амантадина гидрохлорид.* К 1 мл полученного раствора прибавляют 1 мл 0,2 М раствора кислоты хлористоводородной Р и 2 мл раствора 500 г/л натрия нитрита Р. Образуется белый осадок.

*Уравнение реакции:*

*Аналитический эффект:*

*Результат:*

*Реакция (а) на хлориды.* 2 мл полученного раствора подкисляют кислотой азотной разведенной Р, прибавляют 0,4 мл раствора серебра нитрата Р<sub>1</sub>, перемешивают и отстаивают; образуется белый творожистый осадок, который центрифугируют и промывают тремя порциями воды по 1 мл каждая. Эту операцию проводят быстро, в защищенном от яркого света месте, при этом допускается, чтобы жидкость над осадком не была полностью прозрачной. Осадок суспендируют в 2 мл воды и прибавляют 1,5 мл раствора аммиака Р; осадок быстро растворяется; допускается наличие нескольких крупных частиц, растворяющихся медленно.



Уравнения реакций:

Аналитический эффект:

Результат:

Заключение по амантадину гидрохлориду:

## 2. Контроль качества бромокриптина мезилата по показателю «ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)» по ЕФ

Порядок проведения:

Реакция (D) на бромокриптина мезилат. К 5 мл раствора бромокриптина мезилата прибавляют 1 мл кислоты хлористоводородной разведенной P и 1 мл раствора бария хлорида P<sub>1</sub>. Раствор остается прозрачным.

0,05 г минерализованного бромокриптина мезилата растворяют в 7 мл воды P (раствор А). Раствор А дает реакцию (a) на сульфаты и реакцию (a) на бромиды.

Реакция (a) на сульфаты. К 5 мл раствора прибавляют 1 мл кислоты хлористоводородной разведенной P и 1 мл раствора бария хлорида P<sub>1</sub>; образуется белый осадок.

Уравнение реакции:

Аналитический эффект:

Результат:

Реакция (a) на бромиды. 2 мл раствора А подкисляют кислотой азотной разведенной P, прибавляют 0,4 мл раствора серебра нитрата P<sub>1</sub>, перемешивают и отстаивают; образуется светло-желтый творожистый осадок. Осадок отделяют центрифугированием и промывают тремя порциями воды по 1 мл каждая. Эти операции проводят быстро в защищенном от яркого света месте, при этом допускаются, чтобы жидкость над осадком не была полностью прозрачной. Полученный осадок суспендируют в 2 мл воды и прибавляют 1,5 мл раствора аммиака P; осадок медленно растворяется.

Уравнения реакций:

Аналитический эффект:

Результат:

Заключение по бромакриптину мезилату:

### 3. Качественные реакции на леводопу

Порядок проведения:

Таблетку леводопы измельчают в ступке. Полученный порошок растворяют в 30,0 мл воды очищенной. Взбалтывают в течение 3 минут. Фильтруют через бумажный фильтр.

К 1 мл полученного раствора прибавляют каплю раствора *железа (III) хлорида Р<sub>1</sub>*. Раствор окрашивается в зеленый цвет. Прибавляют каплю *25 % раствора гексаметилен-тетрамина Р*. Раствор окрашивается в голубовато-фиолетовый цвет.

Уравнения реакций:

Аналитический эффект:

К 1 мл полученного раствора прибавляют 1 мл *0,1 М раствором кислоты хлористоводородной*, 1 мл *10 % раствора натрия нитрита Р*, 1 мл *10 % раствора аммония молибдата Р*. Наблюдают желтое окрашивание. После добавления 1 мл *раствора натрия гидроксида концентрированного* окрашивание изменяется на красное.

Уравнения реакций:

Аналитический эффект:

### Литература

1. Лекционный материал.
2. *Фармацевтическая химия* : учеб. / под ред. Т. В. Плетеневой. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2017. С. 281–285, 292–298.
3. *Фармацевтическая химия* : учеб. / под ред. Г. В. Раменской. Москва : Бином. Лаборатория знаний, 2021. С. 402–405, 410, 419–420, 510–522, 558–563.

4. *Государственная фармакопея Республики Беларусь (ГФ РБ II)*. В 2 т. Т. 1 : Общие методы контроля качества лекарственных средств / Министерство здравоохранения Республики Беларусь, Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении; под общ. ред. А. А. Шерякова. 2-е изд. Молодечно : Победа, 2012. 1217 с.

5. *Государственная фармакопея Республики Беларусь (ГФ РБ II)*. В 2 т. Т. 2: Контроль качества субстанций для фармацевтического использования и лекарственного растительного сырья / Министерство здравоохранения Республики Беларусь, Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении; под общ. ред. С. И. Марченко. 2-е изд. Молодечно : Победа, 2016. С.172–173, 400–401, 427–429, 580–583, 591–592, 832–834, 1024–1025.

6. *European Pharmacopoeia / European Directorate for the quality of medicines and healthcare*. 10-th edition, Supplement 10.0. Vol. 1. Council of Europe, Strasbourg, 2019. P.832–834, 2001–2003, 2031–2032, 2078–2083, 2263–2264, 5207–2508, 2725–2726, 3077–3078, 3270–3272, 3371–3372, 3545–3546, 3633–3635, 3639–3640, 3849–3850, 4071–4073, 4098–4099, 4165–4166, 4252–4254.

#### Занятие 4

### ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ НЕЙРОЛЕПТИКОВ И АНКСИОЛИТИКОВ

**Цель занятия:** ознакомить студентов с характеристикой, классификацией, химическим строением, свойствами, связью структуры и действия, химическими основами механизма действия и связывания (воздействия) на мишень, контролем качества и представителями нейролептиков и анксиолитиков; сформировать у студентов навыки проведения контроля качества нейролептиков и анксиолитиков.

**Требования к исходному уровню знаний:** повторить понятие о шизофрении, психозах; типичных и атипичных нейролептиках; механизмы действия нейролептиков и анксиолитиков; химические основы титрования в неводных средах.

#### Контрольные вопросы по теме занятия

1. Характеристика, классификация, химическое строение, свойства, связь структуры и действия, химические основы механизма действия и связывания (воздействия) на мишень, контроль качества и представители нейролептиков: хлорпромазина гидрохлорид, трифлуоперазина дигидрохлорид, флуфеназина деканоат, флуфеназина энантат, флуфеназина дигидрохлорид, флупентиксола дигидрохлорид, зуклопентиксола деканоат, галоперидол, галоперидола деканоат, дроперидол, клозапин, кветиапина фумарат, оланзапин, хлорпротиксена гидрохлорид, сульпирид, амисульприд, рисперидон, арипипразол, карипразина гидрохлорид; прокинетики — антагонисты дофаминовых рецепторов (метоклопрамида гидрохлорид моногидрат, домперидон, итоприда гидрохлорид) и анксиолитиков: хлордиазепоксид, диазепам, оксазепам, тофизолам, алпразолам, буспирона гидрохлорид, фабомотизола дигидрохлорид.

#### Ситуационные задачи

1. Спрогнозируйте продолжительность действия различных химических форм зуклопентиксола: гидрохлорид, ацетат, деканоат.

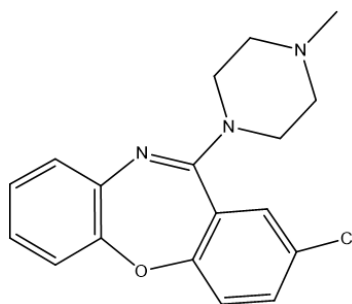
2. Сравните типичные нейролептики по выраженности побочных эффектов (седативный, гипотензивный, М-холиноблокирующий, экстрапирамидные расстройства, синтез про-

лактина и др.): хлорпромазин, тиоридазин, трифлуоперазин, флуфеназин, флупентиксол, зуклопентиксол, галоперидол, дроперидол.

3. Сравните между собой по безопасности прокинетики (домперидон и метоклопрамид). Обоснуйте рецептурный отпуск одного из них.

4. Почему амисульприд считается переходным звеном между типичными и атипичными нейролептиками?

5. Согласно изученной Вами связи структуры и действия для производных дибензодиазепина спрогнозируйте особенности действия данного вещества:



6. Укажите, с какими мишенями взаимодействуют следующие атипичные нейролептики: клозапин, кветиапин, рисперидон, арипипразол. Каких побочных эффектов удастся избежать или уменьшить при приеме таких средств в сравнении с типичными нейролептиками? Какие новые побочные эффекты появятся у данных атипичных нейролептиков?

7. Обоснуйте, почему трифлуоперазин и флупентиксол в форме гидрохлоридов при алкалиметрическом титровании взаимодействуют с титрантом 1 к 1?

8. В молекулах клозапина и респиридона покажите распределения электронной плотности и укажите атомы азота, на которых она сконцентрирована.

9. Укажите, какие из перечисленных анксиолитиков образуют устойчивые соли (например, гидрохлориды) и какие из них гидролизуются: лорназепам, клоразепат натрия, темазепам, флунитрозепам?

10. Зачем при неводном титровании буспилона гидрохлорида прибавляют уксусный ангидрид? Почему при титровании алпразолама и буспилона гидрохлорида титрант взаимодействует с веществами 1 к 2?

**Алгоритм выполнения лабораторной работы «Контроль качества галоперидола, сульпирида и метоклопрамида гидрохлорида по показателю «Подлинность»**

*Цель работы:* сформировать у студентов навыки по оценке подлинности галоперидола, сульпирида и метоклопрамида гидрохлорида.

**1. Контроль качества галоперидола по показателю «ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)» по ГФ РБ**

*Порядок проведения:*

К 2 мл 1% раствора галоперидола в этаноле *P* прибавляют 0,2 мл раствора динитробензола *P* и 0,3 мл 2 *M* раствора калия гидроксида спиртового *P*. Появляется фиолетовое окрашивание, которое через 20 мин становится коричневато-красным.

*Уравнения реакций:*

*Аналитический эффект:*

*Результат:*

К 0,4 г пробы прокаленного галоперидола прибавляют 5 мл кислоты азотной разведенной *P*, перемешивают и фильтруют. К 1 мл фильтрата прибавляют 1 мл воды *P*. Полученный раствор дает реакцию (а) на хлориды.

**Реакция (а) на хлориды:** 2 мл раствора, подкисляют кислотой азотной разведенной *P*, прибавляют 0,4 мл раствора серебра нитрата *P*<sub>1</sub>, перемешивают и отстаивают; образуется белый творожистый осадок, который центрифугируют и промывают тремя порциями воды *P* по 1 мл каждая. Эту операцию проводят быстро в защищенном от яркого света месте, при этом допускается, чтобы жидкость над осадком не была полностью прозрачной. Осадок суспендируют в 2 мл воды *P* и прибавляют 1,5 мл раствора аммиака *P*; осадок быстро растворяется; допускается наличие нескольких крупных частиц, растворяющихся медленно.

*Уравнения реакций:*

*Аналитический эффект:*

*Результат:*

*Заключение по галоперидолу:*

## 2. Контроль качества сульпирида по показателю «ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)» по ГФ РБ

*Порядок проведения:*

Содержимое капсулы сульпирида высыпают в пробирку. Прибавляют 1,5 мл кислоты серной *P* и 0,15 мл раствора формальдегида *P*. При просматривании в ультрафиолетовом свете при длине волны 365 нм раствор имеет синюю флуоресценцию.

*Уравнение реакции:*

*Аналитический эффект:*

*Заключение:*

## 3. Контроль качества метоклопрамида гидрохлорида по показателю «ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)» по ГФ РБ

*Порядок проведения:*

Таблетку метоклопрамида гидрохлорида измельчают в ступке. Растворяют в 20 мл этанола, взбалтывают в течение 3 минут. Фильтруют через бумажный фильтр (*раствор А*).

3.1. Хроматографическую камеру наполняют системой растворителей (*раствор аммиака концентрированный P — диоксан P — этанол P — метиленхлорид P (2:10:14:90, об/об/об/об)*) на высоту около 1 см. Закрывают стеклом, насыщают парами растворителя в течение 30 минут. На линию старта хроматографической пластинки со слоем силикагеля *P* капиллярами наносят раствор *A* и раствор сравнения (*раствор фармакопейного стандартного образца (ФСО) метоклопрамида гидрохлорида*). После того, как фронт подвижной фазы достигнет верха хроматографической пластинки, пластинку извлекают и высушивают на воздухе.

*Проявление А:* пластинку просматривают в ультрафиолетовом свете при длине волны 254 нм. Наблюдают голубую флуоресценцию зон, соответствующих метоклопрамида гидрохлориду.

*Проявление В:* пластинку опрыскивают раствором диметиламинобензальдегида *P<sub>1</sub>* и сушат на воздухе. Наблюдают желтое окрашивание зон, соответствующих метоклопрамида гидрохлориду.

*Результаты:* отмечают  $R_f$  зоны, соответствующей метоклопрамида гидрохлориду в растворе сравнения. Делают вывод о подлинности таблеток метоклопрамида гидрохлорида на основании соответствия  $R_f$  флуоресцирующих зон в растворе сравнения и растворе *A*.

*Вид хроматографических пластинок (проявление А и В) - зарисовать:*

*Формулы и расчеты:*

*Результат:*

3.2. Раствор А дает реакцию на первичные ароматические амины (ПАА)

**Реакция на ПАА:** 2 мл раствора А подкисляют *кислотой хлористоводородной разведенной Р* и прибавляют 0,2 мл *раствора натрия нитрита Р*. Через 1–2 мин прибавляют 1 мл *раствора β-нафтола Р*; появляется интенсивное оранжевое или красное окрашивание и, как правило, образуется осадок такого же цвета.

Уравнения реакций:

Аналитический эффект:

Результат:

3.3. Раствор А дает реакцию (а) на хлориды.

**Реакция (а) на хлориды:** 2 мл раствора, подкисляют *кислотой азотной разведенной Р*, прибавляют 0,4 мл *раствора серебра нитрата Р<sub>1</sub>*, перемешивают и отстаивают; образуется белый творожистый осадок, который центрифугируют и промывают тремя порциями *воды Р* по 1 мл каждая. *Эту операцию проводят быстро в защищенном от яркого света месте, при этом допускается, чтобы жидкость над осадком не была полностью прозрачной.* Осадок суспендируют в 2 мл *воды Р* и прибавляют 1,5 мл *раствора аммиака Р*; осадок быстро растворяется; допускается наличие нескольких крупных частиц, растворяющихся медленно.

Уравнения реакций:

Аналитический эффект:

Результат:

Заключение по метоклопрамиду гидрохлориду:

---

### Литература

1. Лекционный материал.
2. *Фармацевтическая химия* : учеб. / под ред. Г. В. Раменской. Москва : Бином. Лаборатория знаний, 2021. С. 53–54, 553–563.
3. *Государственная фармакопея Республики Беларусь (ГФ РБ II)*. В 2 т. Т. 1 : Общие методы контроля качества лекарственных средств / Министерство здравоохранения Республики Беларусь, Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении; под общ. ред. А. А. Шерякова. 2-е изд. Молодечно : Победа, 2012. 1217 с.
4. *Государственная фармакопея Республики Беларусь (ГФ РБ II)*. В 2 т. Т. 2 : Контроль качества субстанций для фармацевтического использования и лекарственного растительного сырья / Министерство здравоохранения Республики Беларусь, Центр экспертиз и испытаний в здравоохра-



нении; под общ. ред. С. И. Марченко. 2-е изд. Молодечно : Победа, 2016. С. 315–317, 386–388, 413–415, 542–543, 672–674, 865–867, 919–921.

5. *European Pharmacopoeia* / European Directorate for the quality of medicines and healthcare. 10-th edition, Supplement 10.0. Vol. 1. Council of Europe, Strasbourg, 2019. P. 1788–1790, 1825–1826, 1874–1876, 2022–2024, 2189–2191, 2458–2461, 2672–2675, 3410–3414, 3445–3446, 3683–3685, 4095.

## **Занятие 5**

### **ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ АНТИДЕПРЕССАНТОВ, ПСИХОСТИМУЛЯТОРОВ И НООТРОПНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ**

**Цель занятия:** ознакомить студентов с характеристикой, классификацией, химическим строением, свойствами, связью структуры и действия, химическими основами механизма действия и связывания (воздействия) на мишень, контролем качества и представителями антидепрессантов, психостимуляторов и ноотропных лекарственных средств; сформировать у студентов навыки проведения контроля качества антидепрессантов, психостимуляторов и ноотропных лекарственных средств.

**Требования к исходному уровню знаний:** повторить причины и виды депрессивных расстройств; обмен моноаминов; химические основы неводной ацидиметрии и алкалометрии; формирование центров основности в молекулах органических соединений.

#### **Контрольные вопросы по теме занятия**

1. Характеристика, классификация, химическое строение, свойства, связь структуры и действия, химические основы механизма действия и связывания (воздействия) на мишень, контроль качества и представители антидепрессантов: амитриптилина гидрохлорид, кломипрамина гидрохлорид, венлафаксина гидрохлорид, дулоксетина гидрохлорид, мапротилина гидрохлорид, пароксетина гидрохлорид, сертралина гидрохлорид, флувоксамина малеат, флуоксетина гидрохлорид, циталопрама гидробромид, циталопрама гидрохлорид, эсциталопрам, эсциталопрама оксалат, мirtазапин.

2. Характеристика, классификация, химическое строение, свойства, связь структуры и действия, химические основы механизма действия и связывания (воздействия) на мишень, контроль качества и представители психостимуляторов: мебикар и ноотропных лекарственных средств: пирacetам,  $\gamma$ -аминомасляная кислота (аминалон) и ее производные (фенибут, гопантеповая кислота), цитиколин натрия, этилметилгидроксипиридина сукцинат. Понятие об антиоксидантах и антигипоксантах (тиоктовая кислота).

#### **Ситуационные задачи**

1. Обозначьте в структуре кломипрамина структурные элементы, которые обуславливают его антидепрессантную активность.

2. Для трициклических антидепрессантов в ряду первичный, вторичный, третичный амин и четвертичный атом азота проанализируйте биодоступность, метаболизм с учетом образования активных (неактивных) метаболитов и эффекта первого прохождения через пе-

чень (ЭППЧП). Дайте заключение, какие вещества несмотря на низкую биодоступность проявляют высокую активность за счет образования активных метаболитов.

3. Зная параметр липофильности бупропиона, мirtазапина и тразодона сравните их биодоступность, объемы распределения и связывание с БПК. Поясните снижение биодоступности у этих препаратов, а также сравнительно небольшой объем распределения тразодона.

4. Почему для идентификации пароксетина используют спектрометрию в ультрафиолетовой области, а для идентификации эсциталопрам нет?

5. Почему пирацетам и гопантеновая кислота практически не метаболизируются в организме в отличие от фенибута, который дает неактивные метаболиты?

## Алгоритм выполнения лабораторной работы «Контроль качества amitriptilina гидрохлорида»

*Цель работы:* сформировать у студентов навыки по оценке подлинности, проведению испытаний и количественному определению amitriptilina гидрохлорида.

### 1. Контроль качества amitriptilina гидрохлорида по показателю «ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)»

*Выдержка из ЧФС ГФ РБ:*

20 мг испытуемого образца дают реакцию (а) на хлориды

*Порядок проведения:*

*Реакция (а) на хлориды.* Навеску ИО растворяют в 2 мл воды Р. Полученный раствор подкисляют кислотой азотной разведенной Р, прибавляют 0,4 мл раствора серебра нитрата Р<sub>1</sub>, перемешивают и отстаивают; образуется белый творожистый осадок, который центрифугируют и промывают тремя порциями воды по 1 мл каждая. Эту операцию проводят быстро, в защищенном от яркого света месте, при этом допускается, чтобы жидкость над осадком не была полностью прозрачной. Осадок суспендируют в 2 мл воды и прибавляют 1,5 мл раствора аммиака Р; осадок быстро растворяется; допускается наличие нескольких крупных частиц, растворяющихся медленно.

*Уравнения реакций:*

*Аналитический эффект:*

*Заключение:*

### 2. Контроль качества amitriptilina гидрохлорида по показателю «ИСПЫТАНИЯ»

#### 2.1 Прозрачность

*Выдержка из ГФ РБ 2.2.1, том 1:*

2.2.1. Определение прозрачности и степени мутности жидкостей:

**Визуальный метод.** Для определения прозрачности и степени мутности жидкостей используют одинаковые пробирки из бесцветного, прозрачного и нейтрального стекла с плоским дном, которые имеют внутренний диаметр от 15 мм до 25 мм. Слой испытуемой жидкости толщиной 40 мм сравнивают с 40-миллиметровым слоем свежеприготовленного эталона. Сравнение растворов проводят при рассеянном дневном освещении через 5 минут после приготовления эталона, просматривая объекты вдоль вертикальной оси пробирки на черном фоне.

Прозрачными считаются жидкости, которые по прозрачности не отличаются от воды Р или раствора, который используют для приготовления жидкости, или которые не превышают по интенсивности мутность эталонной суспензии I.

*Выдержка из ЧФС:*

Прозрачность. Раствор S должен быть прозрачным.

*Порядок проведения:*

0,25 г ИО растворяют в воде Р и доводят до объема 5 мл этим же растворителем (раствор S).

Готовят основную опалесцирующую суспензию: 1,5 мл исходной опалесцирующей суспензии (суспензии формазина) доводят водой Р до объема 100,0 мл. Далее готовят эталонную суспензию I (см. таблицы эталонов): 5,0 мл основной опалесцирующей суспензии

смешивают с 95,0 мл воды *P*. Встряхивают перед применением. Проводят испытание на прозрачность раствора *S*, как описано выше.

Наблюдения:

Результат:

## 2.2 Цветность

Выдержка из ГФ РБ 2.2.2, том 1:

### 2.2.2. Определение степени окрашивания жидкостей

Определение степени окрашивания жидкостей в ряду коричневый-желтый-красный проводят визуально путем сравнения с соответствующими эталонами (растворами сравнения) одним из двух методов.

Раствор считается *бесцветным*, если он выдерживает сравнение с водой *P* или растворителем, или окрашен не более интенсивно, чем эталон В(К)<sub>9</sub>. Степень *окрашивания* испытуемого раствора не должна превышать степени окрашивания соответствующего эталона, а цвет испытуемого раствора должен быть максимально приближен к цвету соответствующего эталона.

Метод II. 40-миллиметровый слой испытуемой жидкости сравнивают с 40-миллиметровым слоем воды *P*, растворителя или эталона (см. таблицы эталонов), указанного в частной статье, используя одинаковые пробирки из бесцветного, прозрачного, нейтрального стекла с плоским дном, которые имеют внутренний диаметр от 15 мм до 25 мм. Сравнение окраски проводят при рассеянном дневном освещении, просматривая объекты вдоль *вертикальной* оси пробирок на белом фоне.

Выдержка из ЧФС:

Цветность (метод II). Окраска раствора *S* должна быть не интенсивнее эталона В(К)<sub>7</sub>.

Порядок проведения:

Используя исходные растворы, готовят основной раствор *B* (*brown*, *коричневый*) по следующей схеме: 3,0 мл *желтого раствора* + 3,0 мл *красного раствора* + 2,4 мл *синего раствора* + 1,6 мл раствора *кислоты хлористоводородной 10 г/л*. Далее готовят эталон В(К)<sub>7</sub> по следующей схеме: 2,5 мл основного раствора *B* + 97,5 мл *кислоты хлористоводородной 10 г/л*. Проводят испытание на цветность раствора *S*, как описано выше.

Наблюдения:

Результат:

### 2.3 Кислотность или щелочность.

*Порядок проведения:* 0,10 г ИО растворяют в воде *P* и доводят до объема 5 мл этим же растворителем. Прибавляют 0,05 мл *раствора метилового красного P* и 0,1 мл *0,01 M раствора натрия гидроксида*. Появляется желтое окрашивание. При добавлении не более 0,2 мл *0,01 M раствора кислоты хлористоводородной* должно появиться красное окрашивание.

*Наблюдения:*

*Результат:*

### 3. Контроль качества амитриптилина гидрохлорида по показателю «КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ»

*Выдержка из ЧФС:*

Содержание: не менее 99,0 % и не более 101,0 %.

*Порядок проведения:* 0,250 г ИО растворяют в 15 мл *96 % спирта P* и титруют *0,1 M раствором натрия гидроксида* потенциметрически (*в данной лабораторной работе используется индикатор фенолфталеин*).

1 мл *0,1 M раствора натрия гидроксида* соответствует 31,39 мг амитриптилина гидрохлорида.

*Уравнение реакции:*

*Формулы и расчеты:*

*Заключение:*

*Заключение по амитриптилину гидрохлориду:*

---

### Литература

1. Лекционный материал.
2. *Фармацевтическая химия* : учеб. / под ред. Т. В. Плетеневой. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2017. С. 160–161, 320–329.
3. *Фармацевтическая химия* : учеб. / под ред. Г. В. Раменской. Москва : Бином. Лаборатория знаний, 2021. С. 231–234, 239–240, 411, 527–537.
4. *Государственная фармакопея Республики Беларусь (ГФ РБ II)*. В 2 т. Т. 1 : Общие методы контроля качества лекарственных средств / Министерство здравоохранения Республики Беларусь, Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении; под общ. ред. А. А. Шерякова. 2-е изд. Молодечно : Победа, 2012. 1217 с.

5. *Государственная фармакопея Республики Беларусь: (ГФ РБ II). В 2 т. Т. 2 : Контроль качества субстанций для фармацевтического использования и лекарственного растительного сырья / Министерство здравоохранения Республики Беларусь, Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении; под общ. ред. С. И. Марченко. 2-е изд. Молодечно : Победа, 2016. С. 187–189, 816–817.*

6. *European Pharmacopoeia / European Directorate for the quality of medicines and healthcare. 10-th ed., Supplement 10.0. Vol. 1. Council of Europe, Strasbourg, 2019. P.2232–2234, 2261–2263, 2481–2483, 2670–2672, 2688–2689, 3177–3178, 3278–3279, 3488–3490, 3779–3781, 4020–4021, 4176–4178.*

## Занятие 6

### ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ НАРКОТИЧЕСКИХ АНАЛЬГЕТИКОВ, АГОНИСТОВ И АНТАГОНИСТОВ ОPIOИДНЫХ РЕЦЕПТОРОВ

**Цель занятия:** ознакомить студентов с характеристикой, классификацией, химическим строением, свойствами, связью структуры и действия, химическими основами механизма действия и связывания (воздействия) на мишень, контролем качества и представителями наркотических анальгетиков, агонистов и антагонистов опиоидных рецепторов; сформировать у студентов навыки проведения контроля качества наркотических анальгетиков, агонистов и антагонистов опиоидных рецепторов

**Требования к исходному уровню знаний:** повторить химическое строение алкалоидов морфинового ряда; устройство и принципы работы центральных и периферических опиоидных рецепторов; химические основы неводного титрования, понятие об анальгезии и природе боли.

#### Контрольные вопросы по теме занятия

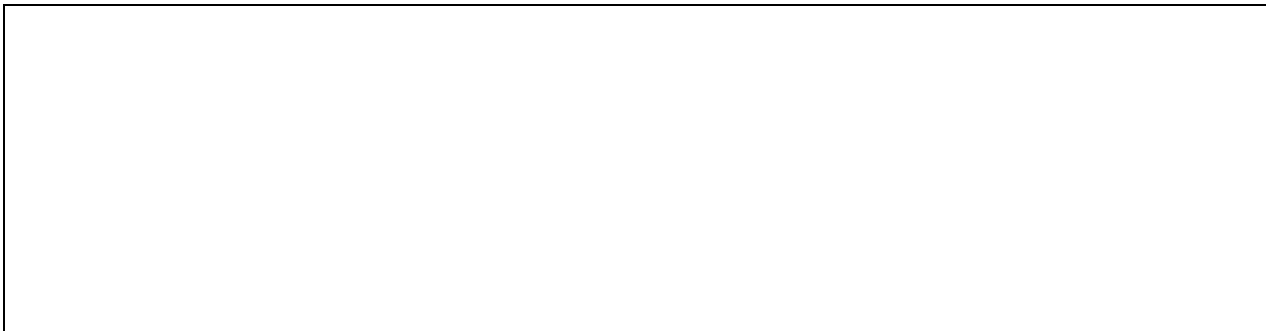
1. Характеристика, классификация, химическое строение, свойства, связь структуры и действия, химические основы механизма действия и связывания (воздействия) на мишень, контроль качества и представители наркотических анальгетиков: морфина гидрохлорид (сульфат), гидроморфона гидрохлорид, оксикодона гидрохлорид, буторфанол тартрат, бупренорфина гидрохлорид, тримеперидина гидрохлорид, фентанил, фентанила цитрат, и его производные (альфентанила гидрохлорид гидрат, суфентанил, суфентанила цитрат), трамадола гидрохлорид, метадола гидрохлорид.

2. Характеристика, классификация, химическое строение, свойства, связь структуры и действия, химические основы механизма действия и связывания (воздействия) на мишень, контроль качества и представители антагонистов опиоидных рецепторов: налоксона гидрохлорид дигидрат и агонистов периферических опиоидных рецепторов: лоперамида гидрохлорид, тримебутина малеат.

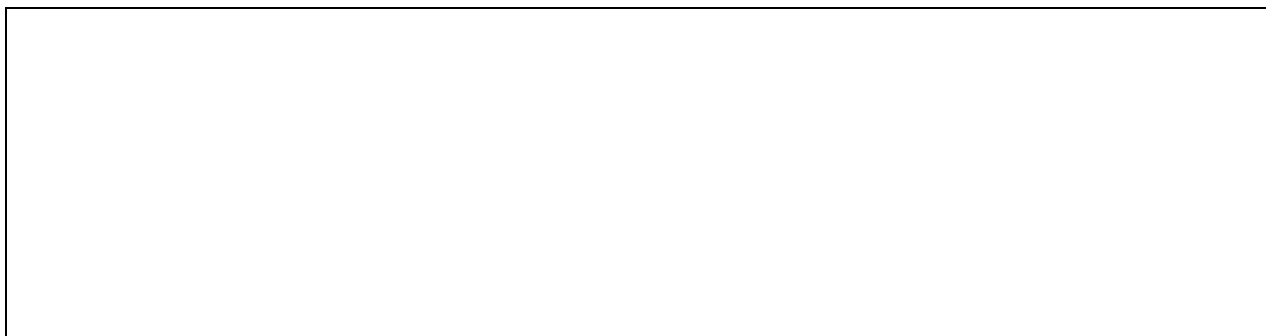
#### Ситуационные задачи

1. Спрогнозируйте анальгетическую активность соединения — производного морфина, если у него у атома азота находится фенилметильный заместитель; в 3 положении — метоксигруппа, в 14 положении — гидроксильная группа, в положениях 7,8 — двойная связь, в 6 положении — альдегидная группа. Нарисуйте формулу этого соединения. Укажите это агонист, частичный агонист или антагонист опиоидных рецепторов.

2. Используя реакцию Дильса-Альдера, предложите схему синтеза соединения с дополнительным пентильным радикалом между 6 и 14 атомами циклической системы морфина.



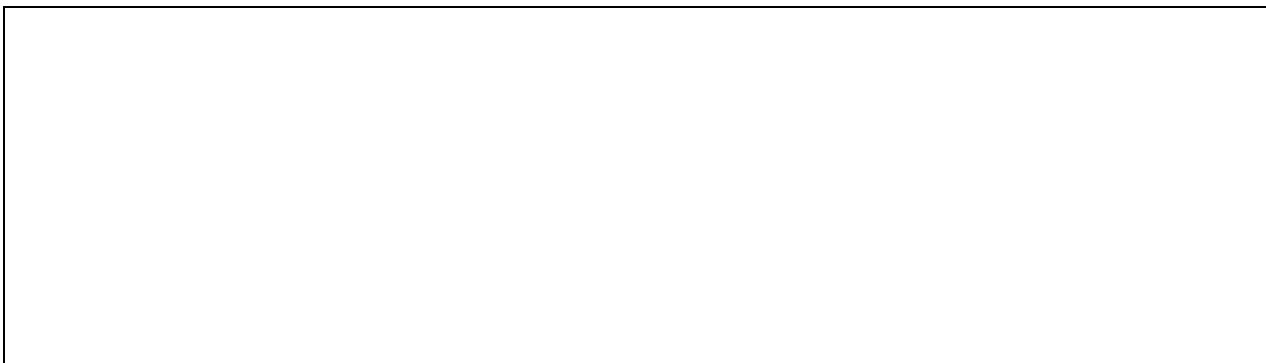
3. Оцените следующие соединения на соответствие правилу Беккета-Кейзи: петидин, декстропроксифен, пентазоцин, альфентанил, бупренорфин. Сделайте выводы о силе и характере взаимодействия этих веществ с опиоидными рецепторами.



4. Сравните анальгетическую активность меперидина, тримеперидина с морфином и поясните отличия в ней с точки зрения пространственного строения морфина и производных 4-фенилпиперидина.



5. Поясните, какие изменения химического строения фентанила привели к его способности оказывать анальгезию, больше чем морфин. Почему данное вещество входит в состав трансдермальных лекарственных форм?



6. Почему трамадол, несмотря на снижение типичных побочных эффектов, характерных для опиоидных анальгетиков, оказывает серьезное влияние на давление? Какую роль в этом случае играет пространственное строение молекулы?

7. Зная фармакокинетические параметры морфина, гидроморфона, фентанила, метадона и трамадола выявите связь липофильности данных молекул с биологической доступностью, связыванием с БПК, продолжительностью действия, метаболизмом и путями выведения данных препаратов. Ответ поясните.

8. Почему лоперамид и тримебутин действуют на периферические опиоидные рецепторы, не вызывая анальгезии?

9. Предложите химические способы идентификации, чтобы отличить морфин от гидроморфона, декстропроксифена и кодеина.



10. У каких из перечисленных веществ (гидроморфон, бупренорфин, фентанил, буторфанол, метадон) будет происходить гипсохромный эффект и bathochromное смещение в спектрах поглощения при добавлении щелочи по сравнению с кислым раствором?

**Алгоритм выполнения лабораторной работы «Контроль качества лоперамида гидрохлорида. Качественные реакции на вещества опиоидной структуры»**

*Цель работы:* сформировать у студентов навыки по оценке подлинности и количественному определению лоперамида гидрохлорида, по выполнению качественных реакций на вещества опиоидной структуры.

**1. Контроль качества лоперамида гидрохлорида по показателю «ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)» по ГФ РБ**

*Абсорбционная спектрофотометрия в УФ-области*

Содержимое капсулы лоперамида гидрохлорида растворяют в 25,0 мл 96% спирта Р, встряхивают, фильтруют через бумажный фильтр. Регистрируют спектр поглощения в области длин волн от 250 до 300 нм. Регистрируют спектр поглощения раствора ФСО лоперамида гидрохлорида. В качестве компенсационного раствора используют 96% спирт Р.

Спектры поглощения испытуемого раствора и раствора ФСО лоперамида гидрохлорида в области длин волн от 250 до 300 нм должны иметь максимумы и минимумы при одних и тех же длинах волн. Максимумы при длинах волн около 253, 259, 265 и 273 нм ( $\pm 2$  нм). Поглощения растворов при каждом максимуме отличаются друг от друга не более чем на 3%.

*Максимумы поглощения ИО:*

*Максимумы поглощения стандарта:*

*Результат:*

**2. Контроль качества лоперамида гидрохлорида по показателю «КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ» по ГФ РБ**

Содержимое 3 капсул лоперамида гидрохлорида растворяют в 25,0 мл 96% спирта Р, фильтруют через бумажный фильтр и титруют 0,01 М раствором натрия гидроксида потенциометрически (в данной лабораторной работе используется индикатор фенолфталеин).

1 мл 0,01 М раствора NaOH соответствует 5,135 мг лоперамида гидрохлорида.

*Уравнение реакции:*

*Формулы и расчеты:*

*Результат:*

*Заключение по лоперамиду гидрохлориду:*

### **3. Качественные реакции на вещества опиоидной структуры**

3.1 Взаимодействие с реактивом Манделина (*кислота серная P + ванадат аммония*). 0,05 г Декстрометорфана помещают в выпарительную чашку. Прибавляют несколько капель реактива Манделина. Появляется фиолетовое окрашивание.

*Уравнение реакции:*

*Аналитический эффект:*

3.2 Взаимодействие с реактивом Эрדмана (*кислота серная P+ кислота азотная P*). 0,05 г декстрометорфана помещают в выпарительную чашку. Прибавляют несколько капель реактива Эрдмана. Появляется **красное** окрашивание.

*Уравнение реакции:*

*Аналитический эффект:*

3.3 Взаимодействие с реактивом Драгендорфа (*раствор калия иодвисмутата P*). На предметном стекле 0,05 г декстрометорфана растворяют в нескольких каплях 0,1 M раствора HCl. Прибавляют по каплям реактив Драгендорфа. Образуется оранжевый или оранжево-красный осадок. Наблюдают под микроскопом образовавшиеся кристаллы характерной формы.

Уравнение реакции:

Аналитический эффект:

### Литература

1. Лекционный материал.
2. *Фармацевтическая химия* : учеб / под ред. Т. В. Плетеневой. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2017. С. 318–319.
3. *Фармацевтическая химия* : учебник / под ред. Г. В. Раменской. Москва : Бином. Лаборатория знаний, 2021. С. 52–53, 504–509, 564–600.
4. *Государственная фармакопея Республики Беларусь (ГФ РБ II)*. В 2 т. Т. 1 : Общие методы контроля качества лекарственных средств / Министерство здравоохранения Республики Беларусь, Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении; под общ. ред. А. А. Шерякова. 2-е изд. Молодечно : Победа, 2012. 1217 с.
5. *Государственная фармакопея Республики Беларусь (ГФ РБ II)*. В 2 т. Т. 2 : Контроль качества субстанций для фармацевтического использования и лекарственного растительного сырья / Министерство здравоохранения Республики Беларусь, Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении; под общ. ред. С. И. Марченко. 2-е изд. Молодечно : Победа, 2016. С. 614–616, 692–696, 983–984.
6. *European Pharmacopeia / European Directorate for the quality of medicines and healthcare*. 10-th edition, Supplement 10.0. Vol. 1. Council of Europe, Strasbourg, 2019. P. 1778–1780, 2019–2020, 2619–2620, 2890–2892, 3219–3220, 3455–3456, 3913–3915, 4099–4100.

### Занятие 7

## **ИТОГОВОЕ ЗАНЯТИЕ «СОЗДАНИЕ, ФАРМАКОКИНЕТИКА И ФАРМАКОДИНАМИКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ; ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ВЛИЯЮЩИХ НА НЕРВНУЮ СИСТЕМУ»**

**Цель занятия:** контроль и корректировка знаний студентов по темам занятий 1–6.

### **Контрольные вопросы по теме занятия**

**Блок 1. Характеристика, классификация и химическое строение изучаемых групп лекарственных средств:**

1. Понятие соединения-лидера и требования, предъявляемые к нему. Основные стратегии поиска соединения-лидера: случайные открытия, изучение природных соединений, исследование биохимических процессов в организме, изучение побочного действия лекарственных средств, «классический» скрининг.

2. Понятие соединения-лидера и требования, предъявляемые к нему. Основные стратегии поиска соединения-лидера: комбинаторный синтез и «тотальный» скрининг, компьютерное моделирование, молекулярный докинг. Современные подходы к поиску соединения лидера.

3. Средства для наркоза: определение, классификация. Требования к «идеальному» ингаляционному анестетику. Классификация и химическое строение средств для ингаляционного наркоза.

4. Классификация и химическое строение средств для неингаляционного наркоза. Связывание с рецепторами, химические особенности действия различных классов.

5. Классификация и химическое строение местных анестетиков. Свойства «идеального» местного анестетика. Химическое строение и продолжительность действия местных анестетиков. Местно-раздражающие средства.

6. Классификация и химическое строение нейролептиков. Типичные и «атипичные» нейролептики: роль химической структуры в связывании с различными типами рецепторов, фармакологических и побочных эффектах.

7. Нейролептики — производные фенотиазина: определение, химическое строение, классификация. Сравнительная характеристика терапевтических и побочных эффектов представителей фенотиазинов и тиоксантенов с позиции химической структуры.

8. Нейролептики — производные бутирофенона и бензамида: химическое строение, представители, фармакологические и побочные эффекты с позиции химической структуры.

9. Нейролептики — производные дибензодиазепина и бензизоксазола: химическое строение, представители, фармакологические и побочные эффекты с позиции химической структуры.

10. Понятие о прокинетиках. Химическое строение, представители, связывание с рецепторами и фармакологическое действие с позиции химической структуры.

11. Классификация и химическое строение анксиолитиков. Взаимодействие с рецепторами с точки зрения химической структуры. Классификация, представители и химическая устойчивость бензодиазепинов.

12. Требования к идеальному снотворному средству. Классификация и химическое строение снотворных средств. Производные 1,4-бензодиазепина. Агонисты бензодиазепиновых рецепторов небензодиазепиновой структуры (*Z*-drugs). Снотворные средства иной структуры.

13. Классификация и химическое строение противосудорожных и противоэпилептических средств. Вальпроаты, 1,4-бензодиазепины, производные иминостильбена, амины и аминокислоты как противосудорожные средства.

14. Классификация и химическое строение противосудорожных и противоэпилептических средств. Барбитураты и гидантоины: классификация, представители, фармакологические и побочные эффекты с точки зрения химической структуры.

15. Классификация и химическое строение противопаркинсонических средств. Леводопа как пролекарство. Устранение побочных эффектов леводопы при помощи химических веществ. Ингибиторы МАО и КОМТ.

16. Классификация противопаркинсонических средств. Вещества, стимулирующие выделение дофамина и угнетающие его обратный захват. Агонисты дофаминовых рецепторов. Антагонисты М-холинорецепторов. Средства, используемые при болезни Альцгеймера и для подавления лактации.

17. Классификация и химическое строение антидепрессантов. Ингибиторы МАО. Селективные ингибиторы ОНЗ серотонина. Антагонисты серотониновых и адренергических рецепторов.

18. Трициклические антидепрессанты: классификация, химическое строение, представители. Производные метоксифенилэтиламина. Агонисты мелатонина. Химические гипотезы возникновения депрессии.

19. Ноотропы и психостимуляторы: классификация, химическое строение, представители. Антиоксиданты и антигипоксанты.

20. Наркотические и ненаркотические анальгетики. Классификация и химическое строение опиоидных анальгетиков. Анальгетики с частично сохраненной структурой морфина. Взаимодействие с рецепторами. Метаболизм опиоидов.

21. Наркотические анальгетики с сохраненной структурой морфина: определение, классификация, химическое строение, представители. Пространственное строение.

22. Морфинаны, 4-фенилпиперидины, 4-анилидопиперидины, арилциклогексаноламины, дифенилпропиламины: классификация, химическое строение, представители. Правило Беккета-Кейзи.

23. Лекарственные средства, взаимодействующие с периферическими опиоидными рецепторами: химическое строение, классификация. Антагонисты и частичные агонисты опиоидных рецепторов.

### **Блок 2. Связь структуры и действия изучаемых групп лекарственных средств:**

1. Оптимизация соединения-лидера: QSAR (количественная корреляция активности с дескрипторами структуры или свойств).

2. Понятие о биоизостеризме. Классификация биоизостеров. Примеры. Стереохимические аспекты действия лекарственных средств.

3. Способы улучшения фармакокинетических и фармацевтических свойств лекарственных средств. Пролекарства: определение, классификация, примеры.

4. Способы улучшения фармакокинетических и фармацевтических свойств лекарственных средств. Двойные и мягкие лекарства: определение, классификация, примеры.

5. Основные фармакокинетические параметры лекарственных средств. Связь основных фармакокинетических параметров со структурой лекарственных средств и их физико-химическими свойствами.

6. Фармакокинетическая кривая. Основные механизмы всасывания лекарственных средств в зависимости от их химической структуры. Химические реакции пресистемного метаболизма и примеры.

7. Метаболизм лекарственных средств. Основные фазы метаболизма лекарственных средств: несинтетическая и синтетическая. Изменение липофильности, фармакологической активности и токсичности лекарственных веществ в процессе метаболизма.

8. Связь структуры и действия средств для ингаляционного наркоза. Фармакокинетические параметры и связывание с рецепторами средств для ингаляционного наркоза.

9. Связь структуры и действия анестетиков сложнэфирного типа. Недостатки кокаина как местного анестетика сложнэфирного типа. Гидролиз кокаина.

10. Связь структуры и действия анестетиков анилидного типа. Уравнение Гендерсона-Хассельбаха и этапы ионизация местных анестетиков при физиологическом значении pH как основа их механизма действия.

11. Связь структуры и действия нейролептиков — производных фенотиазина.

12. Связь структуры и действия нейролептиков — производных бутирофенона и дибензодиазепина. Элементы структуры, необходимые для проявления активности (фармакофор).

13. Связь структуры и действия анксиолитиков (на примере бензодиазепинов). Элементы структуры, необходимые для проявления активности (фармакофор).

14. Связь структуры и действия агонистов бензодиазепиновых рецепторов небензодиазепиновой структуры (Z-drugs).

15. Условия для возникновения фармакологической активности, липофильность (гидрофильность) и ее связь с фармакокинетическими параметрами для барбитуратов. Пролекарства фенобарбитала.

16. Связь структуры и действия трициклических антидепрессантов. Явление биоизостеризма у антидепрессантов.

17. Связь структуры и действия наркотических анальгетиков с сохраненной структурой морфина. Влияние функциональных групп на фармакологическую активность и токсичность. Получение антагонистов и частичных агонистов.

18. Связь структуры и действия наркотических анальгетиков производных 4-анилидопиперидинов. Несоответствие правилу Беккета-Кейзи.

### **Блок 3. Контроль качества изучаемых лекарственных средств:**

1. Особенности, объекты и основные этапы биофармацевтического анализа. Методы разделения и концентрирования, используемые в биофармацевтическом анализе. Применение различных методов для определения лекарственных средств и их метаболитов в биологических объектах.

2. Исследования фармакокинетики лекарственных средств. Понятие о терапевтической, фармацевтической и биологической эквивалентности лекарственных препаратов. Биоэквивалентные исследования воспроизведенных лекарственных препаратов и их основные этапы.

3. Контроль качества средств для ингаляционного наркоза. Идентификация  $\text{Br}^-$  (образование бромфенолового синего) и  $\text{F}^-$  (образование цирконий-ализаринового лака).

4. Контроль качества средств для неингаляционного наркоза на примере кетамина гидрохлорида. Количественное определение кетамина гидрохлорида и тиопентала натрия.

5. Контроль качества местных анестетиков на примере тетракаина гидрохлорида. Реакции на первичные ароматические амины и Витали-Морена. Алкалометрическое определение местных анестетиков.

6. Контроль качества нейролептиков на примере хлорпромазина гидрохлорида. ТСХ (окисление) и алкалометрическое определение производных фенотиазина.

7. Контроль качества нейролептиков на примере галоперидола. Реакция с динитробензолом. Количественное определение галоперидола, клозапина и рисперидона.

8. Контроль качества прокинетики.

9. Контроль качества анксиолитиков на примере хлордиазепоксида. Образование азокрасителя для  $\text{N}_1$ -незамещенных бензодиазепинов. Количественное определение хлордиазепоксида, алпразолама и буспирона гидрохлорида.

10. Контроль качества снотворных средств на примере нитрозепама. Образование азокрасителя для нитрозепама. Реакция на тартраты. Количественное определение нитрозепама, мидазолама, зопиклона и золпидема тартрата.

11. Контроль качества противосудорожных средств на примере фенобарбитала. Общая реакция на барбитураты. Кислотные свойства барбитуратов, таутомерия барбитуровой кислоты. Количественное определение производных барбитуровой кислоты.

12. Контроль качества противосудорожных средств на примере фенитоина. Реакция с солями кобальта. Количественное определение фенитоина и вальпроевой кислоты.

13. Контроль качества противопаркинсонических средств на примере леводопы. Реакция с солями железа и нитробензоилхлоридом. Реакции на бромиды. Количественное определение амантадина гидрохлорида и бромокриптина мезилата.

14. Контроль качества антидепрессантов на примере имипрамина гидрохлорида. Количественное определение трициклических антидепрессантов.

15. Контроль качества антидепрессантов на примере циталопрама гидробромида. Реакции на галогениды. Количественное определение циталопрама гидробромида и флувоксамина малеата.

16. Контроль качества средств с неизменной циклической структурой морфина на примере морфина гидрохлорида. Реакции морфина на алкалоиды (Драгендорфа, Марки и т.п.). Количественное определение солей морфина.

17. Контроль качества наркотических средств без циклической структуры морфина на примере фентанила цитрата. Количественное определение трамадола гидрохлорида, фентанила цитрата, тримеперидина гидрохлорида.

### **Литература**

См. литературу к занятиям 1–6.

группа

итоговая оценка

ФИО студента

ФИО преподавателя

подпись студента

подпись преподавателя

дата

дата

**Бланк для итогового занятия «Создание, фармакокинетика и фармакодинамика лекарственных средств; фармацевтическая химия лекарственных средств, влияющих на нервную систему»**

### **ЗАДАЧА<sup>1</sup>**

Задача № \_\_\_\_\_ (1 б)

Дано:	
Решение (с приведением необходимых формул, расчетов, уравнений реакций и т.п.)	
Ответ	Балл

<sup>1</sup> При себе на занятии иметь калькулятор. Использование мобильных телефонов запрещено.

Вопрос № \_\_\_\_\_ (2 б)

Балл

Blank area for the first question answer.

Вопрос № \_\_\_\_\_ (2 б)

Балл

Blank area for the second question answer.



Вопрос № \_\_\_\_\_ (2 б)

Балл \_\_\_\_\_

--

Карточки (3 б)

Балл \_\_\_\_\_

	<b>МНН</b>	<b>Производным чего является</b>	<b>Мишень, на которую действует (рецептор, фермент и т. п.) и характер этого действия (агонист/антагонист; ингибитор и т. п.)</b>	<b>Фармакологическое действие / заболевание, при котором применяется данное ЛС</b>
1.				
2.				
3.				

4.				
5.				
6.				
7.				
8.				
9.				
10.				
11.				
12.				
13.				
14.				

15.				
16.				
17.				
18.				
19.				
20.				

**Черновик**

## Занятие 8

### ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ПРОСТАГЛАНДИНОВ И ИХ ПРОИЗВОДНЫХ

**Цель занятия:** ознакомить студентов с характеристикой, классификацией, химическим строением, свойствами, связью структуры и действия, химическими основами механизма действия и связывания (воздействия) на мишень, контролем качества и представителями нестероидных противовоспалительных лекарственных средств (НПВС); сформировать у студентов навыки проведения контроля качества нестероидных противовоспалительных лекарственных средств (НПВС).

**Требования к исходному уровню знаний:** повторить механизмы развития боли, каскад арахидоновой кислоты, строение и классификация простагландинов, типы циклооксигеназ (ЦОГ), механизм действия НПВС.

#### Контрольные вопросы по теме занятия

1. Характеристика, классификация, химическое строение, свойства, связь структуры и действия, химические основы механизма действия и связывания (воздействия) на мишень, контроль качества и представители НПВС: ацетилсалициловая кислота, месалазин, диклофенак натрия, ацеклофенак, этодолак, индометацин, кеторолак трометамин, непафенак, ибупрофен, флурбипрофен, кетопрофен, декскетопрофена трометамол, напроксен, нимесулид, оксикамы (пироксикам, мелоксикам, лорноксикам, теноксикам), коксибы (целекоксиб, эторикоксиб) и НПВС местного действия (бензидамина гидрохлорид).

2. Характеристика, классификация, химическое строение, свойства, связь структуры и действия, химические основы механизма действия и связывания (воздействия) на мишень, контроль качества и представители простагландинов и их производных: алпростадил, мизопростол, динопрост, динопроста трометамол, латанопрост, травопрост, тафлупрост.

#### Ситуационные задачи

1. В аптеку обратилась женщина с жалобами на повышенную температуру, сопровождающуюся болью в спине, кашлем, насморком. Посоветуйте ей НПВС для снятия симптомов простуды.

2. В аптеку обратился пожилой посетитель с жалобами на боль в суставах. Диагноз — хронический артрит. Предложите ему лекарственные препараты для наружного и внутреннего применения для реализации длительной терапии. Ответ обоснуйте с точки зрения селективного связывания с ЦОГ выбранных лекарственных препаратов и, соответственно, проявления побочных эффектов.

3. Для снятия хронической воспалительной реакции был рекомендован целекоксиб. Предложите другие препараты с выраженной противовоспалительной активностью и с менее выраженными другими эффектами (анальгезтический, жаропонижающий).

4. В аптеку обратилась женщина с просьбой реализовать обезболивающий лекарственный препарат для снятия боли во время менструации. Предложите НПВС. Что необходимо сказать пациентке о правилах приема предложенного лекарственного препарата?

5. Почему ибупрофен и сулиндак используются в виде рацематов, а для кетопрофена выделяют отдельное лекарственное средство (изомер) — декскетопрофен?

6. Укажите способы сохранения противовоспалительной активности при удалении кислой карбоксильной группы для НПВС. Как при этом изменится взаимодействие с ферментом? Изменится ли характер побочных эффектов?

7. Почему феназон применяется в настоящий момент только местно в виде капель в ухо? Как это связано с его структурой?

8. Предложите лекарственные препараты для приема в низкой дозе, с длительным выведением из организма и быстрым началом действия.

9. Спрогнозируйте, будут ли изменяться спектры поглощения индометацина, ибупрофена, кетопрофена и напроксена при добавлении раствора щелочи.

10. Сопоставьте рКа и возможность алкалиметрического определения (в водной или неводной среде) для индометацина, ибупрофена, кетопрофена, пироксикама и нимесулида. Какую роль в каждом случае играет растворитель?

**Алгоритм выполнения лабораторной работы «Контроль качества ибупрофена по показателю «Испытания». Количественное определение ибупрофена в капсулах»**

*Цель работы:* сформировать у студентов навыки по проведению испытаний ибупрофена и его количественному определению в капсулах.

**1. Контроль качества ибупрофена по показателю «ИСПЫТАНИЯ» (Угол оптического вращения) по ГФ РБ**

Порядок проведения:

0,250 г ИО растворяют в *этаноле Р* и доводят до объема 10,0 мл этим же растворителем. Угол оптического вращения составляет от  $-0,05^\circ$  до  $+0,05^\circ$ .

См. также ГФ РБ 2.2.7 «Оптическое вращение», том 1.

*Полученное значение:*

*Заключение:*

**2. Количественное определение ибупрофена в капсулах**

Порядок проведения:

Измеряют массу содержимого капсулы ибупрофена 400 мг. 0,1000 г содержимого помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, растворяют в 15 мл *96% спирта Р*, взбалтывают в течение 5 мин. Доводят объем раствора *96% спирта Р* до метки и перемешивают. Раствор фильтруют. 2,5 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, доводят объем раствора *0,1 М раствором NaOH* до метки и перемешивают. Проводят определение оптической плотности конечного раствора при длине волны 264 нм и толщине поглощающего слоя 1,00 см. В качестве компенсационного раствора используют раствор, состоящий из 0,5 мл *96% спирта Р* и 9,5 мл *0,1 М раствора NaOH*. Удельный показатель поглощения ибупрофена при 264 нм равен 18. Рассчитывают массу ибупрофена в 1 капсуле. Отклонение в массе не должно превышать  $\pm 15\%$ .

Формулы и расчеты:

Заключение:

### Литература

1. Лекционный материал.
2. *Фармацевтическая химия* : учеб. / под ред. Т. В. Плетеневой. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2017. С. 187, 221–229, 244–247, 255–262.
3. *Фармацевтическая химия* : учеб. / под ред. Г. В. Раменской. Москва : Бином. Лаборатория знаний, 2021. С. 35–36, 366–369, 380–401, 456–463, 467–470.
4. *Государственная фармакопея Республики Беларусь (ГФ РБ II)*. В 2 т. Т. 1 : Общие методы контроля качества лекарственных средств / Министерство здравоохранения Республики Беларусь, Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении; под общ. ред. А. А. Шерякова. 2-е изд. Молодечно : Победа, 2012. 1217 с.
5. *Государственная фармакопея Республики Беларусь (ГФ РБ II)*. В 2 т. Т. 2 : Контроль качества субстанций для фармацевтического использования и лекарственного растительного сырья / Министерство здравоохранения Республики Беларусь, Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении; под общ. ред. С. И. Марченко. 2-е изд. Молодечно : Победа, 2016. С. 233–235, 391–393, 429–432, 449–451, 523–528, 647–649, 703–706, 753–755, 1083–1085.
6. *European Pharmacopoeia / European Directorate for the quality of medicines and healthcare*. — 10-th edition, Supplement 10.0. Vol. 1. Council of Europe, Strasbourg, 2019. P. 1740–1742, 1947–1950, 2431–2432, 2591–2593, 2680–2681, 3204–3207, 3279–3281, 3577–3579, 3939–3940, 3794–3796.

### Занятие 9

## ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ ХОЛИНЕРГИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ И МИОРЕЛАКСАНТОВ

**Цель занятия:** ознакомить студентов с характеристикой, классификацией, химическим строением, свойствами, связью структуры и действия, химическими основами механизма действия и связывания (воздействия) на мишень, контролем качества и представителями холинергических лекарственных средств и миорелаксантов; сформировать у студентов навыки проведения контроля качества холинергических лекарственных средств и миорелаксантов.

**Требования к исходному уровню знаний:** повторить строение вегетативной и соматической нервной системы, холинергических синапсов, обмен ацетилхолина, химическое строение тропановых алкалоидов.

#### Контрольные вопросы по теме занятия

1. Характеристика, классификация, химическое строение, свойства, связь структуры и действия, химические основы механизма действия и связывания (воздействия) на мишень, контроль качества и представители агонистов М-холинорецепторов и ингибиторы ацетилхолинэстеразы: пилокарпина гидрохлорид, неостигмина метилсульфат, пиридостигмина бромид, донепезила гидрохлорид, ипидакрина гидрохлорид моногидрат.
2. Характеристика, классификация, химическое строение, свойства, связь структуры и действия, химические основы механизма действия и связывания (воздействия) на мишень, контроль качества и представители антагонистов М-холинорецепторов: атропина сульфат, ипратропия бромид, тиотропия бромид моногидрат, тропикамид, оксибутина гидрохлорид, отилония бромид, солифенацина сукцинат, дименгидринат.



3. Характеристика, классификация, химическое строение, свойства, связь структуры и действия, химические основы механизма действия и связывания (воздействия) на мишень, контроль качества и представители ганглиоблокаторов и миорелаксантов: гексаметония бензолсульфат, суксаметония хлорид, атракурия безилат, рокурония бромид.

4. Характеристика, классификация, химическое строение, свойства, связь структуры и действия, химические основы механизма действия и связывания (воздействия) на мишень, контроль качества и представители агонистов М,Н-холинорецепторов: холина альфосцерат и миорелаксантов: толперизона гидрохлорид, баклофен, тиоколхикозид моногидрат, мебеверина гидрохлорид, альверина цитрат.

#### Ситуационные задачи

1. В аптеку обратился посетитель с хроническим гастритом, на фоне которого у него периодически возникают боли, обусловленные спазмами желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Предложите ему лекарственный препарат из группы М-холиноблокаторов. Выбор поясните. О каких побочных эффектах следует предупредить данного посетителя?

2. Поясните, почему спектр атропина в УФ области схож с бензолом и не зависит от рН в отличие от тропикамида, спектр которого имеет сдвиг при щелочном рН.

3. Почему при добавлении щелочи к ипратропию бромиду не выпадает осадок в отличие от пилокарпина гидрохлорида и гиосцина гидробромида? В чем могут растворяться осадки указанных веществ?

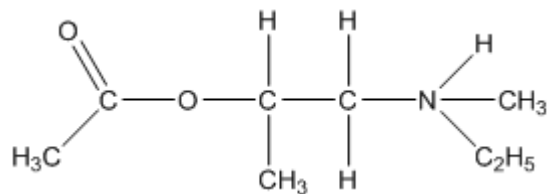
4. Учитывая химическое строение ипратропия и тиотропия бромидов, поясните низкую пероральную доступность данных веществ и неспособность проникать через ГЭБ. Почему тиотропий имеет большую степень связывания с БПК по сравнению с ипратропием?

5. Сравните физостигмин, неостигмин и пиридостигмин по устойчивости в организме, продолжительности действия, возможности перорального приема и проникновению в ЦНС. Ответ поясните, исходя из знания химической структуры. Какие ферменты и в каких органах разрушают эти вещества?

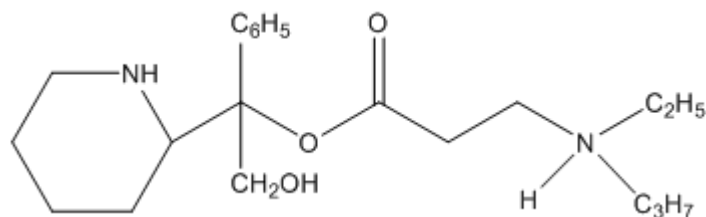
6. Напишите реакцию гидролиза пилокарпина по лактонному кольцу. Поясните, почему продукт данного гидролиза будет неактивен. Совместно, с каким веществом пилокарпина гидрохлорид входит в состав глазных капель и почему?

7. Сравните продолжительность действия миорелаксантов группы аминостероидов (панкурония, пипекурония, векурония). За счет каких элементов структуры происходит увеличение продолжительности действия?

8. Предположите для данного вещества тип рецепторов, на которые оно будет влиять ( $M_{1,2,3}$ - или  $H_{N,M}$ -холинорецепторы (ХР)); характер влияния на них (антагонизм, агонизм). Исходя из знаний связи структуры и действия, укажите, какие группы (заместители), атомы (группы атомов) и т.п. и как влияют на активность в отношении ХР для данного вещества.



9. Предположите для данного вещества тип рецепторов, на которые оно будет влиять ( $M_{1,2,3}$ - или  $H_{N,M}$ -ХР); характер влияния на них (антагонизм, агонизм). Исходя из знаний связи структуры и действия, укажите, какие группы (заместители), атомы (группы атомов) и т.п. и как влияют на активность в отношении ХР для данного вещества.



10. Соотнесите структуры атропина и гоматропина с точки зрения влияния на липофильность ( $\log P$ ). Почему для этих веществ данный показатель практически одинаков, когда для скополамина в два раза меньше?

## Алгоритм выполнения лабораторной работы «Контроль качества пиридостигмина бромид по показателю «Подлинность»

*Цель работы:* сформировать у студентов навыки оценки подлинности пиридостигмина гидробромид.

### 1. Контроль качества Пиридостигмина бромид по показателю «ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)» по ЕФ

#### 1.1 Реакция (а) на бромиды

*Порядок проведения:*

Таблетку пиридостигмина бромид измельчают в ступке. Растворяют в 15 мл воды *P*, фильтруют. 2 мл полученного раствора (раствор А) подкисляют кислотой азотной разведенной *P*, прибавляют 0,4 мл раствора серебра нитрата *P*<sub>1</sub>, перемешивают и отстаивают; образуется светло-желтый творожистый осадок. Осадок отделяют центрифугированием и промывают тремя порциями воды по 1 мл каждая. *Эти операции проводят быстро в защищенном от яркого света месте, при этом допускаются, чтобы жидкость над осадком не была полностью прозрачной.* Полученный осадок суспендируют в 2 мл воды и прибавляют 1,5 мл раствора аммиака *P*; осадок медленно растворяется.

*Уравнения реакций:*

*Аналитический эффект:*

*Результат:*

#### 1.2 Спектрофотометрия в УФ области

К 0,1 мл раствора А прибавляют 4,9 мл воды *P*. Регистрируют спектр поглощения. В качестве компенсационного раствора используют воду. Максимум поглощения должен соответствовать длине волны 270 нм ( $\pm 2$  нм).

*Максимум поглощение:*

*Результат:*

*Заключение по пиридостигмину бромиду:*

---

### Литература

1. Лекционный материал.
2. *Фармацевтическая химия* : учеб. / под ред. Т. В. Плетеневой. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2017. С. 263, 266–269, 302–309.

3. *Фармацевтическая химия* : учеб. / под ред. Г. В. Раменской. Москва : Бином. Лаборатория знаний, 2021. С. 464–467, 485–490.

4. *Государственная фармакопея Республики Беларусь (ГФ РБ II)*. В 2 т. Т. 1 : Общие методы контроля качества лекарственных средств / Министерство здравоохранения Республики Беларусь, Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении; под общ. ред. А. А. Шерякова. 2-е изд. Молодечно : Победа, 2012. 1217 с.

5. *Государственная фармакопея Республики Беларусь (ГФ РБ II)*. В 2 т. Т. 2 : Контроль качества субстанций для фармацевтического использования и лекарственного растительного сырья / Министерство здравоохранения Республики Беларусь, Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении; под общ. ред. С. И. Марченко. 2-е изд. Молодечно : Победа, 2016. С. 91, 231–233, 810–812.

6. *European Pharmacopoeia / European Directorate for the quality of medicines and healthcare*. 10-th ed., Supplement 10.0. Vol. 1. Council of Europe, Strasbourg, 2019. P.1807–1808, 1894–1897, 1921–1922, 2425–2426, 3181–3183, 3343–3344, 3454–3455, 3675–3676, 3740–3742, 3850–3852, 4018–4021, 4051–4052, 4108–4110.

## Занятие 10

### ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ АДРЕНЕРГИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ (АГОНИСТОВ АДРЕНОРЕЦЕПТОРОВ И СИМПАТОМИМЕТИКОВ)

**Цель занятия:** ознакомить студентов с характеристикой, классификацией, химическим строением, свойствами, связью структуры и действия, химическими основами механизма действия и связывания (воздействия) на мишень, контролем качества и представителями агонистов адренорецепторов и симпатомиметиков; сформировать у студентов навыки проведения контроля качества агонистов адренорецепторов и симпатомиметиков.

**Требования к исходному уровню знаний:** повторить строение адренергических синапсов и их принципы работы; обмен норадреналина, строение адренорецепторов; химические основы неводного титрования; понятие о привинизме и бронхолитиках.

#### Контрольные вопросы по теме занятия

Характеристика, классификация, химическое строение, свойства, связь структуры и действия, химические основы механизма действия и связывания (воздействия) на мишень, контроль качества и представители агонистов адренорецепторов и симпатомиметиков: эpineфрина гидротартрат (адреналина гидротартрат), фенилэфрина гидрохлорид, нафазолина нитрат, тетризолина гидрохлорид, ксилометазолина гидрохлорид, оксиметазолина гидрохлорид, клонидина гидрохлорид, тизанидина гидрохлорид, бримонидина тартрат и агонист имидазолиновых рецепторов (моксонидин), метилдопа, допамина гидрохлорид, добутамина гидрохлорид, сальбутамола сульфат, сальметерола ксинафоат, фенотерола гидробромид, формотерола fumarat дигидрат, олодатерола гидрохлорид, мирабегрон, эфедрина гидрохлорид.

#### Ситуационные задачи

1. В аптеку обратился посетитель, работающий в сфере обслуживания, с насморком в результате острого респираторного заболевания. Просит предложить назальные капли с длительным действием. Какие лекарственные препараты можно предложить и почему?

2. Предложите, какие структурные изменения необходимо внести в молекулы  $\beta$ -адреномиметиков для повышения селективности в отношении  $\beta_2$ -адренорецепторов (АР), при этом уменьшив метаболические превращения и увеличив длительность действия?

3. Зная объем распределения мирабегрона, укажите, где данный препарат будет локализоваться? Почему у мирабегрона низкая биодоступность?

4. Поясните, почему добутамин имеет большее сродство к  $\beta_1$ -АР, а фенотерол — к  $\beta_2$ -АР? Для пояснения необходимо привлечь знания связи структуры и действия.

5. Укажите отличия в структуре нафазолина и тетризолина. Почему данные деконгестанты применяются в офтальмологической практике в отличие от ксилометазолина и оксиметазолина? Почему тетризолин применяют только в офтальмологической практике?

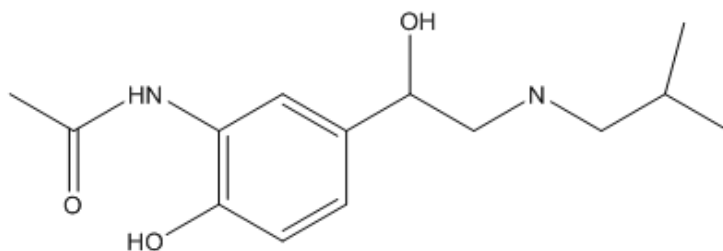
6. Проанализируйте структуры тизанидина и бримонидина с точки зрения возможности взаимодействия с  $\alpha_2$ -АР за счет липофильного, ионного взаимодействия и водородной связи.

7. В аптеку пришел посетитель с просьбой отпустить ему лекарственный препарат для снятия покраснения глаз. Что можно предложить посетителю? О чем его следует предупредить при отпуске такой лекарственной формы?

8. Какую роль играет ипратропия бромид и декспантетол в комбинации с ксилометазолином? Почему данные вещества не комбинируют с оксиметазолином или нафазолином?

9. Как при помощи химических методов можно отличить нафазолина нитрат от ксилометазолина гидрохлорида; фенилэфрина гидрохлорид от эфедрина гидрохлорида? Ответ поясните уравнениями реакций.

10. Предположите для данного вещества тип рецепторов, на которые оно будет влиять ( $\alpha_{1,2}$ -АР или  $\beta_{1,2,3}$ -АР); характер влияния на них (антагонизм, агонизм) и устойчивость к метаболическим превращениям. Исходя из знаний связи структуры и действия, укажите, какие группы (заместители), атомы (группы атомов) и т.п. и как влияют на активность в отношении АР для данного вещества.



**Алгоритм выполнения лабораторной работы «Контроль качества фенилэфрина гидрохлорида; нафазолина гидрохлорида и ксилометазолина гидрохлорида по показателю «Подлинность»**

*Цель работы:* сформировать у студентов навыки оценки подлинности фенилэфрина, нафазолина и ксилометазолина гидрохлоридов, выполнения испытаний и количественного определения фенилэфрина гидрохлорида.

**1.1. Контроль качества фенилэфрина гидрохлорида по показателю «ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)» по ГФ РБ**

*Порядок проведения:*

10 мг ИО растворяют в 1 мл воды Р, прибавляют 0,05 мл раствора 125 г/л меди сульфата Р и 1 мл раствора 200 г/л натрия гидроксида Р. Появляется фиолетовое окрашивание. Прибавляют 1 мл эфира Р и встряхивают. Верхний слой остается бесцветным.

*Уравнение реакции:*

*Аналитический эффект:*

*Результат:*

**1.2. Контроль качества фенилэфрина гидрохлорида по показателю «ИСПЫТАНИЯ» по ГФ РБ (удельное оптическое вращение)**

*Выдержка из ГФ РБ:* От -43 до -47.



*Порядок проведения:*

200 мг ИО растворяют в 10,0 мл *воды Р*. Выставляют на ноль поляриметр с трубкой 1 дм, заполненной водой. Далее проводят измерение угла оптического вращения испытуемого раствора. Расчет удельного оптического вращения ведут по формуле, приведенной в ГФ РБ 2.2.7, том 1.

*Формулы и расчеты:*

*Результат:*

*Заключение по фенилэфрину гидрохлориду:*

### **1.3. Контроль качества раствора для инъекций (РДИ) фенилэфрина гидрохлорида по показателю «КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ»**

*Порядок проведения (1 опыт на группу):*

В мерную колбу вместимостью 25,0 мл вносят 1,00 мл РДИ, доводят 0,5 М раствором серной кислоты до метки и перемешивают. Затем 5,00 мл полученного раствора переносят в мерную колбу вместимостью 25,0 мл, доводят объем раствора 0,5 М раствором серной кислоты до метки, перемешивают и измеряют оптическую плотность в кювете с толщиной слоя в 1 см при длине волны 273 нм относительно 0,5 М раствора серной кислоты.

Массу фенилэфрина гидрохлорида (мг) в 1 мл РДИ вычисляют по формуле:

$$m = \frac{A \cdot 1000 \cdot 25,0 \cdot 25,0}{90 \cdot 1,000 \cdot 5,00 \cdot 100 \cdot 1,00}$$

где А — оптическая плотность конечного раствора; 90 — удельный показатель поглощения фенилэфрина гидрохлорида при длине волны 273 нм.

Масса фенилэфрина гидрохлорида в 1 мл раствора должна составлять 9,5–10,5 мг.

*Расчеты:*

*Заключение:*

### **2. Контроль качества ксилонитазола гидрохлорида по показателю «ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)»**

*Порядок проведения:*

К 1 мл ксилонитазола гидрохлорида прибавляют 2,5 мл 96% спирта, 2 мл 1 М раствора натрия гидроксида и тщательно перемешивают. Аналогично готовят раствор нафазолина гидрохлорида. При просмотре в УФ свете при длине волны 365 нм раствор кси-

лометазолина гидрохлорида не обладает флуоресценцией, а раствор нафазолина гидрохлорида обладает отчетливой синей флуоресценцией.

*Наблюдения:*

### Литература

1. Лекционный материал.
2. *Фармацевтическая химия* : учеб. / под ред. Т. В. Плетеневой. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2017. С. 205–210, 264–265.
3. *Фармацевтическая химия* : учеб. / под ред. Г. В. Раменской. Москва : Бином. Лаборатория знаний, 2021. С. 402–408, 410, 414–420, 464–467.
4. *Государственная фармакопея Республики Беларусь (ГФ РБ II)*. В 2 т. Т. 1 : Общие методы контроля качества лекарственных средств / Министерство здравоохранения Республики Беларусь, Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении; под общ. ред. А. А. Шерякова. 2-е изд. Молодечно : Победа, 2012. 1217 с.
5. *Государственная фармакопея Республики Беларусь: (ГФ РБ II)*. В 2 т. Т. 2 : Контроль качества субстанций для фармацевтического использования и лекарственного растительного сырья / Министерство здравоохранения Республики Беларусь, Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении; под общ. ред. С. И. Марченко. 2-е изд. Молодечно : Победа, 2016. С. 160–161, 407–408, 543–545, 570–572, 689–691, 747–749, 771–773, 881–884, 961–963, 1020–1022, 1173–1175.
6. *European Pharmacopoeia / European Directorate for the quality of medicines and healthcare*. 10-th edition, Supplement 10.0. Vol. 1. Council of Europe, Strasbourg, 2019. P. 1998–1999, 2452–2453, 2618–2621, 2704–2706, 3767–3769, 4053–4055.

### Занятие 11

#### **ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ АДРЕНЕРГИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ (АНТАГОНИСТОВ АДРЕНОРЕЦЕПТОРОВ И СИМПАТОЛИТИКОВ)**

**Цель занятия:** ознакомить студентов с характеристикой, классификацией, химическим строением, свойствами, связью структуры и действия, химическими основами механизма действия и связывания (воздействия) на мишень, контролем качества и представителями антагонистов адренорецепторов и симпатолитиков; сформировать у студентов навыки проведения контроля качества антагонистов адренорецепторов и симпатолитиков.

**Требования к исходному уровню знаний:** повторить строение адренергических снапсов и их принципы работы; обмен норадреналина, строение и функции адренорецепторов; химические основы неводного титрования, понятие липо- и гидрофильности.

#### **Контрольные вопросы по теме занятия**

Характеристика, классификация, химическое строение, свойства, связь структуры и действия, химические основы механизма действия и связывания (воздействия) на мишень, контроль качества и представители антагонистов адренорецепторов и симпатолитиков: празозина гидрохлорид, тамсулозина гидрохлорид, доксазаина мезилат, теразозина гидрохлорид дигидрат, силодозин, производные эргоалкалоидов (дигидроэргокристина мезилат, ницерголин), пропранолола гидрохлорид, соталола гидрохлорид, тимолола малеат, атенолол, метопролола тартрат, бисопролола фумарат, бетаксоллола гидрохлорид, небиволола гидрохлорид, карведилол, резерпин.

### Ситуационные задачи

1. Почему неселективные  $\beta$ -адреноблокаторы проявляют много побочных эффектов? С каким химическим процессом это связано? Опишите основные элементы структуры этих лекарственных препаратов.

2. Как влияют на активность, длительность действия и метаболизм функциональные группы, присоединенные к азоту пиперазина у производных хиназолина? Как изменяются свойства молекул производных хиназолина при раскрытии пиперазинового гетероцикла?

3. Какую роль в молекуле ницерголина играет атом брома и остаток никотиновой кислоты? Какие структурные изменения в ницерголине привели к повышению его селективности в отношении  $\alpha$ -АР в по сравнению с дигидроэргокристином?

4. Сопоставьте липофильность и длительность действия лекарственных препаратов, используемых для лечения аденомы предстательной железы. Почему празозин и силодозин имеют более низкую биодоступность по сравнению с другими лекарственными препаратами этой группы?

5. Среди селективных  $\beta$ -адреноблокаторов выберите липофильные и перечислите.

6. Почему соталол применяется только как антиаритмическое и не используется как антигипертензивное и противоишемическое лекарственное средство? Ответ поясните.

7. Поясните смысл комбинации пилокарпина и тимолола в глазных каплях. Почему данные вещества выгодно сочетать при лечении глаукомы?

8. Поясните возможность применения резерпина при шизофрении и алкогольной зависимости. С какими физико-химическими свойствами молекулы это связано?

9. Почему ницерголин титруют в ацетоне, а тамсулозина гидрохлорид в смеси уксусной кислоты и уксусного ангидрида? Как это связано с основными свойствами веществ?

10. Дайте систематическое название по IUPAC примесей А, В и С пропранолола гидрохлорида.

**Алгоритм выполнения лабораторной работы «Контроль качества атенолола по показателю «Подлинность» и количественное определение тимолола малеата в глазных каплях»**

*Цель работы:* сформировать у студентов навыки оценки подлинности атенолола и количественного определения тимолола малеата в глазных каплях.

**1. Контроль качества фармацевтической субстанции атенолола по показателю «ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)» по ГФ РБ**

**1.1. Температура плавления**

Испытание проводят согласно ГФ РБ 2.2.14, том 1. Температура плавления составляет от 152 °С до 155 °С.

*Значение:*

*Результат:*

**1.2 Тонкослойная хроматография**

Испытание проводят согласно ГФ РБ 2.2.27, том 1.

*Испытуемый раствор.* 10 мг ИО таблеток атенолола растворяют в 1 мл этанола Р, фильтруют.

*Раствор сравнения.* 10 мг ФСО атенолола растворяют в 1 мл этанола Р.

*Пластинка:* ТСХ пластинка со слоем силикагеля F<sub>254</sub> Р.

*Подвижная фаза:* раствор аммиака концентрированного Р<sub>1</sub>-метанол Р (1:99, об/об).

*Высушивание:* на воздухе.

*Проявление:* пластинку просматривают в УФ свете при длине волны 254 нм.

*Результаты:* на хроматограмме испытуемого раствора обнаруживается основное пятно, соответствующее по расположению и размеру основному пятну на хроматограмме раствора сравнения.

*Вид хроматографических пластинок (зарисовать):*

*Заключение (по таблеткам):*

## **2. Контроль качества атенолола по показателю «ИСПЫТАНИЯ»**

*Угол оптического вращения*

Испытание проводят согласно ГФ РБ 2.2.7, том 1.

0,1 г ИО растворяют в воде *P* и доводят до объема 10 мл этим же растворителем.

Угол оптического вращения составляет  $+0,10^\circ$  до  $-0,10^\circ$ .

*Полученное значение:*

*Результат:*

*Заключение по атенололу:*

## **3. Контроль качества глазных капель тимолола малеата по показателю «КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ»**

*Порядок проведения:*

*Приготовление испытуемого раствора.* 3,00 мл лекарственного средства тимолол с концентрацией действующего вещества 5,0 мг/мл доводят до объема 100,0 мл водой. 10,0 мл полученного раствора доводят до объема 100,0 мл водой.

*Приготовление раствора рабочего стандартного образца (PCO) тимолола.* 0,050 г PCO тимолола малеата растворяли в воде и довели до объема 100 мл водой. 2 мл полученного раствора довели до объема 50,0 мл водой.

Измерение оптической плотности испытуемого раствора и PCO тимолола малеата проводят на спектрофотометре при длине волны 294 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм, используя в качестве компенсационного раствора воду.

Содержание тимолола (*X*) в лекарственном средстве в мг/мл вычисляли по формуле:

$$X = \frac{A_1 \cdot m_0 \cdot 2,00 \cdot 100,0 \cdot 100,0 \cdot 0,732 \cdot 1000}{A_0 \cdot 100,0 \cdot 50,0 \cdot V \cdot 10,0},$$

$A_1$  — оптическая плотность испытуемого раствора;  $A_0$  — оптическая плотность раствора PCO тимолола малеата;  $m_0$  — навеска PCO тимолола малеата, в граммах (0,05 г);  $V$  — объем глазных капель, взятый для количественного определения, мл; 0,732 — коэффициент пересчета тимолола малеата на тимолол; 10,0; 100,0; 100,0 — разведение для приготовления испытуемого раствора, мл; 2,00; 50,0; 100,0 — разведение для приготовления раствора PCO, мл; 1000 — коэффициент пересчета г в мг.

Концентрация должна быть от 4,75 до 5,25 мг/мл.

Расчеты:

Заключение:

### Литература

1. Лекционный материал.
2. *Фармацевтическая химия* : учеб. / под ред. Г. В. Раменской. Москва : Бином. Лаборатория знаний, 2021. С. 402–405, 410–411, 420–421, 467–472.
3. *Государственная фармакопея Республики Беларусь (ГФ РБ II)*. В 2 т. Т. 1 : Общие методы контроля качества лекарственных средств / Министерство здравоохранения Республики Беларусь, Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении; под общ. ред. А. А. Шерякова. 2-е изд. Молодечно : Победа, 2012. 1217 с.
4. *Государственная фармакопея Республики Беларусь : (ГФ РБ II)*. В 2 т. Т. 2 : Контроль качества субстанций для фармацевтического использования и лекарственного растительного сырья / Министерство здравоохранения Республики Беларусь, Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении; под общ. ред. С. И. Марченко. 2-е изд. Молодечно : Победа, 2016. С. 226–228, 263–265, 272–275, 516–518, 674–676, 847–848, 965–968.
5. *European Pharmacopoeia / European Directorate for the quality of medicines and healthcare*. 10-th ed., Supplement 10.0. Vol. 1. Council of Europe, Strasbourg, 2019. P. 2468–2470, 3622–3624, 3715–3716, 3869–3870, 3963–3964, 3976–3978.

### Занятие 12

## ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ АНТАГОНИСТОВ H<sub>1</sub>-ГИСТАМИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ, СТАБИЛИЗАТОРОВ МЕМБРАН ТУЧНЫХ КЛЕТОК И АНТАГОНИСТОВ ЛЕЙКОТРИЕНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ

**Цель занятия:** ознакомить студентов с характеристикой, классификацией, химическим строением, свойствами, связью структуры и действия, химическими основами механизма действия и связывания (воздействия) на мишень, контролем качества и представителями антагонистов H<sub>1</sub>-гистаминовых рецепторов, стабилизаторов мембран тучных клеток и антагонистов лейкотриеновых рецепторов; сформировать у студентов навыки проведения контроля качества антагонистов H<sub>1</sub>-гистаминовых рецепторов, стабилизаторов мембран тучных клеток и антагонистов лейкотриеновых рецепторов.

**Требования к исходному уровню знаний:** повторить строение, таутомерию и обмен гистамина, характеристику гистаминовых рецепторов; строение основных гетероциклов; механизмы развития аллергических реакций.

### Контрольные вопросы по теме занятия

Характеристика, классификация, химическое строение, свойства, связь структуры и действия, химические основы механизма действия и связывания (воздействия) на мишень, контроль качества и представители стабилизаторов мембран тучных клеток: натрия кромогликат; антагонистов H<sub>1</sub>-рецепторов: дифенгидрамина гидрохлорид, клемастина фумарат, хлоропирамина гидрохлорид, мебгидролин, прометазина гидрохлорид, цетиризина дигидрохлорид, левоцетиризина дигидрохлорид, фенирамина малеат, хлорфенамина малеат, кетотифена гидрофумарат, лоратадин, дезлоратадин, олапатадина гидрохлорид, эбастин, азеластина гидрохлорид, биластин, диметиндена малеат, хифенадина гидрохлорид, сехифена-

дина гидрохлорид; агонистов  $H_1$ - и антагонистов  $H_3$ -гистаминовых рецепторов: бетагистина дигидрохлорид, бетагистина мезилат; гистаминомиметиков: гистамина дигидрохлорид и антагонистов лейкотриеновых рецепторов: монтелукаст натрия.

### Ситуационные задачи

1. Зная коэффициенты распределения в системе октанол-вода и константу кислотности лоратадина и его активного метаболита — дезлоратадина (применяемого как самостоятельное лекарственное средство) спрогнозируйте проникновение через ГЭБ и рассчитайте процент ионизированных форм при физиологическом значении pH.

2. Зная значение объема распределения для левоцетиризина, спрогнозируйте его распределение в организме.

3. Какой антигистаминный лекарственный препарат используется часто в наружных лекарственных формах и почему? С какой физико-химической характеристикой это связано?

4. Какие антигистаминные лекарственные препараты отдельно не применяются, а только в составе комбинированных лекарственных средств? Какие это лекарственные средства? Какую роль играют в них эти лекарственные препараты? И почему не используются в виде монопрепаратов?



5. В аптеку обратился посетитель с жалобой, что после употребления в пищу апельсина на коже появились высыпания, на слизистой оболочке полости рта видны покраснения. Какой лекарственный препарат ему можно предложить? Какое должно быть время наступления эффекта такого лекарственного препарата? Ответ поясните.

6. К провизору-рецептару обратился посетитель, который работает водителем автобуса. У посетителя хроническая аллергия с периодическими высыпаниями на коже, покраснением и отеком слизистых оболочек. Какие лекарственные препараты можно ему предложить и почему? Какие физико-химические свойства влияют на их длительность действия и на центральную нервную систему? Ответ поясните.

### Алгоритм выполнения лабораторной работы «Контроль качества дифенгидрамина гидрохлорида»

*Цель работы:* сформировать у студентов навыки оценки качества дифенгидрамина гидрохлорида.

#### 1.1. Контроль качества дифенгидрамина гидрохлорида по показателю «ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)» по ГФ РБ

*Выдержка из ГФ РБ:*

Белый или почти белый кристаллический порошок. Очень легко растворим в воде, легко растворим в 96% спирте.

*Порядок проведения:*

1. Проверяют растворимость в воде *P*. 100 мг тонко измельченного ИО помещают в пробирку с пробкой, прибавляют 0,1 мл растворителя и проводят процесс растворения (*энергично встряхивают в течение 1 мин и выдерживают при температуре (25,0±0,5) °С в течение 15 мин. Если ИО не полностью растворился, повторяют встряхивание в течение 1 мин и выдерживают при температуре (25,0±0,5) °С в течение 15 мин*). Если ИО полностью растворился он считается **очень легко растворимым**.

2. Если ИО растворился не полностью, прибавляют 0,9 мл растворителя и проводят процесс растворения. Если ИО полностью растворился он считается **легко растворимым**.

3. Если ИО растворился не полностью, прибавляют 2,0 мл растворителя и проводят процесс растворения. Если ИО полностью растворился, он считается **растворимым**.

4. Если ИО растворился не полностью, прибавляют 7,0 мл растворителя и проводят процесс растворения. Если ИО полностью растворился, он считается **умеренно растворимым**.

5. Если ИО растворился не полностью, 10 мг тонко измельченного ИО помещают в пробирку с пробкой, прибавляют 10,0 мл растворителя и проводят процесс растворения. Если ИО полностью растворился, он считается **мало растворимым**.

6. Если ИО растворился не полностью, 1 мг тонко измельченного ИО помещают в пробирку с пробкой, прибавляют 10,0 мл растворителя и проводят процесс растворения. Если ИО полностью растворился, он считается **очень мало растворимым**.

*Результаты:*

*Результат:*

## **1.2. Контроль качества дифенгидрамина гидрохлорида по показателю «ИСПЫТАНИЯ» по ГФ РБ**

### **1.2.1. Прозрачность**

*Выдержка из ГФ РБ 2.2.1, том 1:*

2.2.1. Определение прозрачности и степени мутности жидкостей:

**Визуальный метод.** Для определения прозрачности и степени мутности жидкостей используют одинаковые пробирки из бесцветного, прозрачного и нейтрального стекла с плоским дном, которые имеют внутренний диаметр от 15 мм до 25 мм. Слой испытуемой жидкости толщиной 40 мм сравнивают с 40-миллиметровым слоем свежеприготовленного эталона. Сравнение растворов проводят при рассеянном дневном освещении через 5 минут после приготовления эталона, просматривая объекты вдоль **вертикальной** оси пробирки на черном фоне.

Прозрачными считаются жидкости, которые по прозрачности не отличаются от *воды Р* или раствора, который используют для приготовления жидкости, или которые не превышают по интенсивности мутность эталонной суспензии I.

*Выдержка из ГФ РБ ЧФС*

**Прозрачность.** Раствор *S* и пятикратно разведенный раствор *S* должен быть прозрачным.

*Порядок проведения:*

0,25 г ИО растворяют в *воде Р* и доводят до объема 5 мл этим же растворителем (раствор *S*).

Готовят основную опалесцирующую суспензию: 1,5 мл *исходной опалесцирующей суспензии* (суспензии формазина) доводят *водой Р* до объема 100,0 мл. Далее готовят *эталонную суспензию I* (см. таблицы эталонов): 5,0 мл *основной опалесцирующей суспензии* смешивают с 95,0 мл *воды Р*. Встряхивают перед применением. Проводят испытание на прозрачность *раствора S*, как описано выше.

*Результаты:*

*Результат:*

### 1.2.2 Цветность

#### Выдержка из ГФ РБ 2.2.2, том 1:

##### 2.2.2. Определение степени окрашивания жидкостей

Определение степени окрашивания жидкостей в ряду коричневый-желтый-красный проводят визуально путем сравнения с соответствующими эталонами (растворами сравнения) одним из двух методов.

Раствор считается *бесцветным*, если он выдерживает сравнение с *водой Р* или растворителем, или окрашен не более интенсивно, чем эталон В(К)<sub>9</sub>. Степень *окрашивания* испытуемого раствора не должна превышать степени окрашивания соответствующего эталона, а цвет испытуемого раствора должен быть максимально приближен к цвету соответствующего эталона.

Метод II. 40-миллиметровый слой испытуемой жидкости сравнивают с 40-миллиметровым слоем *воды Р*, растворителя или эталона (*см. таблицы эталонов*), указанного в частной статье, используя одинаковые пробирки из бесцветного, прозрачного, нейтрального стекла с плоским дном, которые имеют внутренний диаметр от 15 мм до 25 мм. Сравнение окраски проводят при рассеянном дневном освещении, просматривая объекты вдоль *вертикальной* оси пробирок на белом фоне.

#### Выдержка из ЧФС ГФ РБ:

Цветность (*метод II*). Окраска *раствора S* должна быть не интенсивнее эталона ВУ(КЖ)<sub>6</sub>.

#### Порядок проведения:

Используя исходные растворы, готовят *основной раствор ВУ* по следующей схеме: 2,4 мл *желтого раствора* + 1,0 мл *красного раствора* + 0,4 мл *синего раствора* + 6,2 мл *раствора кислоты хлористоводородной 10 г/л*. Далее готовят эталон ВУ(КЖ)<sub>6</sub> по следующей схеме: 1 мл *основного раствора ВУ* + 19,0 мл *кислоты хлористоводородной 10 г/л*. Проводят испытание на цветность *раствора S*, как описано выше.

*Результаты:*

*Результат:*

### 1.3. Контроль качества дифенгидрамина гидрохлорида по показателю «КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ» по ГФ РБ

0,125 г ИО растворяют в 25 мл 96% *спирта Р* и *титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида* потенциометрически (*в данной лабораторной работе используется фенолфталеин*).

1 мл *0,1 М раствора натрия гидроксида* соответствует 29,18 мг дифенгидрамина гидрохлорида.

Содержание: не менее 99,0% и не более 101,0%.

Уравнение реакции:

Формулы и расчеты:

Результат:

Заключение по дифенгидрамину гидрохлориду:

### Литература

1. Лекционный материал.
2. *Фармацевтическая химия* : учеб. / под ред. Т. В. Плетеневой. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2017. С. 190–192.
1. *Фармацевтическая химия* : учеб. / под ред. Г. В. Раменской. Москва : Бином. Лаборатория знаний, 2021. С. 553–558.
3. *Государственная фармакопея Республики Беларусь (ГФ РБ II)*. В 2 т. Т. 1 : Общие методы контроля качества лекарственных средств / Министерство здравоохранения Республики Беларусь, Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении; под общ. ред. А. А. Шерякова. 2-е изд. Молодечно : Победа, 2012. 1217 с.
4. *Государственная фармакопея Республики Беларусь (ГФ РБ II)*. В 2 т. Т. 2: Контроль качества субстанций для фармацевтического использования и лекарственного растительного сырья / Министерство здравоохранения Республики Беларусь, Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении; под общ. ред. С. И. Марченко. 2-е изд. Молодечно : Победа, 2016. С. 260–263, 398–399, 528–529, 618–621, 841–843, 1022–1023, 1076–1077, 1091–1093.
5. *European Pharmacopeia / European Directorate for the quality of medicines and healthcare*. — 10-th ed., Supplement 10.0. Vol. 1. Council of Europe, Strasbourg, 2019. P. 1902–1904, 2244–2246, 2360–2361, 2429–2431, 2489–2490, 2825–2826, 3813–3814, 3295–3298.

### Занятие 13

#### ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ АНТАГОНИСТОВ H<sub>2</sub>-ГИСТАМИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ, ИНГИБИТОРОВ ПРОТОННОЙ ПОМПЫ И СЕРОТОНИНЕРГИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

**Цель занятия:** ознакомить студентов с характеристикой, классификацией, химическим строением, свойствами, связью структуры и действия, химическими основами механизма действия и связывания (воздействия) на мишень, контролем качества и представителями антагонистов H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов, ингибиторов протонной помпы и серотонинергических лекарственных средств; сформировать у студентов навыки проведения контроля качества антагонистов H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов, ингибиторов протонной помпы и серотонинергических лекарственных средств.

**Требования к исходному уровню знаний:** повторить структуру, принципы работы и локализацию серотониновых синапсов; основы химии эргоалкалоидов; обмен серотонина; реакцию Ван-Урка, принцип работы протонной помпы.

#### Контрольные вопросы по теме занятия

1. Характеристика, классификация, химическое строение, свойства, связь структуры и действия, химические основы механизма действия и связывания (воздействия) на мишень,

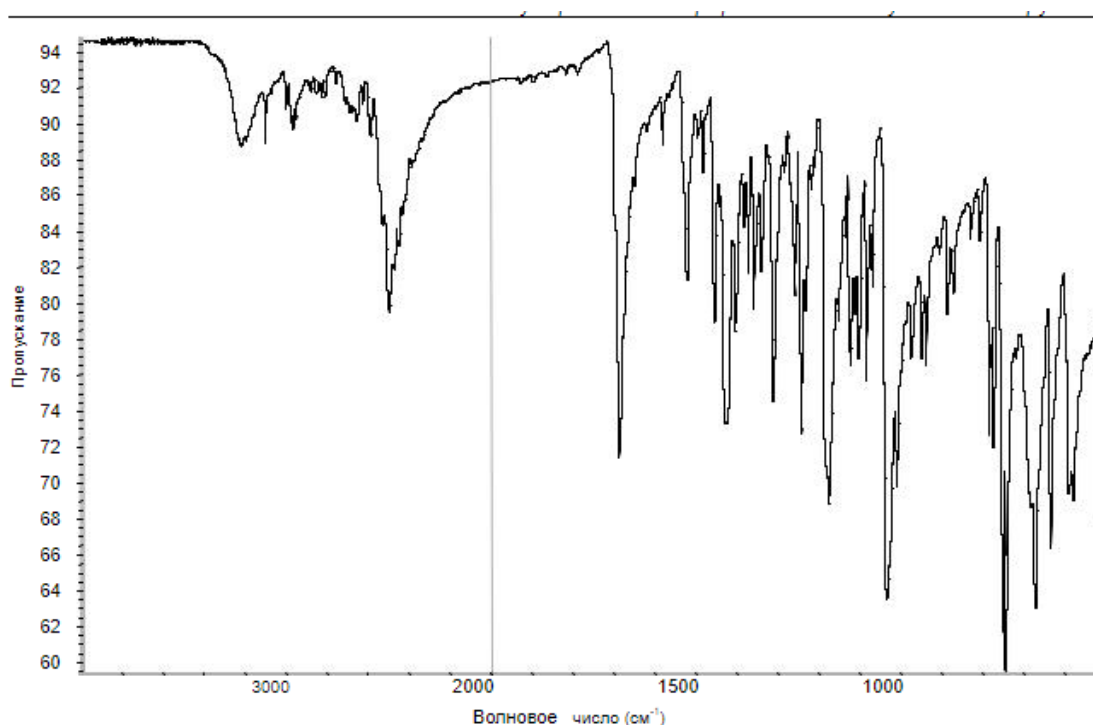
контроль качества и представители антагонистов  $H_2$ -гистаминовых рецепторов: ранитидина гидрохлорид, фамотидин и ингибиторов протонной помпы: омепразол магния, эзомепразол магния дигидрат и тригидрат, лансопразол, пантопразол натрия сесквигидрат, рабепразол натрия.

2. Характеристика, классификация, химическое строение, свойства, связь структуры и действия, химические основы механизма действия и связывания (воздействия) на мишень, контроль качества и представители триптанов (суматриптана сукцинат, золмитриптан, ризатриптана бензоат и др.), сетронов (однансетрона гидрохлорид дигидрат, трописетрона гидрохлорид, гранисетрона гидрохлорид и др.), алкалоидов спорыньи и их производных (метилэргометрина малеат, эрготамина тартрат).

### Ситуационные задачи

1. Выполнили контроль качества субстанции трописетрона гидрохлорида. По итогам проведения получили следующие результаты. *Описание*: белый порошок, легко растворимый в воде, умеренно растворим в 96% спирте, очень мало растворим в метилхлориде.

Спектр в ИК области представлен на рисунке:



Выделите полосы поглощения в *ИК спектре поглощения*, характерные для функциональных групп трописетрона (сложный эфир, третичный амин, индольный азот и др.).

*Оптическая плотность* при проведении спектрофотометрии при 228 нм составила 0,348, при 283 нм — 0,298.

При выполнении *реакции на хлориды* образовался белый творожистый осадок, растворимый в растворе аммиака (напишите уравнение протекающих реакций).

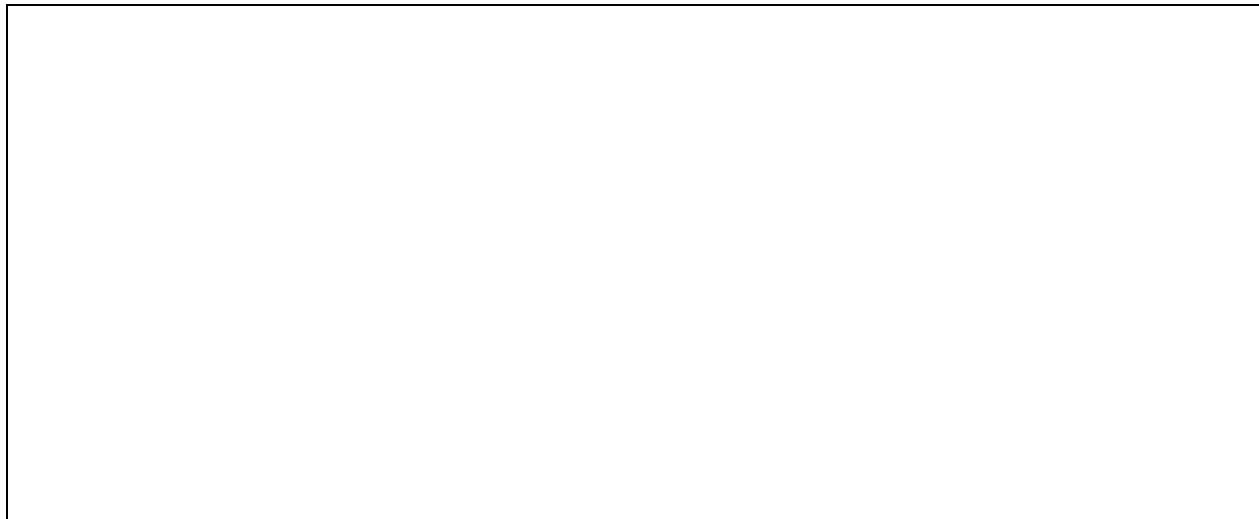
При проведении *ВЭЖХ* определено содержание примесей: тропин — 0,1 %; 1Н-индол-3-карбоновая кислота — 0,03 %; неспецифические примеси — 0,01 %; N,N-диметилаланин — 15 ppm. Необходимо рассчитать сумму примесей.

*Потеря в массе при высушивании*: использовали навеску массой 1,001 г. Масса бюкса — 10,231 г. После высушивания масса бюкса с навеской — 11,199 г.

*Сульфатная зола*: масса навески 1,005 г. Масса тигля — 12,225 г. Масса тигля с золой — 12,226 г.

Для *титрования* 0,250 г ИО субстанции пошло 7,56 мл 0,1 М раствора кислоты хлорной. Напишите уравнение протекающей реакции.

Проведя необходимые расчеты, дайте заключение о соответствии анализируемой субстанции требованиям ЧФС ГФ РБ по проведенным испытаниям.



2. Провели контроль качества субстанции ондансетрона гидрохлорида дигидрата на соответствие требованиям ЧФС ГФ РБ. Получили следующие результаты. *Описание*: белый порошок, умеренно растворимый в воде и в 96% спирте, растворим в метаноле, мало растворим в метиленхлориде.

*Вода*: масса пустого бюкса — 5,675 г; масса бюкса с образцом субстанции — 5,876 г. Масса бюкса после высушивания — 5,853 г.

*Сульфатная зола*: масса пустого тигля — 2,001 г; масса тигля с образцом субстанции — 3,002 г; масса тигля после прокаливании — 2,003 г.

При проведении *количественного определения* методом ВЭЖХ использовали навеску субстанции массой 90,0 мг, которую растворили в подвижной фазе и довели до 100,0 мл ей же. 10,0 мл полученного раствора довели до 100,0 мл подвижной фазой. Раствор сравнения ФСО ондансетрона гидрохлорида дигидрата: 90,0 мг растворили в подвижной фазе и довели до объема 100,0 мл подвижной фазой. 10,0 мл полученного раствора довели подвижной фазой до 100,0 мл. Площадь основного пика на хроматограмме испытуемого раствора 15 010; на хроматограмме раствора сравнения — 14 890.

Проведя необходимые расчеты, дайте заключение о соответствии анализируемой субстанции требованиям ЧФС ГФ РБ по проведенным испытаниям.



3. В молекуле роксатидина ацетата выделите фармакофорные группы и выделите кислотные и основные центры. В молекулах H<sub>2</sub>-гистаминовых блокаторов выделите биоизостеричные структуры (циметидин, ранитидин, фамоцидин, низатидин, роксатидин).

4. Зная значения констант  $pK_{вн+}$ , заместители в пиридиновом и бензимидазолном кольцах и период полувыведения для ингибиторов протонной помпы (омепразол, лансопризол, рабепразол, пантопризол), сопоставьте скорость наступления эффекта, связанную с превращениями в сульфенамиды этих веществ, с данными характеристиками. Ответ поясните.

5. Для веществ из предыдущей задачи сопоставьте основность и липофильность с биодоступностью. Почему самая высокая биодоступность в этом ряду наблюдается у лансопризола? Каким образом повышают биодоступность ингибиторов протонной помпы?

## Алгоритм выполнения лабораторной работы «Контроль качества ондансетрона гидрохлорида по показателю «Подлинность» и количественное определение омепразола в капсулах»

*Цель работы:* сформировать у студентов навыки оценки подлинности ондансетрона гидрохлорида и количественного определения омепразола в капсулах.

### 1. Контроль качества ондансетрона гидрохлорида по показателю «ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)» по нормативному документу по качеству производителя (НД)

*Порядок проведения:*

Таблетку ондансетрона гидрохлорида взвешивают (массу записывают), измельчают в ступке. Одну четверть от массы таблетки измельченного порошка помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, прибавляют 15 мл 96 % спирта и встряхивают 30 мин с помощью шейкера с частотой 320 об/мин. Доводят объем раствора 96 % спиртом Р до метки и фильтруют. Средняя масса таблетки составляет 0,126 г.

5 мл фильтрата помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл и доводят объем раствора 96 % спиртом Р до метки.

Спектр поглощения испытуемого раствора в области длин волн от 220 до 350 нм должен иметь максимумы при  $246 \pm 2$  нм,  $265 \pm 2$  нм,  $303 \pm 2$  нм и минимумы при  $231 \pm 2$  нм,  $255 \pm 2$  нм и  $278 \pm 2$  нм. В качестве компенсационного раствора используют 96% спирт Р.

*Примечание:* оставшиеся три четверти измельченной таблетки помещают в пенициллиновый флакон и оставляют для следующей группы!

*Максимумы:*

*Минимумы:*

*Заключение:*

### 2. Количественное определение омепразола в капсулах

Взвешивают содержимое капсулы. Помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в 20 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида, доводят объем этим же растворителем до метки и перемешивают. Раствор фильтруют, первые 10–15 мл фильтрата отбрасывают (раствор А). 5,00 мл раствора А помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора до метки 0,1 М раствором натрия гидроксида и перемешивают (раствор В). Измеряют оптическую плотность раствора В на спектрофотометре при длине волны 305 нм. В качестве компенсационного раствора используют 0,1 М раствор натрия гидроксида.

Удельный показатель поглощения (УПП) омепразола равен 452. Рассчитывают массу (дозировку) омепразола в одной капсуле. Отклонение в дозировке должны составлять  $\pm 15$  % от заявленной на упаковке.

*Формулы и расчеты:*

*Заключение:*



### 3. Статистическая обработка результатов

Проводят статистическую обработку полученных результатов, учитывая данные всех групп на курсе.

*Статистическая обработка результатов химического эксперимента включает: проверку однородности выборки (при необходимости исключение выпадающих значений) и представление результата в виде среднего значения и полуширины его доверительного интервала (представив все необходимые расчеты).*

*К метрологическим характеристикам при проведении статистической обработки относят: число степеней свободы, среднее значение, дисперсию, стандартное отклонение, стандартное отклонение выборочного среднего, относительное стандартное отклонение результатов анализа, границы доверительного интервала (доверительная вероятность 95 %), значение *t*-критерия Стьюдента, полуширина доверительного интервала, неопределенность среднего результата.*



#### Литература

1. Лекционный материал.
2. *Фармацевтическая химия* : учеб. / под ред. Г. В. Раменской. Москва : Бином. Лаборатория знаний, 2021. С. 467–472.
3. *Государственная фармакопея Республики Беларусь (ГФ РБ II)*. В 2 т. Т. 1 : Общие методы контроля качества лекарственных средств / Министерство здравоохранения Республики Беларусь, Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении; под общ. ред. А. А. Шерякова. 2-е изд. Молодечно : Победа, 2012. 1217 с.
4. *Государственная фармакопея Республики Беларусь: (ГФ РБ II)*. В 2 т. Т. 2: Контроль качества субстанций для фармацевтического использования и лекарственного растительного сырья / Министерство здравоохранения Республики Беларусь, Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении; под общ. ред. С. И. Марченко. 2-е изд. Молодечно : Победа, 2016. С. 589–591, 780–782, 855–857, 1005–1007, 1011–1013.
5. *European Pharmacopoeia / European Directorate for the quality of medicines and healthcare*. 10-th edition, Supplement 10.0. Vol. 1. Council of Europe, Strasbourg, 2019. P.2521–2522, 2551–2553, 3236–3237, 3425–3427, 3478–3480, 3695–3696, 3946–3948, 4251–4252, 3739–3740, 2787–2788.

## Занятие 14

# ИТОГОВОЕ ЗАНЯТИЕ ПО ТЕМАМ «ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ВЛИЯЮЩИХ НА СПЕЦИФИЧЕСКИЕ РЕЦЕПТОРЫ, НПВС, ПРОСТАГЛАНДИНОВ, ИНГИБИТОРОВ ПРОТОННОЙ ПОМПЫ»

**Цель занятия:** контроль и корректировка знаний студентов по темам занятий 8–13.

### Контрольные вопросы по теме занятия

#### Блок 1. Характеристика, классификация и химическое строение изучаемых групп лекарственных средств

1. Классификации и химическое строение НПВС. Салицилаты: химическое строение, представители, химический механизм действия. Фенаматы.

2. Производные уксусной кислоты — НПВС: классификация, химическое строение, представители, особенности действия с позиции химической структуры. Эффект «скручивания».

3. Производные пропионовой кислоты — НПВС: классификация, химическое строение, представители, особенности действия с позиции химической структуры.

4. Енолокислоты — НПВС: классификация, химическое строение, представители, особенности действия с позиции химической структуры. Таутомерия оксикамов.

5. Сульфонанилиды и «коксибы» — НПВС: классификация, химическое строение, представители, особенности действия с позиции химической структуры.

6. Простагландины: определение, классификация, химическое строение, представители как лекарственные средства.

7. Классификация холинергических средств. Ацетилхолин как М-холиномиметик. М-холиномиметики: классификация, химическое строение, представители, особенности действия с точки зрения химической структуры. Эпимеризация пилокарпина. Агонисты М,Н-холинорецепторов.

8. Ингибиторы ацетилхолинэстеразы: классификация, химическое строение, представители, особенности действия с точки зрения химической структуры. Химическое объяснение ингибирования фермента. Обратимые и необратимые ингибиторы. Старение фермента и устойчивость ацилированных и прочих ферментов. Антидоты. Средства, не являющиеся субстратом АХЭ, но имеющие к ней высокое сродство.

9. М-холиноблокаторы: классификация, химическое строение, представители, особенности действия с точки зрения химической структуры. Производные тропана. Особенности пространственного строения тропановых алкалоидов.

10. М-холиноблокаторы: классификация, химическое строение, представители, особенности действия с точки зрения химической структуры. Модификация тропановых алкалоидов по ацильному остатку и остатку тропана. Синтетические М-холиноблокаторы.

11. Ганглиоблокаторы и миорелаксанты: классификация, химическое строение, представители, особенности действия с точки зрения химической структуры. Элиминация Хоффмана.

12. Миорелаксанты центрального и периферического действия: классификация, химическое строение, представители, особенности действия с точки зрения химической структуры. Мишени действия.

13. Адренергические средства и их классификация. Неселективные  $\alpha$ - и  $\beta$ -адреномиметики: классификация, химическое строение, представители, особенности действия с точки зрения химической структуры. Получение производных, являющихся ложными нейромедиаторами.

14. Адренергические средства и их классификация.  $\alpha$ -Адреномиметики: классификация, химическое строение, представители, особенности действия с точки зрения химической структуры. Модификация структуры клонидина.

15. Адренергические средства и их классификация.  $\beta$ -Адреномиметики: классификация, химическое строение, представители, особенности действия с точки зрения химической структуры. Влияние на высвобождение норадреналина. Метаболическая защита  $\beta_2$ -адреномиметиков.

16. Адренергические средства и их классификация.  $\alpha$ -Адреноблокаторы: классификация, химическое строение, представители, особенности действия с точки зрения химической структуры. Неселективные  $\alpha$ -адреноблокаторы: химический механизм действия. Производные эргоалкалоидов.

17. Адренергические средства и их классификация.  $\beta$ -Адреноблокаторы: классификация, химическое строение, представители, селективность и длительность действия, фармакологические эффекты с точки зрения химической структуры. Неселективные  $\alpha$ - и  $\beta$ -адреноблокаторы.

18. Адренергические средства и их классификация. Симпатомиметики и симпатолитики: классификация, химическое строение, представители, механизм действия с точки зрения химической структуры. Пространственное строение симпатомиметиков.

19. Серотонинергические средства и их классификация. Триптаны (агонисты): классификация, химическое строение, представители, механизм действия с точки зрения химической структуры.

20. Серотонинергические средства и их классификация. Эргоалкалоиды: классификация, химическое строение, представители, механизм действия с точки зрения химической структуры. Подгруппы эргоалкалоидов.

21. Серотонинергические средства и их классификация. Сетроны (антагонисты): классификация, химическое строение, представители, механизм действия с точки зрения химической структуры.

22. Классификация гистаминергических средств. Таутомерия гистамина и взаимодействие с подтипами гистаминовых рецепторов. Гистамин и агонисты/антагонисты гистаминовых рецепторов. Стабилизаторы мембран тучных клеток: химическое строение, представители, механизм действия с точки зрения химической структуры. Антилейкотриеновые препараты.

23. Антагонисты  $H_1$ -гистаминовых рецепторов (аминоэфир, этилендиамина, фенотиазины): классификация, химическое строение, представители, особенности действия с точки зрения химической структуры.

24. Антагонисты  $H_1$ -гистаминовых рецепторов (пиперазины 2 поколения, пропиламина, пиперидины 2 поколения): классификация, химическое строение, представители, особенности действия с точки зрения химической структуры.

25. Антисекреторные лекарственные средства. Антагонисты  $H_2$ -гистаминовых рецепторов: классификация, химическое строение, представители, особенности химического взаимодействия с рецептором.

26. Антисекреторные лекарственные средства. Ингибиторы протонной помпы: классификация, химическое строение, представители, механизм действия с точки зрения химической структуры. Метаболизм омепразола.

## **Блок 2. Связь структуры и действия изучаемых групп лекарственных средств**

1. Структурные элементы НПВС, необходимые для проявления фармакологической активности и селективности. Связь структуры и действия НПВС (на примере салицилатов).

2. Связь структуры и действия НПВС производных уксусной кислоты, оксикамов. Некомпланарное строение индометацина.

3. Связь структуры и действия НПВС (на примере производных пропионовой кислоты, коксибов).

4. Классические требования к агонистам М-холинорецепторов. Связь структуры и действия М-холиномиметиков. Правило пяти.

5. Связь структуры и действия М-холиноблокаторов. «Антимускариновый» фармакофор.

6. «Антимускариновый» фармакофор в молекуле атропина. Различия в строении агонистов и антагонистов М-холинорецепторов. Элементы структуры, обеспечивающие Н-холиноблокирующее (ганглиоблокирующее) действие.

7. Связь структуры и действия адреномиметиков — производных фенилэтиламина.

8. Связь структуры и действия  $\alpha$ - и  $\beta$ -адреноблокаторов. Влияние химической структуры на селективность связывания с рецепторами. Правило Кана-Ингольда-Прелога.

9. Связь структуры и действия агонистов (триптанов) и антагонистов (сетронов) серотонинергических рецепторов. Фармакофоры.

10. Связь структуры и действия блокаторов  $H_1$ -гистаминовых рецепторов.

11. Этапы создания циметидина. Улучшение структуры антагонистов  $H_2$ -гистаминовых рецепторов. Фармакофор.

12. Этапы создания омепразола. Улучшение структуры. Фармакофор.

13. Химические аспекты превращения ингибиторов протонной помпы в активные сульфенамиды. Влияние заместителей на длительность действия.

### **Блок 3. Контроль качества изучаемых лекарственных средств**

1. Контроль качества НПВС на примере диклофенака натрия. Реакции на ион натрия. Гидроксамовая проба. Количественное определение индометацина, ибупрофена, диклофенака натрия.

2. Контроль качества лекарственных средств простагландинов.

3. Контроль качества тропановых алкалоидов. Реакция Витали-Морена. Argentometрия ипратропия бромида.

4. Контроль качества холинергических средств на примере пилокарпина гидрохлорида. Проба Хелча. Количественное определение неостигмина метилсульфата.

5. Контроль качества адреномиметиков на примере эпинефрина тартрата. Реакция на тартраты. Реакция с аминопиразолоном и солями меди. Количественное определение фенотерола гидробромида.

6. Контроль качества назальных деконгестантов на примере нафазолина нитрата. Ацидиметрия нафазолина нитрата и оксиметазолина гидрохлорида. Отличия деконгестантов по флуоресценции.

7. Контроль качества  $\beta$ -адреноблокаторов на примере пропранолола гидрохлорида. Природа примесей пропранолола. Ацидиметрия метопролола тартрата и бисопролола fumarата.

8. Контроль качества эргоалкалоидов на примере эргометрина малеата. Реакция Ван-Урка. Ацидиметрия эргометрина малеата и эрготамина тартрата.

9. Контроль качества антагонистов  $H_1$ -гистаминовых рецепторов на примере дифенгидрамина гидрохлорида. Реакция с серной кислотой. Алкалиметрия дифенгидрамина гидрохлорида, цетиризина дигидрохлорида, прометазина гидрохлорида.

10. Контроль качества антагонистов  $H_2$ -гистаминовых рецепторов.

11. Контроль качества ингибиторов протонной помпы на примере омепразола. Природа примесей в субстанции омепразола. Количественное определение пантопразола натрия.

### **Литература**

См. литературу к занятиям 8–13.

группа

итоговая оценка

ФИО студента

ФИО преподавателя

подпись студента

подпись преподавателя

дата

дата

**Бланк для итогового занятия «Фармацевтическая химия лекарственных средств, влияющих на специфические рецепторы, НПВС, простагландинов, ингибиторов протонной помпы»**

## **ЗАДАЧА<sup>2</sup>**

Задача № \_\_\_\_\_ (1 б)

<b>Дано:</b>	
<b>Решение</b> (с приведением необходимых формул, расчетов, уравнений реакций и т.п.)	
<b>Ответ</b>	<b>Балл</b>

<sup>2</sup> При себе на занятии иметь калькулятор. Использование мобильных телефонов запрещено.

Вопрос № \_\_\_\_\_ (2 б)

Балл \_\_\_\_\_

Вопрос № \_\_\_\_\_ (2 б)

Балл \_\_\_\_\_

Вопрос № \_\_\_\_\_ (2 б)

Балл \_\_\_\_\_

--

Карточки (3 б)

Балл \_\_\_\_\_

	<b>МНН</b>	<b>Производным чего является</b>	<b>Мишень, на которую действует (рецептор, фермент и т.п.) и характер этого действия (агонист/антагонист; ингибитор и т.п.)</b>	<b>Фармакологическое действие / заболевание, при котором применяется данное ЛС</b>
21.				
22.				
23.				
24.				

25.				
26.				
27.				
28.				
29.				
30.				
31.				
32.				
33.				
34.				
35.				



36.				
37.				
38.				
39.				
40.				

**Черновик**

## Занятие 15

# ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ ИНГИБИТОРОВ ФОСФОДИЭСТЕРАЗЫ, ПРОТИВОКАШЛЕВЫХ, ОТХАРКИВАЮЩИХ И МУКОЛИТИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

**Цель занятия:** ознакомить студентов с характеристикой, классификацией, химическим строением, свойствами, связью структуры и действия, химическими основами механизма действия и связывания (воздействия) на мишень, контролем качества и представителями ингибиторов фосфодиэстеразы, противокашлевых, отхаркивающих и муколитических лекарственных средств; сформировать у студентов навыки проведения контроля качества ингибиторов фосфодиэстеразы, противокашлевых, отхаркивающих и муколитических лекарственных средств.

**Требования к исходному уровню знаний:** повторить строение фосфодиэстераз; различия в сухом и влажном кашеле; строение кодеина; понятие о лекарственных растениях отхаркивающего и муколитического действия.

### Контрольные вопросы по теме занятия

1. Характеристика, классификация, химическое строение, свойства, связь структуры и действия, химические основы механизма действия и связывания (воздействия) на мишень, контроль качества и представители ингибиторов фосфодиэстеразы: цилостазол, дипирида-мол, винпоцетин, силденафила цитрат, тадалафил-

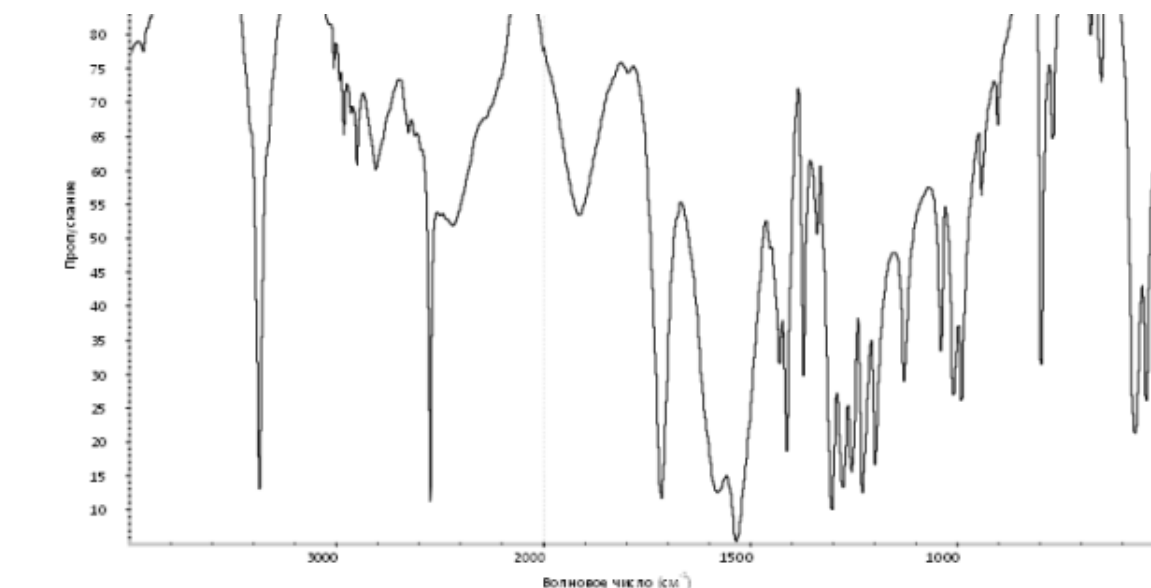
2. Характеристика, классификация, химическое строение, свойства, связь структуры и действия, химические основы механизма действия и связывания (воздействия) на мишень, контроль качества и представители противокашлевых лекарственных средств: кодеин моногидрат и его фосфат гемигидрат, декстрометорфана гидробромид, бутамира-та цитрат, преноксдиазина гидрохлорид, глауцина гидробромид; отхаркивающих и муколитических лекарственных средств: гвайфенезин, бромгексина гидрохлорид, амброксола гидрохлорид, ацетилцистеин, карбоцистеин.

### Ситуационные задачи

1. На анализ поступила фармацевтическая субстанция ацетилцистеина, которая представляет собой почти белый кристаллический порошок, легко растворимый в воде и 96 % спирте, практически не растворим в метилхлориде. Температура плавления составила 106 °С.

При добавлении раствора натрия нитропруссид и раствора аммиака концентрированного появляется темно-фиолетовое окрашивание.

Записан ИК спектр субстанции:



На данном спектре найдите полосы поглощения, соответствующие тиолу, ОН-группе карбоксила, карбоксигруппе карбоксила и амида, амидной группе и др.

На *титрование* навески образца субстанции массой 0,140 г ушло 8,2 мл 0,05 М раствора йода. Напишите уравнение реакции.

Сделайте заключение о качестве испытуемой субстанции.

2. На анализ поступила фармацевтическая субстанция силденафила цитрата.

При выполнении испытания на *тяжелые металлы* выявлено, что содержание тяжелых металлов составило 0,0015%.

При определении *воды*: масса пустого бюкса равна 10,002; масса бюкса с субстанцией — 10,204 г; масса бюкса после высушивания — 10,189 г.

При определении сульфатной золы масса тигля — 5,006 г; тигля с образцом — 6,007 г; тигля с золой — 5,010 г.

При проведении *ВЭЖХ* испытуемый раствор готовили из 35,0 мг субстанции путем растворения ее в подвижной фазе и доведения до 50,0 мл этим же растворителем. 2,0 мл полученного раствора доводили подвижной фазой до 50,0 мл.

Раствор сравнения готовили из 35,0 мг ФСО силденафила цитрата путем растворения его в подвижной фазе и доведения до 50,0 мл этим же растворителем. 2,0 мл полученного раствора доводили подвижной фазой до 50,0 мл.

Площадь хроматографического пика ФСО силденафила цитрата составила 15 106, для испытуемого раствора — 14 967.

Сделайте заключение о качестве субстанции.

3. В аптеку обратился посетитель с жалобой на влажный кашель с трудно отделяемой мокротой. Кашель продолжается несколько дней. Растительные препараты не помогают. Что можно предложить посетителю для быстрого наступления эффекта и обеспечения его продолжительности? Какие физико-химические свойства лекарственного препарата влияют на длительность и быстроту наступления эффекта?

4. При помощи, каких методов идентификации можно отличить бромгексина гидрохлорид от амброксола гидрохлорида? Ответ поясните

5. Соотнесите фармакокинетические параметры (биодоступность, связывание с БПК, объем распределения, период полувыведения ит.п.) силденафила, варденафила и тадалафила с их липофильностью и способностью к метаболизму.

**Алгоритм выполнения лабораторной работы «Контроль качества ацетилцистеина, амброксола гидрохлорида, декстрометорфана гидробромида»**

*Цель работы:* сформировать у студентов навыки оценки качества ацетилцистеина, амброксола гидрохлорида и декстрометорфана гидробромида.

**1.1. Контроль качества ацетилцистеина по показателю «ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)» по ГФ РБ**

0,1 г содержимого саше АЦЦ растворяют в 10 мл воды Р. К 0,5 мл раствора прибавляют 0,05 мл раствора 50 г/л натрия нитропруссиды Р и 0,05 мл раствора аммиака концентрированного Р. Появляется темно-фиолетовое окрашивание.

Уравнение реакции:

Аналитический эффект:

Результат:

**1.2. Контроль качества ацетилцистеина по показателю «ИСПЫТАНИЯ» по ГФ РБ рН (2.2.3).** От 2,0 до 2,8.

0,1 г ИО растворяют в 10 мл воды *P* и перемешивают.

Результат измерения:

Результат:

**1.3. Контроль качества ацетилцистеина по показателю «КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ» по ГФ РБ**

0,140 г ИО растворяют в 60 мл воды *P*, прибавляют 10 мл кислоты хлористоводородной разведенной *P*, охлаждают в ледяной воде, прибавляют 10 мл раствора калия йодида *P* и титруют 0,05 *M* раствором йода, используя в качестве индикатора 1 мл раствора крахмала *P*.

1 мл 0,05 *M* раствора йода соответствует 16,32 мг  $C_5H_9NO_3S$ .

Содержание: не менее 98,0% и не более 101,0%

Уравнение реакции:

Формулы и расчеты:

Результат:

Заключение по ацетилцистеину:

**2. Контроль качества амброксола гидрохлорида по показателю «ИСПЫТАНИЯ» по ГФ РБ**

**рН (2.2.3).** От 4,5 до 6,0.

0,1 г ИО растворяют в воде *P* и доводят до объема 10 мл этим же растворителем.

Результат измерения:

Заключение:

### 3. Контроль качества декстрометорфана гидробромида по показателю «ИСПЫТАНИЯ» по ГФ РБ

Удельное оптическое вращение (2.2.7). От +28 до +30.

0,200 г ИО растворяют в 0,1 М растворе кислоты хлористоводородной и доводят до объема 10,0 мл этим же растворителем.

*Формулы и расчеты:*

*Заключение:*

#### Литература

1. Лекционный материал.
2. *Фармацевтическая химия* : учеб. / под ред. Г. В. Раменской. Москва : Бином. Лаборатория знаний, 2021. С. 467–472, 402–414, 504–509.
3. *Государственная фармакопея Республики Беларусь (ГФ РБ II)*. В 2 т. Т. 1 : Общие методы контроля качества лекарственных средств / Министерство здравоохранения Республики Беларусь, Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении; под общ. ред. А. А. Шерякова. 2-е изд. Молодечно : Победа, 2012. 1217 с.
4. *Государственная фармакопея Республики Беларусь: (ГФ РБ II)*. В 2 т. Т. 2: Контроль качества субстанций для фармацевтического использования и лекарственного растительного сырья / Министерство здравоохранения Республики Беларусь, Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении; под общ. ред. С. И. Марченко. 2-е изд. Молодечно : Победа, 2016. С. 174–176, 235–237, 277–279, 299–301, 317–319, 384–386, 550–557, 897–899.
5. *European Pharmacopoeia / European Directorate for the quality of medicines and healthcare*. 10-th ed., Supplement 10.0. Vol. 1. Council of Europe, Strasbourg, 2019. P.2084–2085, 2285–2288, 2442–2444, 3957–3959.

### Занятие 16 ЗАЩИТА КУРСОВОЙ РАБОТЫ

Целью написания курсовой работы является углубление и расширение теоретических знаний и практических навыков; овладение приемами работы с научной литературой, логически последовательного изложения и структурирования материала; способность делать выводы и документально оформлять результаты в форме текста курсовой работы, презентации и устной защиты, а также овладение навыками публичной защиты с ответами на поставленные вопросы и аргументированием своей точки зрения.

Объем курсовой работы не превышает 30–40 страниц. Работа должна носить целостный и законченный характер. При написании курсовой работы рекомендуется использовать компьютерные программы для драг-дизайна, справочники физико-химических констант лекарственных веществ и др. Структура работы, как правило, включает: титульный лист, оглавление, список сокращений и условных обозначений, введение (где формулируются цель и задачи курсовой работы, обосновывается ее актуальность), основная часть, которая может содержать структурные части и раскрывает суть курсовой работы, заключение с конкретными выводами, список использованной литературы и приложения. На выполнение курсовой работы отводится 40 ч.

Учебное издание

**Лукашов Роман Игоревич**  
**Мандрик Наталья Ивановна**  
**Терлецкая Виктория Анатольевна**

# **ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ**

Практикум для студентов 4-го курса фармацевтического факультета

В двух частях

**Часть 1**

Ответственный за выпуск Р. И. Лукашов  
Компьютерный набор В. В. Цвирко  
Компьютерная вёрстка А. В. Янушкевич

Подписано в печать 04.08.23. Формат 60×84/8. Бумага «Снегурочка».  
Ризография. Гарнитура «Times».  
Усл. печ. л. 10,23. Уч.-изд. л. 4,56. Тираж 98 экз. Заказ 424.  
Издатель и полиграфическое исполнение: учреждение образования  
«Белорусский государственный медицинский университет».  
Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,  
распространителя печатных изданий № 1/187 от 18.02.2014.  
Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.