

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ХИМИИ С КУРСОМ
ПОВЫШЕНИЯ КВАЛИФИКАЦИИ И ПЕРЕПОДГОТОВКИ

Р. И. ЛУКАШОВ, Н. И. МАНДРИК, В. А. ТЕРЛЕЦКАЯ

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

Практикум для студентов 3-го курса фармацевтического факультета

В двух частях

Часть 2

2-е издание, исправленное и дополненное



Минск БГМУ 2025

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

Рекомендовано Научно-методическим советом университета в качестве
практикума 18.12.2024 г., протокол № 4

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

Лукашов, Р. И.

Л84 Фармацевтическая химия : практикум для студентов 3-го курса фармацевтического
факультета. В 2 ч. Ч. 2 / Р. И. Лукашов, Н. И. Мандрик, В. А. Терлецкая. – 2-е изд., испр.
и доп. – Минск : БГМУ, 2025. – 84 с.

ISBN 978-985-21-1616-9.

Включены методические рекомендации к лабораторным занятиям по фармацевтической химии. Со-
держатся контрольные вопросы по темам занятий, алгоритмы выполнения лабораторных работ, задания
для самостоятельной работы студента, перечни литературы к каждому занятию. Первое издание вышло в
2024 году.

Предназначен для студентов 3-го курса фармацевтического факультета.

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

ISBN 978-985-21-1616-9 (Ч. 2)
ISBN 978-985-21-1615-2

© Лукашов Р. И., Мандрик Н. И., Терлецкая В. А., 2025
© УО «Белорусский государственный медицинский
университет», 2025

УЧЕБНО-УЧЕТНАЯ КАРТА

Студента _____ группы _____
(ФИО)

№ п/п	Тема лабораторного занятия	Оценка	Подпись преподавателя
1	Фармакопейный анализ фармацевтических субстанций неорганической природы: <i>p</i> -элементов: растворы водорода пероксида, йод, повидон-йод, натрия и калия хлориды, натрия и калия бромиды, натрия и калия йодиды		
2	Фармакопейный анализ фармацевтических субстанций неорганической природы: <i>p</i> -элементов: висмута нитрат основной тяжелой, натрия гидрокарбонат, натрия тиосульфат, борная кислота, натрия тетраборат, алюминия оксид гидратированный, алюминия фосфат гидратированный, алюминия хлорид, сера для наружного применения		
3	Фармакопейный анализ фармацевтических субстанций неорганической природы: <i>d</i> -элементов		
4	Фармакопейный контроль качества фармацевтических субстанций алифатической природы: алканов, спиртов, эфиров, альдегидов, сульфоксидов		
5	Фармакопейный контроль качества фармацевтических субстанций алифатической природы: углеводов, терпеноидов		
6	Фармакопейный контроль качества фармацевтических субстанций алифатической природы: карбоновых кислот, аминокислот		
7	Итоговое занятие «Фармакопейный анализ фармацевтических субстанций неорганической и алифатической природы»		
8	Фармакопейный контроль качества фармацевтических субстанций ароматической природы: фенолов, ароматических кислот		
9	Фармакопейный контроль качества фармацевтических субстанций ароматической природы: фенилалкиламинов, сульфаниловой кислоты		
10	Фармакопейный контроль качества фармацевтических субстанций гетероциклической природы: производных фурана, нитрофурана и нитроимидазола		
11	Фармакопейный контроль качества фармацевтических субстанций гетероциклической природы: производных бензопирана, пиразола, бензимидазола, пиридина, пиримидотиазола, коррина		
12	Фармакопейный контроль качества фармацевтических субстанций гетероциклической природы: производных изохинолина, пурина, птеридина, изоаллоксазина		

№ п/п	Тема лабораторного занятия	Оценка	Подпись преподавателя
13	Фармакопейный контроль качества и фармацевтическая химия производных терпеноидов, хромона, секопроизводных эргостерина и нафтохинона, относящихся к жирорастворимым витаминам и их производным		
14	Фармакопейный контроль качества и фармацевтическая химия производных ароматических аминокислот, относящихся к лекарственным средствам для местной анестезии		
15	Итоговое занятие «Фармакопейный анализ фармацевтический субстанций ароматической и гетероциклической природы, витаминов, лекарственных средств для местной анестезии»		
16	Контроль качества лекарственных препаратов аптечного изготовления (экстемпоральных лекарственных препаратов). Контроль качества лекарственных препаратов промышленного производства		
17	Итоговое занятие по лабораторным работам		

Занятие 1

ФАРМАКОПЕЙНЫЙ АНАЛИЗ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СУБСТАНЦИЙ НЕОРГАНИЧЕСКОЙ ПРИРОДЫ: *p*-ЭЛЕМЕНТОВ: РАСТВОРЫ ВОДОРОДА ПЕРОКСИДА, ЙОД, ПОВИДОН-ЙОД, НАТРИЯ И КАЛИЯ ХЛОРИДЫ, НАТРИЯ И КАЛИЯ БРОМИДЫ, НАТРИЯ И КАЛИЯ ЙОДИДЫ

Цель: ознакомить студентов со способами получения, структурными формулами, свойствами, контролем качества, химическими основами фармакологического действия и условиями хранения фармацевтических субстанций производных *p*-элементов: растворы водорода пероксида, йод, повидон-йод, натрия и калия хлориды, натрия и калия бромиды, натрия и калия йодиды;

ознакомить студентов со структурными формулами, свойствами, контролем качества, химическими основами фармакологического действия и ролью в водно-солевом обмене органических и неорганических солей натрия и калия;

сформировать у студентов навыки фармакопейного контроля качества фармацевтических субстанций производных *p*-элементов: растворы водорода пероксида, йод, повидон-йод, натрия и калия хлориды, натрия и калия бромиды, натрия и калия йодиды.

Требования к исходному уровню знаний: повторить особенности положения *p*-элементов IIIA-VIIA групп в Периодической системе химических элементов; общую характеристику, физические и химические свойства *p*-элементов IIIA–VIIA групп.

Контрольные вопросы по теме занятия

1. Способы получения, структурная формула, свойства, контроль качества, химические основы фармакологического действия и условия хранения производных *p*-элементов: растворы водорода пероксида, йод, повидон-йод, натрия и калия хлориды, натрия и калия бромиды, натрия и калия йодиды.

2. Органические и неорганические соли калия (ацетат, гидроаспартат гемигидрат, сорбат, цитрат, лактат, карбонат, стеарат и др.) и натрия (ацетат, лактат, цитрат и др.), их роль в водно-солевом обмене.

Ситуационные задачи

1. В аптеку обратился посетитель с просьбой реализовать ему лекарственный препарат с йодом для устранения боли и покраснения в горле, однако у него наблюдается повышенная сухость слизистых оболочек. Предложите лекарственный препарат посетителю. Ответ поясните.

2. При выполнении контроля качества повидон-йода на содержание йодидов получили следующие результаты: в разделе количественное определение на титрование ушло 10,5 мл раствора титранта; при определении йодидов на титрование пошло 11,2 мл раствора титранта и в контрольном опыте — 0,2 мл. Сделайте заключение о соответствии субстанции требованиям частной фармакопейной статьи.

3. Реактив Фентона состоит из солей двухвалентного железа и пероксида водорода в разных соотношениях. Данный реагент используется для «мягкого» окисления органических веществ. Предложите уравнения реакций окисления реактивом Фентона фармацевтических субстанций: амоксициллина тригидрата; левофлоксацина гемигидрата; метронидазола.

4. Калия сорбат используется в фармацевтической и пищевой промышленности как консервант. Поясните за счет каких свойств его используют? Почему не используют саму сорбиновую кислоту?

5. Сравните по биодоступности следующие соли калия: карбонат, ацетат, гидроаспарат, цитрат и лактат. Почему их биодоступность различна? Как на нее влияет анион?

Алгоритм выполнения лабораторной работы
«Контроль качества фармацевтических субстанций калия хлорида, бромида, йодида и йода»

Цель работы: сформировать у студентов навыки контроля качества калия хлорида, бромида, йодида и йода.

**Контроль качества фармацевтической субстанции калия хлорида
в соответствии с ГФ РБ**

ПОДЛИННОСТЬ

Навеску испытуемого образца, содержащую около 2 мг хлорид-иона, растворяют в 2 мл *воды Р*. Полученный раствор подкисляют *кислотой азотной разведенной Р*, прибавляют 0,4 мл раствора *серебра нитрата Р1*, 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:

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0,500 г испытуемого образца растворяют в *воде Р* и доводят до объема 25,0 мл этим же растворителем. К 5,0 мл полученного раствора прибавляют 40 мл *воды Р* и *титруют 0,1 М раствором серебра нитрата* до оранжево-желтого окрашивания, используя в качестве индикатора 0,5 мл раствора *калия хромата Р*.

1 мл *0,1 М раствора серебра нитрата* соответствует 7,46 мг КСl.

Содержание: не менее 99,0 % и не более 101,0 % (в пересчете на сухое вещество).

Уравнения реакций:

Формулы и расчеты:

Результат:

Заключение по калию хлориду:

Контроль качества фармацевтической субстанции калия йодида

Раствор S. 1,0 г испытуемого образца растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, *P*, приготовленной из воды дистиллированной *P*, и доводят до объема 10 мл этим же растворителем.

ПОДЛИННОСТЬ

2 мл *раствора S* подкисляют кислотой азотной разведенной *P*, прибавляют 0,4 мл раствора серебра нитрата *P1*, перемешивают и отстаивают до образования светло-желтого творожистого осадка. Осадок отделяют центрифугированием и промывают 3 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 не растворяется.

Уравнения реакций:

Аналитический эффект:

Заключение:

Контроль качества фармацевтической субстанции калия бромида в соответствии с ГФ РБ

ПОДЛИННОСТЬ

Навеску испытуемого образца, содержащую около 3 мг бромид-иона, растворяют в 2 мл воды *P*. Полученный раствор подкисляют кислотой азотной разведенной *P*, прибавляют 0,4 мл раствора серебра нитрата *P1*, перемешивают и отстаивают; образуется светло-желтый творожистый осадок. Осадок отделяют центрифугированием и промывают тремя порциями воды *P* по 1 мл каждая. Эти операции проводят быстро в защищенном от яркого света месте, при этом допускается, чтобы жидкость над осадком не была полностью прозрачной. Полученный осадок суспендируют в 2 мл воды *P* и прибавляют 1,5 мл раствора аммиака *P*; осадок трудно растворяется.

Уравнения реакций:

Аналитический эффект:

Заключение:

Количественное определение йода в соответствии с ГФ РБ

0,200 г испытуемого образца помещают в колбу, содержащую 1 г калия йодида *P* и 2 мл воды *P*, и прибавляют 1 мл кислоты уксусной разведенной *P*. После полного растворения прибавляют 50 мл воды *P* и титруют 0,1 *M* раствором натрия тиосульфата, используя в качестве индикатора раствор крахмала *P*.

1 мл 0,1 *M* раствора натрия тиосульфата соответствует 12,69 мг I.

Содержание: не менее 99,5 % и не более 100,5 % (в пересчете на сухое вещество).

Уравнения реакций:

Аналитический эффект:

Заключение:

Литература

1. 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.
2. 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. 50–55, 311–312, 478–479, 480–483, 488–491, 708–711, 716–717, 724–725, 740–744, 825–826.
3. Фармацевтическая химия : учеб. / под ред. Г. В. Раменской. Москва : Бином. Лаборатория знаний, 2021. С. 133–138, 143–147.
4. Фармацевтическая химия : учеб. / под ред. Т. В. Плетеневой. Москва : Гэотар-Медиа, 2017. С. 64–77, 82–85.
5. Фармацевтическая химия : учеб. / под ред. А. П. Арзамасцева. Москва : Гэотар-Медиа, 2004. С. 121–132.
6. European Pharmacopoeia / European Directorate for the quality of medicines and healthcare. 10th edition, Supplement 10.0. Vol. 1. Council of Europe, Strasbourg, 2019. P. 2889–2890, 2971–2974, 3596–3599, 3603–3611, 3615–3616, 3797, 3806–3807, 3812–3813, 3825–3826.
7. Лекционный и информационный материал.

Занятие 2

ФАРМАКОПЕЙНЫЙ АНАЛИЗ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СУБСТАНЦИЙ НЕОРГАНИЧЕСКОЙ ПРИРОДЫ: *p*-ЭЛЕМЕНТОВ: ВИСМУТА НИТРАТ ОСНОВНОЙ ТЯЖЕЛЫЙ, НАТРИЯ ГИДРОКАРБОНАТ, НАТРИЯ ТИОСУЛЬФАТ, БОРНАЯ КИСЛОТА, НАТРИЯ ТЕТРАБОРАТ, АЛЮМИНИЯ ОКСИД ГИДРАТИРОВАННЫЙ, АЛЮМИНИЯ ФОСФАТ ГИДРАТИРОВАННЫЙ, АЛЮМИНИЯ ХЛОРИД, СЕРА ДЛЯ НАРУЖНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

Цель: ознакомить студентов со способами получения, структурными формулами, свойствами, контролем качества, химическими основами фармакологического действия и условиями хранения фармацевтических субстанций производных *p*-элементов: висмута нитрат основной тяжелой, натрия гидрокарбонат, натрия тиосульфат, борная кислота, натрия тетраборат, алюминия оксид гидратированный, алюминия фосфат гидратированный, алюминия хлорид, сера для наружного применения;

сформировать у студентов навыки фармакопейного контроля качества фармацевтических субстанций производных *p*-элементов: висмута нитрат основной тяжелой, натрия гидрокарбонат, натрия тиосульфат, борная кислота, натрия тетраборат, алюминия оксид гидратированный, алюминия фосфат гидратированный, алюминия хлорид, сера для наружного применения.

Требования к исходному уровню знаний: повторить особенности положения *p*-элементов IIIA–VIIA групп в Периодической системе химических элементов; общую характеристику, физические и химические свойства *p*-элементов IIIA–VIIA групп.

Контрольные вопросы по теме занятия

Способы получения, структурная формула, свойства, контроль качества, химические основы фармакологического действия и условия хранения производных *p*-элементов: висмута нитрат основной, натрий гидроксид, натрий гидрокарбонат, натрий тиосульфат, борная кислота, натрий тетраборат, алюминия оксид гидратированный, алюминия фосфат гидратированный, алюминия хлорид, сера для наружного применения. Органические соли висмута (субгаллат, субсалицилат).

Ситуационные задачи

1. Поясните с точки зрения химических свойств висмута способность его лекарственных препаратов оказывать цитопротекторное действие. Какие соединения висмута более предпочтительны для лечения эрозивных поражений ЖКТ.

2. За счет каких химических реакций раствор Демьяновича используется для лечения чесотки? Приведите уравнения реакций.

3. Сравните с точки зрения безопасности применения антацидных лекарственных препаратов соединения алюминия: оксид и фосфат.

4. Для чего используется алюминия хлорид как лекарственный препарат? На каких химических свойствах основано его использование?

5. За счет каких физико-химических свойств борная кислота и натрия гидрокарбонат обладают противомикробным действием?

**Алгоритм выполнения лабораторной работы
«Контроль качества борной кислоты и натрия гидрокарбоната»**

Цель работы: сформировать у студентов навыки контроля качества борной кислоты и натрия гидрокарбоната.

Количественное определение субстанции борной кислоты в соответствии с ГФ РБ

1,000 г испытуемого образца растворяют при нагревании в 100 мл *воды Р*, содержащей 15 г *маннита Р*, и титруют 1 М *раствором натрия гидроксида* до появления розового окрашивания, используя в качестве индикатора 0,5 мл раствора *фенолфталеина Р*.

1 мл 1 М *раствора натрия гидроксида* соответствует 61,8 мг H_3BO_3 .

Содержание: не менее 99,0 % и не более 100,5 % (в пересчете на сухое вещество).

Уравнения реакций:

Формулы и расчеты:

Заключение:

**Контроль качества фармацевтической субстанции натрия гидрокарбоната
в соответствии с ГФ РБ**

Раствор S. 5,0 г испытуемого образца растворяют в 90 мл *воды, свободной от углерода диоксида, Р* и доводят до объема 100,0 мл этим же растворителем.

ПОДЛИННОСТЬ

А. К 5 мл *раствора S* прибавляют 0,1 мл *раствора фенолфталеина Р*. Появляется бледно-розовое окрашивание. Нагревают. Выделяются пузырьки газа, и появляется красное окрашивание.

Уравнения реакций:

Аналитический эффект:

Результат:

Б. Испытуемый образец дает реакцию (а) на карбонаты и гидрокарбонаты (2.3.1). К 2 мл *раствора S* прибавляют 3 мл *кислоты уксусной разведенной Р*. Пробирку тотчас закрывают притертой пробкой со стеклянной трубкой, дважды изогнутой под прямым углом; наблюдаются

бурное выделение пузырьков чаще без цвета и запаха. Пробирку осторожно нагревают и пропускают выделяющийся газ через 5 мл *раствора бария гидроксида Р*; образуется белый осадок, растворяющийся при прибавлении избытка *кислоты хлористоводородной Р1*.

Уравнения реакций:

Аналитический эффект:

Результат:

В. Испытуемый образец дает *реакцию (а)* на натрий (2.3.1). К 2 мл *раствора S* прибавляют 2 мл *раствора 150 г/л калия карбоната Р* и нагревают до кипения; осадок не образуется. К раствору прибавляют 4 мл *раствора калия пуроантимоната Р* и нагревают до кипения, затем охлаждают в ледяной воде и при необходимости потирают внутренние стенки пробирки стеклянной палочкой; образуется плотный осадок белого цвета.

Уравнения реакций:

Аналитический эффект:

Результат:

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

1,500 г испытуемого образца растворяют в 50 мл *воды, свободной от углерода диоксида, Р* и титруют 1 М *раствором кислоты хлористоводородной*, используя в качестве индикатора 0,2 мл *раствора метилового оранжевого Р*.

1 мл 1 М *раствора кислоты хлористоводородной* соответствует 84,0 мг NaHCO_3 .

Содержание: не менее 99,0 % и не более 101,0 % (в пересчете на сухое вещество).

Уравнение реакции:

Формулы и расчеты:

Результат:

Заключение по натрию гидрокарбонату:

Литература

1. *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.
2. *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. 50–55, 169–172, 277, 301–303, 714–715, 738–739, С. 890–891.
3. *Фармацевтическая химия* : учеб. / под ред. Г. В. Раменской. Москва : Бином. Лаборатория знаний, 2021. С. 149–150, 159–165, 170–171, 182–185.
4. *Фармацевтическая химия* : учеб. / под ред. Т. В. Плетеневой. Москва : Гэотар-Медиа, 2017. С. 87–92, 97–100, 105–114.
5. *Фармацевтическая химия* : учеб. / под ред. А. П. Арзамасцева. Москва : Гэотар-Медиа, 2004. С. 134–136, 138–140, 144–149, 155–157.
6. *European Pharmacopoeia / European Directorate for the quality of medicines and healthcare*. 10th edition, Supplement 10.0. Vol. 1. Council of Europe, Strasbourg, 2019. P. 1798, 1801–1803, 1984–1986, 1992, 1993–1994, 3824, 3848–3849, 3938.
7. Лекционный и информационный материал.

Занятие 3

ФАРМАКОПЕЙНЫЙ АНАЛИЗ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СУБСТАНЦИЙ НЕОРГАНИЧЕСКОЙ ПРИРОДЫ: *d*-ЭЛЕМЕНТОВ

Цель: ознакомить студентов со способами получения, структурными формулами, свойствами, контролем качества, химическими основами фармакологического действия и условиями хранения фармацевтических субстанций производных *d*-элементов;
сформировать у студентов навыки фармакопейного контроля качества фармацевтических субстанций производных *d*-элементов.

Требования к исходному уровню знаний: повторить особенности положения *d*-элементов IB, IIB, VIIB групп в Периодической системе химических элементов; общую характеристику, физические и химические свойства *d*-элементов IB, IIB, VIIB групп.

Контрольные вопросы по теме занятия

1. Способы получения, структурная формула, свойства, контроль качества, химические основы фармакологического действия и условия хранения производных *d*-элементов: цинка оксид, цинка сульфат гекса- и гептагидрат железа сульфат гептагидрат и высушенный, железа хлорид гексагидрат, меди сульфат пентагидрат и безводный, калия перманганат, серебра протеинат и др.
2. Органические и неорганические соли цинка (цинка ундециленат, цинка глюконат, цинка ацексамат и др.) и железа (железа фумарат, железа глюконат и др.). Влияние природы аниона на биодоступность катиона. Влияние химической формы и дополнительных добавок на биодоступность железа. Органические (коллоидные) и неорганические (растворимые) формы серебра.

Ситуационные задачи

1. Какая химическая форма железа лучше усваивается и почему? Ответ поясните, исходя из особенностей всасывания железа. Какие вещества улучшают всасывание железа?

2. Почему органические формы железа имеют большую биодоступность в сравнение с неорганическими?

3. В аптеку обратился посетитель с просьбой подобрать ему биологически активную добавку с цинком. Какую добавку можно порекомендовать, исходя из большей биодоступности?

4. Лекарственные препараты на основе меди обладают противогрибковым действием. За счет каких химических свойств это действие реализуется?

5. В чем разница с точки зрения фармакологического действия и безопасности органических и неорганических форм серебра?

Алгоритм выполнения лабораторной работы
«Контроль качества фармацевтических субстанций меди сульфата пентагидрата, железа хлорида гексагидрата и цинка сульфата гексагидрата»

Цель работы: сформировать у студентов навыки контроля качества кристаллогидратов меди сульфата, железа хлорида и цинка сульфата.

Контроль качества фармацевтической субстанции меди сульфат пентагидрат в соответствии с ГФ РБ

Раствор S. 5 г испытуемого образца растворяют в *воде P* и доводят до объема 100 мл этим же растворителем.

ПОДЛИННОСТЬ

А. К 1 мл *раствора S*, приготовленного как указано в разделе «Испытания», прибавляют несколько капель *раствора аммиака разведенного P2*. Образуется синий осадок, который растворяется при дальнейшем прибавлении *раствора аммиака разведенного P2*, и появляется темно-синее окрашивание.

Уравнения реакций:

Аналитический эффект:

Результат:

Б. 1 мл *раствора S* доводят водой *P* до объема 5 мл. Полученный раствор дает *реакцию (а)* на сульфаты (2.3.1). 5 мл *раствора S* прибавляют 1 мл *кислоты хлористоводородной разведенной P* и 1 мл *раствора бария хлорида P1*; образуется белый осадок.

Уравнения реакций:

Аналитический эффект:

Результат:

Заключение по меди сульфату пентагидрату:

Контроль качества фармацевтической субстанции цинка сульфата гептагидрата в соответствии с ГФ РБ

Раствор S. 2,5 г испытуемого образца растворяют в *воде, свободной от углерода диоксида, P* и доводят до объема 50 мл этим же растворителем.

ПОДЛИННОСТЬ

А. Раствор S дает реакции на сульфаты (2.3.1).

а) К 5 мл *раствора S* прибавляют 1 мл *кислоты хлористоводородной разведенной P* и 1 мл *раствора бария хлорида P1*; образуется белый осадок.

Уравнения реакций:

Аналитический эффект:

Результат:

б) К суспензии, полученной в результате реакции а, прибавляют 0,1 мл *0,05 M раствора йода*; желтая окраска йода не исчезает (отличие от сульфитов и дитионитов), но обесцвечивается при прибавлении по каплям *раствора олова хлорида P* (в отличие от йодатов). Смесь кипятят; осадок не окрашивается (отличие от селенатов и вольфраматов).

Уравнения реакций:

Аналитический эффект:

Результат:

Б. Раствор S дает реакцию на цинк (2.3.1).

а) К 5 мл *раствора S* прибавляют 0,2 мл *раствора натрия гидроксида концентрированного P*; образуется белый осадок. Затем прибавляют еще 2 мл *раствора натрия гидроксида концентрированного P*; осадок растворяется. К полученному раствору прибавляют 10 мл *раствора аммония хлорида P*; раствор остается прозрачным. К раствору прибавляют 0,1 мл *раствора натрия сульфида P*; образуется белый хлопьевидный осадок.

Уравнения реакций:

Аналитический эффект:

Результат:

б) К 2 мл раствора *S* прибавляют 0,5 мл раствора калия ферроцианида *P*; образуется белый осадок, нерастворимый в кислоте хлористоводородной разведенной *P*.

Уравнения реакций:

Аналитический эффект:

Результат:

В. Испытуемый образец выдерживает требования раздела «Количественное определение».

Результат:

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0,200 г испытуемого образца растворяют в конической колбе вместимостью 500 мл в 5 мл кислоты уксусной разведенной *P* и доводят водой *P* до объема 200 мл. Прибавляют около 50 мг индикаторной смеси ксиленолового оранжевого *P*, а затем гексаметилентетрамина *P* до появления фиолетово-розового окрашивания раствора. После этого дополнительно прибавляют 2 г гексаметилентетрамина *P* и титруют 0,1 М раствором натрия эдетата до перехода фиолетово-розового окрашивания в желтое.

1 мл 0,1 М раствора натрия эдетата соответствует 28,75 мг $ZnSO_4 \cdot 7H_2O$.

Содержание: не менее 99,0 % и не более 104,0 %.

Уравнения реакций:

Формулы и расчеты:

Результат:

Заключение по цинка сульфату гептагидрату:

Количественное определение железа хлорида гексагидрата в соответствии с ГФ РБ

0,200 г испытуемого образца помещают в коническую колбу с притертой стеклянной пробкой, растворяют в 20 мл воды *P*, прибавляют 10 мл кислоты хлористоводородной разведенной *P*, 2 г калия йодида *P*, закрывают пробкой и выдерживают в защищенном от света месте в течение 1 ч. Титруют 0,1 М раствором натрия тиосульфата, используя 5 мл раствора крахмала *P* в качестве индикатора, который прибавляют в конце титрования.

1 мл 0,1 М раствора натрия тиосульфата соответствует 27,03 мг $FeCl_3 \cdot 6H_2O$

Содержание: не менее 98,0 % и не более 102,0 %.

Уравнения реакций:

Формулы и расчеты:

Заключение:

Литература

1. 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.
2. 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. 50–55, 424–426, 488, 644–645, 891–892, 1127–1129.
3. Фармацевтическая химия : учеб. / под ред. Г. В. Раменской. Москва : Бином. Лаборатория знаний, 2021. С. 185–188, 190–191.
4. Фармацевтическая химия : учеб. / под ред. Т. В. Плетеневой. Москва : Гэотар-Медиа, 2017. С. 115–134.
5. Фармацевтическая химия : учеб. / под ред. А. П. Арзамасцева. Москва : Гэотар-Медиа, 2004. С. 148–152, 154, 157–166.
6. *European Pharmacopoeia* / European Directorate for the quality of medicines and healthcare. 10th edition, Supplement 10.0. Vol. 1. Council of Europe, Strasbourg, 2019. P. 2313–2314, 2624–2628, 3609–3610, 3790, 4239–4245.
7. Лекционный и информационный материал.

Занятие 4

ФАРМАКОПЕЙНЫЙ КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СУБСТАНЦИЙ АЛИФАТИЧЕСКОЙ ПРИРОДЫ: АЛКАНОВ, СПИРТОВ, ЭФИРОВ, АЛЬДЕГИДОВ, СУЛЬФОКСИДОВ

Цель: ознакомить студентов со способами получения, структурными формулами, свойствами, контролем качества, химическими основами фармакологического действия и условиями хранения фармацевтических субстанций алифатической природы: алканов, спиртов, эфиров, альдегидов, сульфоксидов;

сформировать у студентов навыки фармакопейного контроля качества фармацевтических субстанций алифатической природы: алканов, спиртов, эфиров, альдегидов, сульфоксидов.

Требования к исходному уровню знаний: повторить классификацию и номенклатуру алканов; общую характеристику, физические и химические свойства алканов; общую характеристику, физические и химические свойства спиртов; общую характеристику, физические и химические свойства эфиров; общую характеристику, физические и химические свойства альдегидов.

Контрольные вопросы по теме занятия

1. Способы получения, структурная формула, свойства, контроль качества, химические основы фармакологического действия и условия хранения производных алканов, спиртов, эфиров, альдегидов, сульфоксидов: вазелин, этиловый спирт 96 %, 95 %, 90 %, 80 %, 70 %, 60 %, 40 %, глицерин, глицерин 85 %, изопропиловый спирт, эфир анестезирующий, эфир, формальдегида 35 % раствор, хлоралгидрат, диметилсульфоксид, макроголы.

2. Химическая природа вспомогательных веществ в мягких лекарственных формах (вазелиновое масло, петролатум, церезин, парафин, макроголы и др.).

Ситуационные задачи

1. Сравните по длительности наступление слабительного эффекта после приема раствора магния сульфата, глицерина, вазелинового масла и макрогола. Чем обусловлено это различие?

2. За счет каких химических свойств диметилсульфоксид и изопропиловый спирт обладают противомикробными свойствами? Почему в антисептические лекарственные препараты на основе изопропилового спирта добавляют ПАВ?

3. Предложите способ получения диметилсульфоксида с наибольшим выходом.

4. При определении гидроксильного числа макрогола-400 получили следующие результаты: на титрование ушло 11,3 мл титранта, в контрольном опыте — 0,3 мл. Сделайте заключение о соответствии макрогола частной фармакопейной статье.

5. Предложите вспомогательное вещество для получения мази на гидрофобной основе, чтобы она не стекала с пораженного участка кожи.

**Алгоритм выполнения лабораторной работы
«Контроль качества глицерина, спирта этилового, изопропилового спирта
и диметилсульфоксида»**

Цель работы: сформировать у студентов навыки контроля качества глицерина, спирта этилового, изопропилового спирта и диметилсульфоксида.

Определение концентрации спирта этилового

При помощи спиртомера (или ареометра) определить концентрацию (относительную плотность) полученного спиртового раствора. Произвести при необходимости соответствующие расчеты, в т. ч. по алкоголеметрическим таблицам.

Расчеты и результаты:

Контроль качества глицерина по показателю «Подлинность» в соответствии с ГФ РБ

А. Показатель преломления (2.2.6). От 1,470 до 1,475.

Значение:

Результат:

Б. 1 мл испытуемого образца смешивают с 0,5 мл кислоты азотной Р. На полученный раствор наслаивают 0,5 мл раствора калия дихромата Р. На границе раздела жидкостей появляется синее кольцо. В течение 10 мин синее окрашивание не переходит в нижний слой.

Уравнения реакций:

Аналитический эффект:

Результат:

Заключение по глицерину:

**Контроль качества спирта этилового по показателю «Подлинность»
в соответствии с ГФ РБ**

В. К 0,5 мл испытуемого образца прибавляют 5 мл воды *P*, 2 мл раствора *натрия гидроксида разведенного P* и затем медленно 2 мл 0,05 *M* раствора *йода*. Через 30 мин образуется желтый осадок.

Уравнение реакции:

Аналитический эффект:

Заключение:

**Контроль качества изопропилового спирта по показателю «Испытания»
в соответствии с ГФ**

Прозрачность (2.2.1). Испытуемый образец должен быть прозрачным. 1 мл испытуемого образца доводят водой *P* до объема 20 мл. Полученный раствор через 5 мин должен быть прозрачным.

Для определения прозрачности 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 I* или воды *P*. Сравнение растворов проводят при рассеянном дневном освещении через 5 минут, просматривая объекты вдоль вертикальной оси пробирок на черном фоне. Прозрачными считаются жидкости, которые по прозрачности не отличаются от воды *P* или раствора, который используют при приготовлении раствора, или которые не превышают по интенсивности мутность *эталонной суспензии I*.

Наблюдение:

Результат:

Цветность (2.2.2, метод II). Испытуемый образец должен быть бесцветным. Раствор считается бесцветным, если он выдерживает сравнение с водой *P* или растворителем, или окрашен не более интенсивно, чем эталон В(К)₉. 40-миллиметровый слой испытуемой жидкости сравнивают с 40-миллиметровым слоем воды *P*, растворителя или указанного эталона, 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.

Наблюдение:

Результат:

Кислотность или щелочность. 25 мл испытуемого образца осторожно кипятят в течение 5 мин, прибавляют 25 мл воды, свободной от углерода диоксида, *P*, выдерживают до охлаждения, защищая от диоксида углерода воздуха. К полученному раствору прибавляют 0,1 мл раствора фенолфталеина *P*. Раствор бесцветный. При прибавлении не более 0,6 мл 0,01 *M* раствора *натрия гидроксида* должно появиться бледно-розовое окрашивание.

Наблюдение:

Результат:

Оптическая плотность (2.2.25). Не более 0,30 при длине волны 230 нм, не более 0,10 при длине волны 250 нм, не более 0,03 при длине волны 270 нм, не более 0,02 при длине волны 290 нм и не более 0,01 при длине волны 310 нм.

Оптическую плотность измеряют в области от 230 нм до 310 нм, используя в качестве компенсационного раствора *воду Р*. Спектр представляет собой падающую кривую без видимых пиков и плеч.

Значения:

Результат:

Заключение по спирту изопропиловому:

**Контроль качества диметилсульфоксида по показателю «Испытания»
в соответствии с ГФ РБ**

Оптическая плотность (2.2.25). Через испытуемый образец пропускают *азот Р* в течение 15 мин. Измеряют оптическую плотность, используя в качестве компенсационного раствора *воду*. Оптическая плотность при длине волны 275 нм не должна превышать 0,30; Оптическая плотность при длинах волн 285 нм и 295 нм не должна превышать 0,20. В интервале от 270 до 350 нм спектр поглощения испытуемого образца не должен иметь максимумов поглощения.

Значения:

Результат:

Показатель преломления (2.2.6). От 1,478 до 1,479.

Значение:

Результат:

Заключение по диметилсульфоксиду:

Литература

1. *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.

2. *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. 50–55, 280–281, 355–360, 394–395, 438–440, 636–638, 796–800, 1043–1044, 1060–1061, 1167–1172, 1177–1178.

3. *Фармацевтическая химия* : учеб. / под ред. Г. В. Раменской. Москва : Бином. Лаборатория знаний, 2021. С. 200–216.

4. *Фармацевтическая химия* : учеб. / под ред. Т. В. Плетеневой. Москва : Гэотар-Медиа, 2017. С. 151–154, 165–170, 172, 178–181, 187–190.

5. *Фармацевтическая химия* : учеб. / под ред. А. П. Арзамасцева. Москва : Гэотар-Медиа, 2004. С. 175–186, 188–196.

6. *European Pharmacopoeia / European Directorate for the quality of medicines and healthcare*. 10th edition, Supplement 10.0. Vol. 1. Council of Europe, Strasbourg, 2019. P. 2165–2166, 2427–2429, 2573–2578, 2765–2667, 2703–2704, 3003–3004, 3483–3486, 3145–3147.

7. Лекционный и информационный материал.

Занятие 5

ФАРМАКОПЕЙНЫЙ КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СУБСТАНЦИЙ АЛИФАТИЧЕСКОЙ ПРИРОДЫ: УГЛЕВОДОВ, ТЕРПЕНОИДОВ

Цель: ознакомить студентов со способами получения, структурными формулами, свойствами, контролем качества, химическими основами фармакологического действия и условиями хранения фармацевтических субстанций алифатической природы: углеводов, терпеноидов;

сформировать у студентов навыки фармакопейного контроля качества фармацевтических субстанций производных алифатической природы: углеводов, терпеноидов.

Требования к исходному уровню знаний: повторить классификацию и номенклатуру углеводов; общую характеристику, физические и химические свойства углеводов; понятие о мутаротации; классификацию и номенклатуру терпенов; отличия терпенов и терпеноидов; общую характеристику, физические и химические свойства терпеноидов.

Контрольные вопросы по теме занятия

Способы получения, структурная формула, свойства, контроль качества, химические основы фармакологического действия и условия хранения производных углеводов, терпеноидов: глюкоза моногидрат и безводная, лактоза моногидрат и безводная, сахароза, лактулоза, сахарин натрия, левоментол, ментол рацемический, D-камфора, камфора рацемическая, терпентинное масло и др.

Ситуационные задачи

1. При определении цветового числа сахарозы значение оптической плотности составило 0,2538; показатель поглощения 1,4145; длина оптического пути 10 см. Сделайте заключение о соответствии сахарозы требованиям частной фармакопейной статьи.

2. При определении сопутствующих примесей камфоры выявлено, что площадь пика на хроматограмме раствора сравнения (с) составила 1200 ед., на хроматограмме испытуемого раствора — 800 ед. Рассчитайте процентное содержание примеси борнеола в камфоре.

3. Предложите способ получения сахарина натрия с использованием полного химического синтеза.

4. В аптеку обратился посетитель с просьбой подобрать ему наружную лекарственную форму с ментолом для растираний после ушиба. Предложите посетителю варианты.

5. Почему лактулоза обладает слабительным действием в отличие от лактозы? Ответ поясните.

Алгоритм выполнения лабораторной работы «Контроль качества фармацевтической субстанции глюкозы моногидрата и раствора глюкозы 5 % аптечного изготовления»

Цель работы: сформировать у студентов навыки контроля качества глюкозы.

Контроль качества фармацевтической субстанции глюкозы моногидрата в соответствии с ГФ РБ

ПОДЛИННОСТЬ

А. Удельное оптическое вращение (2.2.7). От +52,5 до +53,3 (в пересчете на безводное вещество).

5,00 г испытуемого образца растворяют в 40 мл *воды Р*, прибавляют 0,1 мл раствора *аммиака разведенного Р1*, выдерживают в течение 30 мин и доводят *водой Р* до объема 50,0 мл.

Значение:

Результат:

Б. 0,1 г испытуемого образца растворяют в 10 мл *воды Р*, прибавляют 3 мл раствора *медно-тарtratoного Р* и нагревают. Образуется красный осадок.

Уравнения реакций:

Аналитический эффект:

Результат:

ИСПЫТАНИЯ

Электропроводность (2.2.38). Не более $20 \text{ мкСм} \cdot \text{см}^{-1}$.

10,0 г испытуемого образца растворяют в *воде, свободной от углерода диоксида, Р*, приготовленной из *воды дистиллированной Р*, и доводят до объема 50,0 мл этим же растворителем. Измеряют электропроводность полученного раствора при осторожном перемешивании на магнитной мешалке.

Значение:

Результат:

Заключение по глюкозе моногидрату:

**Контроль качества лекарственного средства аптечного изготовления:
глюкозы 5 % раствор по показателю количественное определение
в соответствии с ГФ РБ («Экспресс-анализ»)**

МЕТОД 1

1,0 мл испытуемого образца помещают в колбу с притертой пробкой, прибавляют 10,0 мл 0,05 М *раствора йода*, 0,5 мл *раствора натрия гидроксида Р*. Колбу закрывают пробкой и выдерживают в защищенном от света месте в течение 5 мин. Прибавляют 3–5 мл *кислоты серной разведенной Р* и выделившийся йод титруют 0,1 М *раствором натрия тиосульфата* до обесцвечивания раствора. Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,05 М *раствора йода* соответствует 9,009 мг $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6$.

Уравнения реакций:

Формулы и расчеты:

Результат:

МЕТОД 2

Определяют показатель преломления (2.2.6). $F = 0,00129$.

Формулы и расчеты:

Результат:

Заключение по раствору глюкозы:

Для экстемпоральных лекарственных форм при формировании заключения об удовлетворительности изготовления рассчитывают отклонения от номинального содержания и сравнивают с нормами допустимых отклонений.

Литература

1. 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.
2. 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. 365–369, 506–508, 575–580, 592–593, 653–654, 884–888, 953.
3. Фармацевтическая химия : учеб. / под ред. Г. В. Раменской. Москва : Бином. Лаборатория знаний, 2021. С. 218–224, 301–315.
4. Фармацевтическая химия : учеб. / под ред. Т. В. Плетеневой. Москва : Гэотар-Медиа, 2017. С. 182–187.
5. Фармацевтическая химия : учеб. / под ред. А. П. Арзамасцева. Москва : Гэотар-Медиа, 2004. С. 199–205, 277–285.
6. European Pharmacopoeia / European Directorate for the quality of medicines and healthcare. 10th edition, Supplement 10.0. Vol. 1. Council of Europe, Strasbourg, 2019. P. 1655, 2067–2070, 2758–2759, 2761–2763, 3054–3058, 3086–3087, 3197–3198, 3760–3761, 3906–3908.
7. Лекционный и информационный материал.

Занятие 6

ФАРМАКОПЕЙНЫЙ КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СУБСТАНЦИЙ АЛИФАТИЧЕСКОЙ ПРИРОДЫ: КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ, АМИНОКИСЛОТ

Цель: ознакомить студентов со способами получения, структурными формулами, свойствами, контролем качества, химическими основами фармакологического действия и условиями хранения фармацевтических субстанций алифатической природы: карбоновых кислот, аминокислот;

сформировать у студентов навыки фармакопейного контроля качества фармацевтических субстанций алифатической природы: карбоновых кислот, аминокислот.

Требования к исходному уровню знаний: повторить классификацию и номенклатуру карбоновых кислот; общую характеристику, физические и химические свойства карбоновых

кислот; классификацию и номенклатуру аминокислот; понятие о незаменимых аминокислотах; общую характеристику, физические и химические свойства аминокислот; специфические реакции α -, β -, γ -аминокислот.

Контрольные вопросы по теме занятия

Способы получения, структурная формула, свойства, контроль качества, химические основы фармакологического действия и условия хранения производных карбоновых кислот, аминокислот: магния, кальция, марганца, железа и цинка глюконат, уксусная ледяная кислота, молочная кислота, *S*-молочная кислота, аминокaproновая кислота, глицин, глутаминовая кислота, DL-метионин, цистеина гидрохлорид.

Ситуационные задачи

1. Предположите, какая из аминокислот после взаимодействия с концентрированным раствором натрия гидроксида при нагревании прореагирует с ацетатом свинца с образованием бурого или черного осадка. Приведите возможные схемы реакций.

2. Как с помощью поляриметра отличить D,L-метионин от цистеина, аминокaproновой кислоты, глутаминовой кислоты и др. аминокислот?

3. Объясните, почему D, L-метионин, $\log P$ которого = 0,37, легко всасывается в кишечнике.

4. Объясните, почему глутаминовая кислота, у которой две карбоксильные группы, титруется щелочью в присутствии бромтимолового синего в соотношении 1 : 1.

5. Как фармацевтическую субстанцию железа глюконата отличить от других глюконатов без проведения химических реакций?

**Алгоритм выполнения лабораторной работы
«Контроль качества уксусной кислоты ледяной, цистеина гидрохлорид,
D, L-метионина и глицина»**

Цель работы: сформировать у студентов навыки контроля качества кислоты уксусной ледяной, цистеина гидрохлорид, D,L-метионина и глицина.

**Контроль качества уксусной кислоты ледяной в соответствии с ГФ РБ
ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)**

Кристаллическая масса или прозрачная, бесцветная, летучая жидкость.
Смешивается с водой, 96 % спиртом и метиленхлоридом.

Наблюдения:

Результат:

ПОДЛИННОСТЬ

А. Раствор 100 г/л испытуемого образца имеет сильноокислую реакцию (2.2.4). Сильнокислой считается среда со значением рН меньше 4.

Наблюдение:

Результат:

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 20 мл испытуемого образца доводят *водой P* до объема 100 мл.

Прозрачность (2.2.1). Испытуемый образец должен быть прозрачным. Для определения прозрачности 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 I* или *воды P*. Сравнение растворов проводят при рассеянном дневном освещении через 5 минут, просматривая объекты вдоль вертикальной оси пробирок на черном фоне. Прозрачными считаются жидкости, которые по прозрачности не отличаются от *воды P* или раствора, который используют при приготовлении раствора, или которые не превышают по интенсивности мутность *эталонной суспензии I*.

Наблюдение:

Результат:

Цветность (2.2.2, метод II). Испытуемый образец должен быть бесцветным. Раствор считается бесцветным, если он выдерживает сравнение с *водой P* или растворителем, или окрашен не более интенсивно, чем *эталон В(К)₉*. 40-миллиметровый слой испытуемой жидкости

сравнивают с 40-миллиметровым слоем воды *P*, растворителя или указанного эталона, 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.

Наблюдение:

Результат:

Восстанавливающие вещества. 2,0 мл испытуемого образца доводят *водой P* до объема 10,0 мл, прибавляют 0,1 мл 0,02 *M* раствора калия перманганата, нагревают на водяной бане в течение 1 мин, появляется розовое окрашивание.

Аналитический эффект:

Результат:

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Точно взвешивают коническую колбу со стеклянной притертой пробкой, содержащую 25 мл *воды P*, прибавляют 1,0 мл испытуемого образца и снова точно взвешивают. Прибавляют 0,5 мл раствора фенолфталеина *P* и титруют 1 *M* раствором натрия гидроксида.

1 мл 1 *M* раствора натрия гидроксида соответствует 60,1 мг $C_2H_4O_2$.

Содержание: не менее 99,0 % (*м/м*) и не более 100,5 (*м/м*).

Уравнение реакции:

Формулы и расчеты:

Результат:

Заключение по уксусной кислоте ледяной:

Контроль качества фармацевтической субстанции цистеина гидрохлорид моногидрат в соответствии с ГФ РБ

ПОДЛИННОСТЬ

Удельное оптическое вращение (2.2.7). От +5,5 до +7,0 (в пересчете на сухое вещество).

1,00 г испытуемого образца растворяют в *кислоте хлористоводородной P1* и доводят до объема 12,5 мл этим же растворителем.

Значение:

Заключение:

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0,300 г испытуемого образца и 4 г калия йодида *P* помещают в колбу со шлифом, растворяют в 20 мл *воды P*, охлаждают в ледяной бане, прибавляют 3 мл *кислоты хлористо-*

водородной разведенной *P1* и 25 мл 0,05 *M* раствора йода. Колбу закрывают пробкой и выдерживают в защищенном от света месте 20 мин. Титруют 0,1 *M* раствором натрия тиосульфата, используя в качестве индикатора 3 мл раствора крахмала *P*, который прибавляют в конце титрования.

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,05 *M* раствора йода соответствует 15,76 мг $C_3H_7NO_2S \cdot HCl$.

Содержание: не менее 98,5 % и не более 101,0 % (в пересчете на СВ).

Уравнение реакции:

Формулы и расчеты:

Результат:

Заключение по цистеину гидрохлориду моногидрату:

Контроль качества фармацевтической субстанции **D, L-метионин** в соответствии с ГФ РБ

ПОДЛИННОСТЬ

Удельное оптическое вращение (2.2.7). От +5,5 до +7,0 (в пересчете на сухое вещество).

1,00 г испытуемого образца растворяют в кислоте хлористоводородной *P1* и доводят до объема 12,5 мл этим же растворителем.

Значение:

Результат:

Тонкослойная хроматография (2.2.27). На хроматограмме испытуемого раствора (b) обнаруживается основное пятно, соответствующее по расположению, цвету и размеру основному пятну на хроматограмме раствора сравнения (a).

Испытуемый раствор (a). 0,2 г испытуемого образца растворяют в воде *P* и доводят до объема 10 мл этим же растворителем.

Испытуемый раствор (b). 1 мл испытуемого раствора (a) доводят водой *P* до объема 50 мл.

Раствор сравнения (a). 20 мг ФСО DL-метионина растворяют в воде *P* и доводят до объема 50 мл этим же растворителем.

Раствор сравнения (b). 1 мл раствора сравнения (a) доводят водой *P* до объема 10 мл.

Пластинка: ТСХ пластинка со слоем силикагеля *GP*.

Подвижная фаза: кислота уксусная ледяная *P* — вода *P* — бутанол *P* (20:20:60, об/об/об).

Наносимый объем пробы: 5 мкл.

Фронт подвижной фазы: не менее 10 см от линии старта.

Высушивание: на воздухе.

Проявление: пластинку опрыскивают раствором нингидрина *P* и нагревают при температуре от 100 °С до 105 °С в течение 15 мин.

Вид хроматографических пластинок (зарисовать):

Результат:

Заключение по D, L-метионину:

Контроль качества фармацевтической субстанции глицина в соответствии с ГФ РБ

Раствор S. 2,0 г испытуемого образца растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, R и доводят до объема 20 мл этим же растворителем.

ИСПЫТАНИЯ

pH (2.2.3). От 5,9 до 6,4. 20 мл *раствора S* доводят *водой, свободной от углерода диоксида, R* до объема 40 мл.

Значение:

Заключение:

Литература

1. *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.*

2. *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. 183–184, 361–365, 492–495, 641–642, 669–672, 691–692, 1010–1011, 1127–1128, 1139–1141.*

3. *Фармацевтическая химия : учеб. / под ред. Г. В. Раменской. Москва : Бином. Лаборатория знаний, 2021. С. 231–238.*

4. *Фармацевтическая химия : учеб. / под ред. Т. В. Плетеневой. Москва : Гэотар-Медиа, 2017. С. 174–177, 193–194, 197–198, 200–204.*

5. *Фармацевтическая химия: учеб. / под ред. А. П. Арзамасцева. Москва : Гэотар-Медиа, 2004. С. 207, 216–227.*

6. *European Pharmacopoeia / European Directorate for the quality of medicines and healthcare. 10th edition, Supplement 10.0. Vol. 1. Council of Europe, Strasbourg, 2019. P. 1746–1747, 1821, 2052–2054, 2329–2331, 2625–2626, 2762–2763, 2777–2779, 3050–3053, 3157–3158, 3173–3174, 3223–3225, 4241–4242.*

7. Лекционный и информационный материал.

Занятие 7

ИТОГОВОЕ ЗАНЯТИЕ «ФАРМАКОПЕЙНЫЙ АНАЛИЗ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СУБСТАНЦИЙ НЕОРГАНИЧЕСКОЙ И АЛИФАТИЧЕСКОЙ ПРИРОДЫ»

Цель: систематизировать знания, полученные при изучении фармакопейного контроля качества воды, неорганических и алифатических фармацевтических субстанций.

Требования к исходному уровню знаний: повторить фармакопейный контроль качества воды, неорганических и алифатических фармацевтических субстанций.

Контрольные вопросы по теме занятия

I. Фармакопейный контроль качества воды:

1. Вода очищенная (определение, способы получения, хранение);
2. Вода высокоочищенная (определение, способы получения, хранение);
3. Вода для инъекций (определение, способы получения, хранение);
4. Фармакопейные испытания на воду: удельная электропроводность для разных видов воды, хлориды, сульфаты, кальций и магний, восстанавливающие вещества, соли аммония.
5. Фармакопейные испытания на воду: содержание общего органического углерода или восстанавливающие вещества для разных видов воды, нитраты, алюминий, тяжелые металлы, кислотность и щелочность, микробиологические испытания.
6. Основные валидационные характеристики методик и испытаний: специфичность, правильность, прецизионность, линейность.
7. Основные валидационные характеристики методик и испытаний: предел обнаружения, предел количественного определения, диапазон применения, устойчивость (робастность).
8. Статистическая обработка результатов химического эксперимента: алгоритм, расчетные формулы.
9. Химические основы фармакологического действия (медицинское применение) органических солей магния.
10. Химические основы фармакологического действия (медицинское применение) органических солей кальция.
11. Биодоступность органических и неорганических солей кальция и магния.
12. Химические основы фармакологического действия (медицинское применение) органических солей натрия. Влияние природы аниона на биодоступность катиона.
13. Химические основы фармакологического действия (медицинское применение) органических солей калия. Влияние природы аниона на биодоступность катиона.
14. Химические основы фармакологического действия (медицинское применение) органических солей цинка.
15. Химические основы фармакологического действия (медицинское применение) органических солей железа.
16. Биодоступность органических и неорганических солей цинка и железа. Влияние дополнительных добавок на биодоступность железа. Органические (коллоидные) и неорганические (растворимые) формы серебра.

II. Фармакопейный контроль качества и применение следующих фармацевтических субстанций:

- Бария сульфат;
- Магния оксид легкий и тяжелый;
- Магния гидроксид;
- Магния сульфат гептагидрат;
- Магния карбонат основной легкий и тяжелый;
- Магния цитрат безводный;
- Кальция хлорида безводный, гексагидрат и дигидрат;
- Кальция карбонат;

- Водорода пероксида 3 % (30 %) раствор;
- Йод;
- Натрия хлорид;
- Калия хлорид;
- Натрия бромид;
- Калия бромид;
- Натрия йодид;
- Калия йодид;
- Натрия гидрокарбонат;
- Висмута нитрат основной, тяжелый;
- Борная кислота;
- Натрия тетраборат;
- Алюминия оксид гидратированный;
- Алюминия фосфат гидратированный;
- Алюминия хлорид гексагидрат;
- Калия перманганат;
- Серебра протеинат (протаргол);
- Цинка оксид;
- Цинка сульфат гекса- и гептагидрат;
- Железа хлорид гексагидрат
- Железа сульфат гептагидрат и высушенный;
- Меди сульфат пентагидрат и безводный;
- Изопропиловый спирт, этиловый спирт 96 %, 95 %, 90 %, 80 %, 70 %, 60 %, 40 %;
- Глицерин, глицерин 85 %;
- Эфир анестезирующий, эфир;
- Формальдегида 35 % раствор;
- Хлоралгидрат;
- Диметилсульфоксид;
- Макроголы;
- Глюкоза моногидрат и безводная;
- Лактоза моногидрат и безводная;
- Лактулоза;
- Сахароза;
- сахарин натрия;
- Левоментол, ментол рацемический;
- D-камфора, камфора рацемическая;
- Уксусная ледяная кислота;
- Аминокапроновая кислота;
- Молочная кислота, S-молочная кислота;
- Глицин;
- DL-метионин;
- Глутаминовая кислота;
- Цистеина гидрохлорид.

В фармакопейном контроле качества и применении указанных фармацевтических субстанций обратите особое внимание на следующие *разделы*:

- химическая формула, описание (свойства), растворимость, хранение;
- подлинность (идентификация);
- количественное определение;
- химические основы фармакологического действия (медицинское применение).

Литература

См. литературу к занятиям 15–17, 1–7.

Занятие 8
ФАРМАКОПЕЙНЫЙ КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ
СУБСТАНЦИЙ АРОМАТИЧЕСКОЙ ПРИРОДЫ:
ФЕНОЛОВ, АРОМАТИЧЕСКИХ КИСЛОТ

Цель: ознакомить студентов со способами получения, структурными формулами, свойствами, контролем качества, химическими основами фармакологического действия и условиями хранения фармацевтических субстанций ароматической природы: фенолов, ароматических кислот;

сформировать у студентов навыки фармакопейного контроля качества фармацевтических субстанций ароматической природы: фенолов, ароматических кислот.

Требования к исходному уровню знаний: повторить классификацию и номенклатуру фенолов; общую характеристику, физические и химические свойства фенолов и ароматических кислот.

Контрольные вопросы по теме занятия

Способы получения, структурная формула, свойства, контроль качества, химические основы фармакологического действия и условия хранения производных фенолов и ароматических кислот: фенол, резорцин, бензилбензоат, бензалкония хлорид, парацетамол, бензойная кислота, натрия бензоат, салициловая кислота, натрия салицилат, холина салицилат и др.

Ситуационные задачи

1. Зачем в состав Оросепта добавляют глицерин?

2. Почему при проверке цветности раствор S резорцина нужно нагревать в течение 5 минут?

3. Напишите уравнение реакции, протекающей при проявлении резорцина в ТСХ.

4. Проанализируйте пути попадания примесей в фармацевтическую субстанцию парацетамола.

5. Объясните, почему в алкалиметрическом титровании салициловой и бензойной кислот используются разные индикаторы.

Алгоритм выполнения лабораторной работы

«Контроль качества салициловой кислоты, натрия бензоата, фенола и резорцина»

Цель работы: сформировать у студентов навыки контроля качества фенола, резорцина, натрия бензоата и салициловой кислоты.

Контроль качества фармацевтической субстанции салициловой кислоты в соответствии с ГФ РБ

ПОДЛИННОСТЬ

А. Температура плавления (2.2.14): от 158 °С до 161 °С.

Значение:

Результат:

Количественное определение

0,120 г испытуемого образца растворяют в 96 % спирте *P*, прибавляют 20 мл воды *P* и титруют 0,1 *M* раствором натрия гидроксида, используя в качестве индикатора 0,1 мл раствора фенолового красного *P*.

1 мл 0,1 *M* раствора натрия гидроксида соответствует 13,81 мг салициловой кислоты.

Содержание: не менее 99,0 % и не более 100,5 % в пересчете на СВ).

Уравнение реакции:

Формулы и расчеты:

Результат:

Заключение по салициловой кислоте:

Контроль качества фармацевтической субстанции натрия бензоата в соответствии с ГФ РБ

ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Кристаллический или гранулированный порошок либо хлопья белого или почти белого цвета. Слегка гигроскопичен.

Легко растворим в воде, умеренно растворим в 90 % (об/об) спирте.

Процесс растворения

Энергично встряхивают в течение 1 мин и выдерживают при температуре $(25,0 \pm 0,5)^\circ\text{C}$ в течение 15 мин. Если испытуемый образец не полностью растворился, повторяют встряхивание в течение 1 мин и выдерживают при температуре $(25,0 \pm 0,5)^\circ\text{C}$ в течение 15 мин.

Методика

100 мг тонко измельченного испытуемого образца помещают в пробирку (внутренний диаметр — 16 мм, длина — 160 мм) с пробкой, прибавляют 0,1 мл растворителя и проводят процесс растворения, как описано выше. Если испытуемый образец полностью растворился, он считается очень легко растворимым.

Если испытуемый образец растворился не полностью, прибавляют 0,9 мл растворителя и проводят процесс растворения, как описано выше. Если испытуемый образец полностью растворился, он считается легко растворимым.

Если испытуемый образец растворился не полностью, прибавляют 2,0 мл растворителя и проводят процесс растворения. Если испытуемый образец полностью растворился, он считается растворимым.

Если испытуемый образец растворился не полностью, прибавляют 7,0 мл растворителя и проводят процесс растворения, как описано выше. Если испытуемый образец полностью растворился, он считается умеренно растворимым.

Если испытуемый образец растворился не полностью, 10 мг тонко измельченного испытуемого образца помещают в пробирку с пробкой, прибавляют 10,0 мл растворителя и проводят процесс растворения, как описано выше. Если испытуемый образец полностью растворился, он считается малорастворимым.

Если испытуемый образец растворился не полностью, 1 мг тонко измельченного испытуемого образца помещают в пробирку с пробкой, прибавляют 10,0 мл растворителя и проводят процесс растворения, как описано выше. Если испытуемый образец полностью растворился, он считается очень мало растворимым.

Внешний вид:

Растворимость:

Результат:

ПОДЛИННОСТЬ

А. Испытуемый образец дает *реакции (b) и (c)* на бензоаты (2.3.1).

а) 0,2 г испытуемого образца помещают в пробирку, смачивают 0,2 мл или 0,3 мл *кислоты серной Р* и осторожно нагревают дно пробирки; на внутренних стенках пробирки появляется белый налет.

Уравнения реакций:

Аналитический эффект:

Результат:

б) 0,5 г испытуемого образца растворяют в 10 мл *воды Р*. К полученному раствору прибавляют 0,5 мл *кислоты хлористоводородной Р*. Образуется осадок, который после перекристаллизации из теплой *воды Р* и высушивания под вакуумом (2.2.32) имеет температуру плавления (2.2.14) от 120 °С до 124 °С.

Уравнения реакций:

Аналитический эффект:

Результат:

Б. Испытуемый образец дает реакцию (а) на натрий (2.3.1). К 2 мл *раствора S* прибавляют 2 мл раствора *150 г/л калия карбоната Р* 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:

ИСПЫТАНИЯ

Кислотность или щелочность. К 10 мл *раствора S* прибавляют 10 мл *воды, свободной от углерода диоксида, Р* и 0,2 мл *раствора фенолфталеина Р*. При прибавлении не более 0,2 мл *0,1 М раствора натрия гидроксида* или *0,1 М раствора кислоты хлористоводородной* окраска раствора должна измениться.

Наблюдение:

Результат:

Заключение по натрию бензоату:

Контроль качества фармацевтической субстанции фенола в соответствии с ГФ РБ

Раствор S. 1,0 г испытуемого образца растворяют в *воде Р* и доводят до объема 15 мл этим же растворителем.

ПОДЛИННОСТЬ

В. К 1 мл *раствора S* прибавляют 10 мл *воды Р* и 0,1 мл раствора железа (III) хлорида *Р1*. Появляется фиолетовое окрашивание, исчезающее при прибавлении 5 мл 2-пропанола *Р* (2-пропанол НЕ добавляем!).

Уравнение реакции:

Аналитический эффект:

Заключение:

Контроль качества фармацевтической субстанции резорцина в соответствии с ГФ РБ

ПОДЛИННОСТЬ

А. Температура плавления (2.2.14): от 109 °С до 112 °С.

Значение:

Результат:

Б. 0,1 г испытуемого образца растворяют в 1 мл воды *P*, прибавляют 1 мл раствора натрия гидроксида концентрированного *P*, 0,1 мл хлороформа *P*, нагревают и охлаждают. Появляется интенсивное темно-красное окрашивание. Прибавляют небольшой избыток хлористоводородной кислоты *P*. Появляется бледно-желтое окрашивание.

Уравнение реакции:

Аналитический эффект:

Результат:

В. 10 мг мелкоизмельченного испытуемого образца тщательно перемешивают с 10 мг мелкоизмельченного калия гидрофталата *P* и нагревают над открытым пламенем до появления оранжево-желтого окрашивания. Охлаждают, прибавляют 1 мл раствора натрия гидроксида разведенного *P*, 10 мл воды *P* и встряхивают до растворения. Полученный раствор имеет интенсивную зеленую флуоресценцию.

Уравнения реакций:

Аналитический эффект:

Результат:

Заключение по резорцину:

Литература

1. *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.
2. *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. 248–251, 256, 709–710, 733–734, 800–802, 857–858, 879–881, 1028.
3. *Фармацевтическая химия* : учеб. / под ред. Г. В. Раменской. Москва : Бином. Лаборатория знаний, 2021. С. 354–369, 380–382, 384–385, 388–395.
4. *Фармацевтическая химия* : учеб. / под ред. Т. В. Плетеневой. Москва : Гэотар-Медиа, 2017. С. 210–229, 244–247.
5. *Фармацевтическая химия*: учеб. / под ред. А. П. Арзамасцева. Москва : Гэотар-Медиа, 2004. С. 322–337, 345–347, 350–355.
6. *European Pharmacopoeia / European Directorate for the quality of medicines and healthcare*. 10th edition, Supplement 10.0. Vol. 1. Council of Europe, Strasbourg, 2019. P. 1938–1942, 1945–1946, 1950–1951, 3481–3494, 3527–3529, 3716–3717, 3766–3767, 3805–3806, 3839–3840.
7. Лекционный и информационный материал.

Занятие 9

ФАРМАКОПЕЙНЫЙ КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СУБСТАНЦИЙ АРОМАТИЧЕСКОЙ ПРИРОДЫ: ФЕНИЛАЛКИЛАМИНОВ, СУЛЬФАНИЛОВОЙ КИСЛОТЫ

Цель: ознакомить студентов со способами получения, структурными формулами, свойствами, контролем качества, химическими основами фармакологического действия и условиями хранения фармацевтических субстанций ароматической природы: фенилалкиламинов, сульфаниловой кислоты;

сформировать у студентов навыки фармакопейного контроля качества фармацевтических субстанций ароматической природы: фенилалкиламинов, сульфаниловой кислоты.

Требования к исходному уровню знаний: повторить классификацию и номенклатуру карбоновых кислот; сравнительную характеристику кислотных свойств алифатических и ароматических карбоновых кислот; классификацию и номенклатуру аминов; химические реакции алифатических и ароматических аминов; реакции диазотирования и азосочетания; понятие об антиметаболитах.

Контрольные вопросы по теме занятия

1. Способы получения, структурная формула, свойства, контроль качества, химические основы фармакологического действия и условия хранения фенилалкиламинов и производных сульфаниловой кислоты: хлорамфеникол и его сложные эфиры (пальмитат и др.), сульфаниламид, сульфациламид натрия, сульфометоксазол, сульфадиазин серебра, сульфасалазин. Сульфаниламиды и триметоприм, их комбинации (ко-тримоксазол).

Ситуационные задачи

1. Почему Левомеколь используют в первой фазе раневого процесса, а синтомициновый линимент — во второй?

2. В комбинированном лекарственном препарате Ингалипт одним из компонентов является стрептоцид растворимый. Напишите его другое наименование и структурную формулу.

3. Объясните лекарственную несовместимость сульфасалазина и антибиотиков (например, азитромицина).

4. Объясните, в чем преимущество лекарственного средства ко-тримоксазол по сравнению с сульфаметоксазолом.

5. Какую рекомендацию относительно питьевого режима должен дать провизор пациенту с нарушенной функцией почек при реализации лекарственных средств из группы сульфаниламидов для системного применения? Почему?

**Алгоритм выполнения лабораторной работы
«Контроль качества сульфаниламида, сульфаметоксазола, триметоприма
и хлорамфеникола»**

Цель работы: сформировать у студентов навыки контроля качества сульфаниламида, сульфаметоксазола, триметоприма и хлорамфеникола.

**Контроль качества фармацевтической субстанции сульфаниламида
в соответствии с ГФ РБ**

ПОДЛИННОСТЬ

А. Температура плавления (2.2.14): от 164,5 °С до 166,0 °С.

Значение:

Результат:

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0,140 г испытуемого образца растворяют в 50 мл кислоты хлористоводородной разведенной Р, прибавляют 3 г калия бромида Р. Охлаждают в воде со льдом и затем медленно титруют при постоянном перемешивании 0,1 М раствором натрия нитрита, поддерживая температуру раствора около 15 °С (в качестве индикатора используют раствор тропеолина 00 Р в смеси с метиленовым синим Р (0,2 мл раствора тропеолина 00 Р и 0,1 мл раствора метиленового синего Р) — титруют до перехода окраски от красно-фиолетовой до голубой).

1 мл 0,1 М раствора натрия нитрита соответствует 17,22 мг С₆Н₈Н₂О₂С.

Содержание: не менее 99,0 % и не более 101,0 % (в пересчете на СВ).

Уравнение реакции:

Формулы и расчеты:

Результат:

Заключение по сульфаниламиду:

**Контроль качества фармацевтической субстанции сульфаметоксазола по показателю
«Подлинность (Идентификация)» в соответствии с ГФ РБ**

Температура плавления (2.2.14): от 169 °С до 172 °С.

Значение:

Заключение:

Контроль качества фармацевтической субстанции триметоприма по показателю «Подлинность (Идентификация)» в соответствии с ГФ РБ

А. Температура плавления (2.2.14): от 199 °С до 203 °С.

Значение:

Результат:

Б. Абсорбционная спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях (2.2.25)

Испытуемый раствор. 20 мг испытуемого образца растворяют в 0,1 М растворе *натрия гидроксида* и доводят до объема 100,0 мл этим же растворителем. 1,0 мл полученного раствора доводят 0,1 М раствором *натрия гидроксида* до объема 10,0 мл.

Диапазон длин волн: от 230 нм до 350 нм.

Максимум поглощения: при 287 нм.

Удельный показатель поглощения в максимуме: от 240 до 250.

Максимумы поглощения испытуемого раствора:

Расчеты:

Результат:

Заключение по триметоприму:

Контроль качества фармацевтической субстанции хлорамфеникола по показателю «Испытания» (сопутствующие примеси)

Тонкослойная хроматография (2.2.27).

Испытуемый раствор. 0,10 г испытуемого образца растворяют в *ацетоне Р* и доводят до объема 10 мл этим же растворителем.

Раствор сравнения (а). 0,10 г ФСО хлорамфеникола растворяют в *ацетоне Р* и доводят до объема 10 мл этим же растворителем.

Раствор сравнения (б). 0,5 мл раствора сравнения (а) доводят *ацетоном Р* до объема 100 мл.

Пластинка: ТСХ пластинка со слоем *силикагеля GF₂₅₄ Р*.

Подвижная фаза: *вода Р* — *метанол Р* — *хлороформ Р* (1:10:90, об/об/об).

Наносимый объем пробы: по 1 мкл испытуемого раствора и раствора сравнения (а) и по 20 мкл испытуемого раствора и раствора сравнения (б).

Фронт подвижной фазы: не менее 15 см от линии старта.

Высушивание: на воздухе.

Проявление: просматривают в ультрафиолетовом свете при длине волны 254 нм.

Предельное содержание примесей: любая примесь (не более 0,5 %): на хроматограмме с 20 мкл испытуемого раствора любое пятно, кроме основного, должно быть не интенсивнее основного пятна на хроматограмме раствора сравнения (б).

Вид хроматографических пластинок (зарисовать):

Заключение:

Заключение по хлорамфениколу:

Литература

1. 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.
2. 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. 926–931, 993–996, 1061–1064.
3. Фармацевтическая химия : учеб. / под ред. Г. В. Раменской. Москва : Бинум. Лаборатория знаний, 2021. С. 421–423, 425–427, 430–440.
4. Фармацевтическая химия : учеб. / под ред. Т. В. Плетеневой. Москва : Гэотар-Медиа, 2017. С. 16–18, 235–244, 345–346, 366–369.
5. Фармацевтическая химия: учеб. / под ред. А. П. Арзамасцева. Москва : Гэотар-Медиа, 2004. С. 371–372, 382–384, 387–390, 392–401.
6. European Pharmacopoeia / European Directorate for the quality of medicines and healthcare. 10th edition, Supplement 10.0. Vol. 1. Council of Europe, Strasbourg, 2019. P. 2167–2171, 3917–3918, 3928–3933, 4102–4104.
7. Лекционный и информационный материал.

Занятие 10

ФАРМАКОПЕЙНЫЙ КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СУБСТАНЦИЙ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКОЙ ПРИРОДЫ: ПРОИЗВОДНЫХ ФУРАНА, НИТРОФУРАНА И НИТРОИМИДАЗОЛА

Цель: ознакомить студентов со способами получения, структурными формулами, свойствами, контролем качества, химическими основами фармакологического действия и условиями хранения фармацевтических субстанций гетероциклической природы: производных фурана, нитрофурана и нитроимидазола;

сформировать у студентов навыки фармакопейного контроля качества фармацевтических субстанций гетероциклической природы: производных фурана, нитрофурана и нитроимидазола.

Требования к исходному уровню знаний: повторить основные гетероциклы, изучаемые в курсе органической химии; ацидофобность пиррола и фурана, особенности реакций электрофильного замещения ацидофобных гетероциклов; таутомерию имидазола.

Контрольные вопросы по теме занятия

Способы получения, структурная формула, свойства, контроль качества, химические основы фармакологического действия и условия хранения производных фурана, нит-

рофурана и нитроимидазола: аскорбиновая кислота, натрия и кальция аскорбаты, нитрофу-
рал, нитрофурантоин, фуразолидон, нифуроксазид; метронидазол и его бензоат, тинидазол,
орнидазол и производное фосфоновой кислоты: фосфомицин.

Ситуационные задачи

1. Почему фосфомицин выпускается только в виде порошков для приготовления рас-
творов для внутреннего или внутривенного введения? Почему порошок для приготовления
раствора для внутривенного введения нельзя растворять в физиологическом растворе? Ка-
кие в связи с этим рекомендации нужно дать пациенту?

2. Проанализируйте пути попадания примесей в фармацевтическую субстанцию
нитрофураля.

3. Растворы фурацилина аптечного изготовления количественно определяют мето-
дом обратного йодометрического титрования. Объясните, почему важно добавлять неболь-
шое количество (0,4 мл) раствора натрия гидроксида и выдерживать реакционную смесь
перед титрованием недолгое время (2 минуты)? Что произойдет при несоблюдении усло-
вий титрования?

4. Почему при приеме метронидазола и тинидазола нельзя употреблять алкоголь?

5. Гель Метрогил дента содержит метронидазол бензоат, хлоргексидина диглюконата 20% раствор, а также вспомогательные вещества пропиленгликоль, карбомер-980, динатрия эдетат, сахарин, левоментол, натрия гидроксид и воду. Объясните, почему в данной лекарственной форме выбрали эфир метронидазола, а не сам метронидазол.

**Алгоритм выполнения лабораторной работы
«Контроль качества фармацевтической субстанции нитрофура
и таблеток метронидазола»**

Цель работы: сформировать у студентов навыки контроля качества аскорбиновой кислоты, нитрофура и метронидазола.

**Контроль качества фармацевтической субстанции аскорбиновой кислоты
в соответствии с ГФ РБ**

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

А. Абсорбционная спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях (2.2.25).

Испытуемый раствор. 0,10 г испытуемого образца растворяют в воде *P* и немедленно доводят до объема 100,0 мл этим же растворителем. К 10 мл 0,1 М раствора кислоты хлористоводородной прибавляют 1,0 мл полученного раствора и доводят водой *P* до объема 100,0 мл.

Максимум поглощения: при 243 нм; определение проводят немедленно после приготовления испытуемого раствора.

Удельный показатель поглощения в максимуме: от 545 до 585.

Максимумы поглощения испытуемого раствора:

Расчеты:

Результат:

Б. рН (2.2.3): от 2,1 до 2,6. Измеряют рН *раствора S*, приготовленного как указано в разделе «Испытания».

Значение:

Результат:

В. К 1 мл раствора *S* прибавляют 0,2 мл кислоты азотной разведенной *P* и 0,2 мл раствора серебра нитрата *P2*. Образуется серый осадок.

Уравнение реакции:

Аналитический эффект:

Результат:

ИСПЫТАНИЯ

Раствор S. 1,0 г испытуемого образца растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, *P* и доводят до объема 20 мл этим же растворителем.

Удельное оптическое вращение (2.2.7). От +20,5 до +21,5.

2,50 г испытуемого образца растворяют в воде *P* и доводят до объема 25,0 мл этим же растворителем.

Значение:

Результат:

Заключение по фармацевтической субстанции аскорбиновой кислоты:

Контроль качества драже с аскорбиновой кислотой

1 драже аскорбиновой кислоты растворяют в 5 мл воды *P* (раствор *A*). К 1 мл раствора *A* прибавляют 0,2 мл кислоты азотной разведенной *P* и 0,2 мл раствора серебра нитрата *P2*. Образуется серый осадок

Уравнение реакции:

Аналитический эффект:

Результат:

Реакция с метиленовым синим (нефармакопейная)

В пробирку вносят 1 мл раствора А, 0,2 мл 0,01 % раствора метиленового синего и ставят в водяную баню при 40 °С. Наблюдают постепенное обесцвечивание раствора.

Уравнение реакции:

Аналитический эффект:

Результат:

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Навеску растертых драже, соответствующую 0,10 г кислоты аскорбиновой растворяют в смеси из 10 мл кислоты серной разведенной Р и 80 мл воды Р, прибавляют 1 мл раствора крахмала Р и титруют 0,05 М раствором йода до получения устойчивого фиолетово-синего окрашивания.

1 мл 0,05 М раствора йода соответствует 8,81 мг кислоты аскорбиновой.

Отклонение содержания от номинального не должно превышать 15 %.

Уравнение реакции:

Формулы и расчеты:

Результат:

Заключение по драже аскорбиновой кислоты:

Контроль качества фармацевтической субстанции нитрофурал в соответствии с ГФ РБ

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

А. Абсорбционная спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях (2.2.25). Испытание проводят с защитой от яркого света.

Испытуемый раствор. Используют испытуемый раствор, приготовленный для количественного определения.

Диапазон длин волн: от 220 нм до 400 нм.

Максимумы поглощения: при 260 нм и при 375 нм.

Отношение оптических плотностей: A_{375}/A_{260} — от 1,15 до 1,30.

Максимумы поглощения:

Расчеты:

Результат:

Б. 1 мг испытуемого образца растворяют в 1 мл *диметилформамида Р* и прибавляют 0,1 мл раствора *калия гидроксида спиртового Р*. Появляется фиолетово-красное окрашивание.

Уравнения реакций:

Аналитический эффект:

Результат:

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Испытание проводят с защитой от яркого света.

60,0 мг испытуемого образца растворяют в 20 мл *диметилформамида Р* и доводят *водой Р* до объема 500,0 мл. 5,0 мл полученного раствора доводят *водой Р* до объема 100,0 мл.

Аналогично готовят раствор сравнения с использованием 60,0 мг ФСО нитрофурала (приготовлен лаборантом).

Измеряют оптическую плотность (2.2.25) полученных растворов в максимуме при длине волны 375 нм. Содержание нитрофурала рассчитывают, исходя из значений оптических плотностей и концентраций растворов по формуле:

$$\omega = \frac{A_{\text{ИО}} \times m_{\text{стандарта}}}{A_{\text{стандарта}} \times g_{\text{ИО}}}$$

Содержание: не менее 97,0 % и не более 103,0 % (в пересчете на сухое вещество).

Расчеты:

Результат:

Заключение по нитрофуралу:

Идентификация метронидазола в таблетках

Испытуемый раствор. Навеску порошка растертых таблеток, содержащую около 0,1 г метронидазола, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 80 мл 0,1 М раствора *кислоты хлористоводородной*, встряхивают в течение 5 мин, доводят объем раствора тем же растворителем до метки и фильтруют, отбрасывая первые порции фильтрата. 1,0 мл полученного фильтрата помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объем раствора тем же растворителем до метки.

Компенсационный раствор. 0,1 М раствор *кислоты хлористоводородной*.

Спектр поглощения испытуемого раствора в области длин волн от 230 до 350 нм должен иметь максимум поглощения при 277 нм.

Максимум поглощения:

Заключение:

Литература

1. *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.

2. *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. 679–682, 757–759, 761–763, 1050–1051.

3. *Фармацевтическая химия* : учеб. / под ред. Г. В. Раменской. Москва : Бином. Лаборатория знаний, 2021. С. 441–445, 465–467.

4. *Фармацевтическая химия* : учеб. / под ред. Т. В. Плетеневой. Москва : Гэотар-Медиа, 2017. С. 249–255, 262–264, 266, 268–269.

5. *Фармацевтическая химия*: учеб. / под ред. А. П. Арзамасцева. Москва : Гэотар-Медиа, 2004. С. 402–407, 430–433.

6. *European Pharmacopeia / European Directorate for the quality of medicines and healthcare*. 10th edition, Supplement 10.0. Vol. 1. Council of Europe, Strasbourg, 2019. P. 2045–2046, 3261–3263, 3363–3365, 3374–3376, 4048–4049.

7. Лекционный и информационный материал.

Занятие 11

ФАРМАКОПЕЙНЫЙ КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СУБСТАНЦИЙ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКОЙ ПРИРОДЫ: ПРОИЗВОДНЫХ БЕНЗОПИРАНА, ПИРАЗОЛА, БЕНЗИМИДАЗОЛА, ПИРИДИНА, ПИРИМИДОТИАЗОЛА, КОРРИНА

Цель: ознакомить студентов со способами получения, структурными формулами, свойствами, контролем качества, химическими основами фармакологического действия и условиями хранения фармацевтических субстанций производных бензопирана, пиазола, бензимидазола, пиридина, пиримидотиазола, коррина;

сформировать у студентов навыки фармакопейного контроля качества фармацевтических субстанций производных бензопирана, пиазола, бензимидазола, пиридина, пиримидотиазола, коррина.

Требования к исходному уровню знаний: повторить основные гетероциклы, изучаемые в курсе органической химии; реакции окисления и восстановления, электрофильного и нуклеофильного замещения пиридина, пиразола и их аналогов; реакции электрофильного замещения в имидазоле; таутомерию пиразолона.

Контрольные вопросы по теме занятия

1. Характеристика и классификация витаминов, водорастворимых витаминов.
2. Способы получения, структурная формула, свойства, контроль качества, химические основы фармакологического действия и условия хранения производных бензопирана, пиразола, бензимидазола, пиридина, пиримидотиазола, коррина: биофлавоноиды и их производные (рутозид тригидрат, троксерутин), метамизол натрия моногидрат, феназон, бендазола гидрохлорид (дибазол), никотиновая кислота, никотинамид, ксантинола никотинат, никетамид, пиридоксина гидрохлорид, соли и сложные эфиры тиамин (бенфотиамин, кокарбоксилаза, нитрат, гидрохлорид), цианокобаламин.

Ситуационный задачи

1. Зачем при йодатометрическом титровании инъекционных растворов аскорбиновой кислоты нужно добавлять раствор формальдегида?

2. Объясните, какое значение имеет добавление аскорбиновой кислоты к ацетилсалициловой в комбинированном лекарственном препарате.

3. Объясните необходимость хранения аскорбиновой кислоты и натрия аскорбата в неметаллическом контейнере.

4. В чем заключается роль пиридоксина гидрохлорида в комбинированных лекарственных препаратах с солями магния?

5. Что такое метадоксин? Напишите путь его получения. Опишите основное его применение.

6. В чем преимущество солей фосфатов и пролекарств по сравнению с солями витамина В₁? Как структура данных соединений влияет на применяемые методы количественного определения? Приведите уравнения реакций. С точки зрения физико-химических свойств объясните различия в требуемых условиях хранения солей и пролекарств.

**Алгоритм выполнения лабораторной работы
«Контроль качества фармацевтических субстанций никотиновой кислоты
и троксерутина, цианокобаламина»**

Цель работы: сформировать у студентов навыки контроля качества никотиновой кислоты, троксерутина, цианокобаламина.

**Контроль качества фармацевтической субстанции никотиновая кислота
в соответствии с ГФ РБ**

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

А. Температура плавления (2.2.14): от 234 °С до 240 °С.

Значение:

Результат:

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0,250 г испытуемого образца растворяют 50 мл воды *P* и титруют 0,1 *M* раствором натрия гидроксида до появления розового окрашивания, используя в качестве индикатора 0,25 мл раствора фенолфталеина *P*. ПАРАЛЛЕЛЬНО ПРОВОДЯТ КОНТРОЛЬНЫЙ ОПЫТ.

1 мл 0,1 *M* раствора натрия гидроксида соответствует 12,31 мг никотиновой кислоты.

Содержание: не менее 99,5 % и не более 100,5 % (в пересчете на сухое вещество).

Уравнение реакции:

Формулы и расчеты:

Результат:

Заключение по никотиновой кислоте:

Контроль качества троксерутина по показателю «Подлинность»

0,05 г троксерутина, растворяют в 2 мл 96 % спирта *P*, фильтруют, прибавляют 1 гранулу цинка и 1 мл кислоты хлористоводородной *P1*. Появляется красное окрашивание.

Уравнение реакции:

Аналитический эффект:

Заключение:

Контроль качества таблеток цианокобаламина

Количественное определение

Порошок одной измельченной предварительно взвешенной таблетки помещают в мерную колбу вместимостью 100,0 мл, прибавляют 30 мл воды *P* и взбалтывают в течение 15 мин, после чего доводят водой *P* до метки. Содержимое колбы фильтруют (тройной бумажный фильтр), отбрасывая первые 10 мл фильтрата. Фильтрат объемом 25,0 мл разбавляют водой *P* до 100,0 мл.

Измеряют оптическую плотность конечного раствора на спектрофотометре при длине волны 361 нм в кювете с толщиной поглощающего слоя 10 мм. В качестве компенсационного раствора используют воду *P*. Удельный показатель поглощения цианокобаламина составляет 207.

Необходимо рассчитать содержание цианокобаламина в таблетке, считая на среднюю массу одной таблетки.

Отклонение содержания от номинального не должно превышать 15 %.

Формулы и расчеты:

Заключение:

Литература

1. *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.
2. *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. 221–223, 247–248, 661–663, 749–753, 817–819, 874–876, 963–965, 1000–1002, 1013–1015, 1121–1122.
3. *Фармацевтическая химия : учеб.* / под ред. Г. В. Раменской. Москва : Бином. Лаборатория знаний, 2021. – С. 227–231, 456–458, 460–461, 464–467, 474–478, 482–484, 453–456, 539–545.
4. *Фармацевтическая химия : учеб.* / под ред. Т. В. Плетеневой. Москва : Гэотар-Медиа, 2017. С. 175, 198–200, 255–262, 264–265, 267, 269–281, 320, 329.
5. *Фармацевтическая химия : учеб.* / под ред. А. П. Арзамасцева. Москва : Гэотар-Медиа, 2004. С. 211–216, 415–427, 431–434, 440, 442–444, 446–448, 453–456, 510, 521–528.
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. 1877–1879, 2322–2323, 3211–3213, 3354–3356, 3359–3360, 3364–3365, 3522–3523, 3676–3677, 3753–3755, 3802–3804, 4012–4015, 4112–4114.
7. Лекционный и информационный материал.

Занятие 12

ФАРМАКОПЕЙНЫЙ КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СУБСТАНЦИЙ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКОЙ ПРИРОДЫ: ПРОИЗВОДНЫХ ИЗОХИНОЛИНА, ПУРИНА, ПТЕРИДИНА, ИЗОАЛЛОКСАЗИНА

Цель: ознакомить студентов со способами получения, структурными формулами, свойствами, контролем качества, химическими основами фармакологического действия и условиями хранения фармацевтических субстанций гетероциклической природы: производных изохинолина, пурина, птеридина, изоаллоксазина;

сформировать у студентов навыки фармакопейного контроля качества фармацевтических субстанций гетероциклической природы: производных изохинолина, пурина, птеридина, изоаллоксазина.

Требования к исходному уровню знаний: повторить основные гетероциклы, изучаемые в курсе органической химии; особенности строения и номенклатуры конденсированных гетероциклов; химические свойства (основность, образование солей) и общие качественные реакции на алкалоиды; строение и химические свойства производных ряда хинолина, пурина, птеридина и изоаллоксазина.

Контрольные вопросы по теме занятия

Способы получения, структурная формула, свойства, контроль качества, химические основы фармакологического действия и условия хранения производных изохинолина, пурина, птеридина, изоаллоксазина: папаверина гидрохлорид, дротаверина гидрохлорид, кофеин и его моногидрат, теофиллин и его моногидрат, аминофиллин (теофиллин-этилендиамин, теофиллин-этилендиамин гидрат и для инъекций), теобромин, пентоксифиллин, фолиевая кислота, кальция левофолинат и фолат, калия фолинат, рибофлавин, рибофлавина натрия фосфат.

Ситуационные задачи

1. В аптеку обратился пациент с жалобами на симптомы простуды, сопровождающиеся сонливостью. Посоветуйте комбинированные лекарственные препараты в различных лекарственных формах. Какой общий компонент они будут содержать, исходя из запроса?

2. Какая химическая реакция является общегрупповой реакцией на ксантины? Позволяет ли она идентифицировать кофеин, теофиллин и пентоксифиллин? Приведите уравнения реакций, укажите аналитический эффект.

3. В соответствии с ГФ РБ для идентификации папаверина гидрохлорида применяется тонкослойная хроматография, при этом зона, соответствующая папаверину, обнаруживается после просмотра хроматограммы в ультрафиолетовом свете. Предложите проявители, способные визуализировать зоны, соответствующие папаверину, в дневном свете. Напишите уравнения реакций.

4. Проведите сравнительный анализ показаний к применению и профиля безопасности раствора для инъекций 2 % 2 мл № 10 Папаверина гидрохлорида и раствора для инъекций 2 % 2 мл № 10 Дротаверина. Обоснуйте различия, основываясь на структурных различиях данных веществ.

Алгоритм выполнения лабораторной работы «Контроль качества фармацевтических субстанций теofilлина-этилендиамина, кофеина, фолиевой кислоты, дротаверина гидрохлорида, раствора для инъекций кофеина бензоата натрия»

Цель работы: сформировать у студентов навыки контроля качества теofilлина-этилендиамина, кофеина, кофеина бензоата натрия, фолиевой кислоты, дротаверина гидрохлорида.

Контроль качества фармацевтической субстанции теofilлина-этилендиамина в соответствии с ГФ РБ

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Этилендиамин. 0,250 г испытуемого образца растворяют в 30 мл воды Р, прибавляют 0,1 мл раствора бромкрезолового зеленого Р и титруют 0,1 М раствором кислоты хлористоводородной до появления зеленого окрашивания.

1 мл 0,1 М раствора кислоты хлористоводородной соответствует 3,005 мг этилендиамина.

Содержание этилендиамина: не менее 13,5 % и не более 15,0 % (в пересчете на безводное вещество).

Уравнение реакции:

Формулы и расчеты:

Заключение:

Контроль качества фармацевтической субстанции кофеина в соответствии с ГФ РБ по показателю «Подлинность (Идентификация)»

Температура плавления: от 234 °С до 239 °С.

Порядок проведения согласно статье 2.2.14 из ГФ РБ, том 1

Вещество помещают в капиллярную трубку до получения уплотненного столбика высотой от 4 мм до 6 мм. Повышают температуру до температуры приблизительно на 10 °С ниже предполагаемой температуры плавления и затем продолжают нагревание со скоростью около 1 °С в минуту. Когда температура достигнет значения на 5 °С ниже предполагаемой температуры плавления, помещают капиллярную трубку с веществом в прибор. Нагревание регулируют так, чтобы к моменту плавления была достигнута необходимая скорость подъема температуры (от 1,5 до 2 °С/мин — при определении температуры плавления выше 150 °С). Отмечают температуру, при которой последняя твердая частичка переходит в жидкую фазу.

Проводят не менее двух определений. За температуру плавления принимают среднее значение. Расхождение между определениями не должно превышать 1 °С.

Значение:

Заключение:

**Контроль качества фармацевтической субстанции фолиевой кислоты
в соответствии с ГФ РБ**

ПОДЛИННОСТЬ

А. Удельное оптическое вращение (2.2.7): от +18 до +22 (в пересчете на безводное вещество).

0,25 г испытуемого образца растворяют в 0,1 М растворе *натрия гидроксида* и доводят до объема 25,0 мл этим же растворителем.

Значение:

Заключение:

**Контроль качества фармацевтической субстанции дротаверина гидрохлорида
по показателю «Подлинность (Идентификация)» согласно ГФ РБ**

10 мг испытуемого образца растворяют в 5 мл *кислоты серной Р*, прибавляют 0,5 мл раствора 30 г/л *железа (III) хлорида Р* и нагревают при температуре 100 °С в течение 3 мин. Появляется зеленое окрашивание. После охлаждения прибавляют 0,5 мл *кислоты азотной разведенной Р*. Появляется коричневатое-красное окрашивание.

Уравнения реакций:

Аналитический эффект:

Заключение:

**Качественные реакции на кофеин-бензоат натрия в растворе для инъекций (РДИ)
Качественная реакции на кофеин (ЧФС ГФ РБ на кофеин)**

ПОДЛИННОСТЬ КОФЕИНА

Б. К 0,5 мл (половина ампулы!) РДИ прибавляют 0,05 мл раствора *калия йодида йодированного Р*. Раствор остается прозрачным. К полученному раствору прибавляют 0,1 мл *кислоты хлористоводородной разведенной Р*. Образуется коричневый осадок. Нейтрализуют раствором *натрия гидроксида разведенным Р*. Осадок растворяется.

Уравнения реакций:

Аналитический эффект:

Результат:

Качественные реакции на бензоат-ион (статья 2.3.1 из ГФ РБ, Том 1)

ПОДЛИННОСТЬ БЕНЗОАТА

А. К 0,5 мл РДИ прибавляют 0,5 мл раствора железа (III) хлорида Р1; образуется розовато-желтый осадок, растворимый в эфире Р.

Реакция проводится в нейтральной среде, так как в кислой выделяется и выпадает в осадок свободная бензойная кислота.

Селективность данного испытания невысока — многие органические и неорганические вещества образуют комплексы с железом хлоридом.

Уравнения реакций:

Аналитический эффект:

Результат:

В. К 0,5 мл РДИ прибавляют 0,2 мл кислоты серной Р, осторожно нагревают дно пробирки; на внутренних стенках пробирки появляется белый налет.

При действии серной кислоты из бензоатов выделяется бензойная кислота, которая при нагревании низа пробирки возгоняется и оседает на более холодных стенках пробирки.

Уравнение реакции:

Аналитический эффект:

Результат:

Заключение по РДИ кофеина-бензоата натрия:

Литература

1. 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.

2. 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. 415–417, 501–504, 560–562, 794–796, 802–804, 860–864, 942–950, 1041–1043, .

3. *Фармацевтическая химия* : учеб. / под ред. Г. В. Раменской. Москва : Бином. Лаборатория знаний, 2021. С. 527–529, 531–548, 550–553.
4. *Фармацевтическая химия* : учеб. / под ред. Т. В. Плетеневой. Москва : Гэотар-Медиа, 2017. С. 290–292, 314–318, 320–334.
5. *Фармацевтическая химия* : учеб. / под ред. А. П. Арзамасцева. Москва : Гэотар-Медиа, 2004. С. 477–480, 507–509, 512–537.
6. *European Pharmacopeia* / European Directorate for the quality of medicines and healthcare. 10th edition, Supplement 10.0. Vol. 1. Council of Europe, Strasbourg, 2019. P. 2032–2034, 2049–2051, 2060–2062, 2690–2691, 3480–3481, 3507–3508, 3718–3721, 4005–4012.
7. Лекционный и информационный материал.

Занятие 13

ФАРМАКОПЕЙНЫЙ КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ ПРОИЗВОДНЫХ ТЕРПЕНОИДОВ, ХРОМОНА, СЕКОПРОИЗВОДНЫХ ЭРГОСТЕРИНА И НАФТОХИНОНА, ОТНОСЯЩИХСЯ К ЖИРОРАСТВОРИМЫМ ВИТАМИНАМ И ИХ ПРОИЗВОДНЫМ

Цель: ознакомить студентов со способами получения, структурными формулами, свойствами, контролем качества, химическими основами фармакологического действия и условиями хранения фармацевтических субстанций производных терпеноидов, хромона, эргостерина и нафтохинона, относящихся к жирорастворимым витаминам и их производным;

сформировать у студентов навыки фармакопейного контроля качества фармацевтических субстанций производных терпеноидов, хромона, эргостерина и нафтохинона, относящихся к жирорастворимым витаминам и их производным.

Требования к исходному уровню знаний: повторить строение жирорастворимых витаминов — производных эргостерина и нафтохинона; химические свойства и строение терпеноидов и производных хромона.

Контрольные вопросы по теме занятия

1. Характеристика и классификация жирорастворимых витаминов. Понятие о витаминоподобных веществах. Кальция пантотенат.
2. Способы получения, структурная формула, свойства, контроль качества, химические основы фармакологического действия и условия хранения жирорастворимых витаминов: ретинол и его эфиры (ацетат, пальмитат и др.), ретиноиды (третиноин, изотретиноин, адапален и др.), эргокальциферол, холекальциферол, α -токоферол, α -токоферилацетат, *RRR*- α -токоферилацетат, менадион, менадиона натрия бисульфит.

Ситуационные задачи

1. Почему лекарственные препараты, содержащие ретинол (например, Аевит с ретинола пальмитатом) рекомендуют принимать непродолжительными курсами (20–40 дней) с промежутками 3–6 месяцев? Опишите процесс элиминации ретинола из организма.

2. В аптеку обратился пациент, принимающий холекальциферол, с просьбой разъяснить значение аббревиатуры МЕ около обозначения дозировки лекарственного препарата. Какой массе вещества соответствует 1 МЕ? Какая дозировка витамина Д может рекомендоваться как профилактическая?

3. За счет каких особенностей структуры токоферол эффективен в качестве антиоксиданта? Приведите схему образования устойчивых свободных радикалов.

4. Почему в качестве метода окислительно-восстановительного титрования менадиона натрия бисульфита была выбрана цериметрия. В чем преимущества данного способа титрования в сравнении с другими для данного вещества?

5. Проведите фармацевтическое консультирование при реализации витаминно-минерального комплекса беременной женщине во 2-м триместре для поддержания функций организма.

**Алгоритм выполнения лабораторной работы
«Контроль качества альфа-токоферилацетата, менадиона натрия бисульфита»**

Цель работы: сформировать у студентов навыки контроля качества альфа-токоферилацетата и менадиона натрия бисульфита.

Контроль качества фармацевтической субстанции альфа-токоферилацетата по показателю «ОПИСАНИЕ» в соответствии с ГФ РБ

Прозрачная бесцветная или слегка зеленоватая вязкая маслянистая жидкость.

Наблюдение:

Заключение:

**Контроль качества РДИ менадиона натрия бисульфита по показателю
«ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)»**

А. Абсорбционная спектрофотометрия в УФ и видимой областях (2.2.25)

Испытуемый раствор (а). Содержимое 1 ампулы растворяют в 100 мл воды Р.

Испытуемый раствор (а) готов заранее!

Испытуемый раствор (б). 2,5 мл испытуемого раствора (а) доводят водой Р до объема 10 мл.

Спектр поглощения испытуемого раствора (а) в области от 280 до 340 нм имеет максимум при 305 нм.

Спектр поглощения испытуемого раствора (б) в области от 220 нм до 280 нм имеет максимум при 230 нм и 265 нм и минимум при 248 нм.

Максимумы и минимумы поглощения испытуемых растворов:

Результат:

Б. Испытуемый раствор (а) дает реакцию (а) на натрий (2.3.1)

Уравнение реакции:

Аналитический эффект:

Результат:

Заключение по РДИ менадиона натрия бисульфита:

Литература

1. 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.

2. *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. 651–653, 972–978, 1078–1079, 1152–1154.

3. *Фармацевтическая химия* : учеб. / под ред. Г. В. Раменской. Москва : Бинум. Лаборатория знаний, 2021. С. 305–306, 320–322, 349–353, 369–372.

4. *Фармацевтическая химия* : учеб. / под ред. Т. В. Плетеневой. Москва : Гэотар-Медиа, 2017. С. 214, 220–221.

5. *Фармацевтическая химия*: учеб. / под ред. А. П. Арзамасцева. Москва : Гэотар-Медиа, 2004. С. 287, 318–321, 337–339, 412–415.

6. *European Pharmacopoeia / European Directorate for the quality of medicines and healthcare*. 10th edition, Supplement 10.0. Vol. 1. Council of Europe, Strasbourg, 2019. P. 1761–1762, 2063–2064, 2195–2197, 2518–2520, 3009–3010, 3196–3197, 3555–3557, 4057–4066, 4082–4083.

7. Лекционный и информационный материал.

Занятие 14

ФАРМАКОПЕЙНЫЙ КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ ПРОИЗВОДНЫХ АРОМАТИЧЕСКИХ АМИНОКИСЛОТ, ОТНОСЯЩИХСЯ К ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВАМ ДЛЯ МЕСТНОЙ АНЕСТЕЗИИ

Цель: ознакомить студентов со способами получения, структурными формулами, свойствами, контролем качества, химическими основами фармакологического действия, связью структуры и действия и условиями хранения фармацевтических субстанций производных ароматических аминокислот, относящихся к лекарственным средствам для местной анестезии;

сформировать у студентов навыки фармакопейного контроля качества фармацевтических субстанций производных ароматических аминокислот, относящихся к лекарственным средствам для местной анестезии.

Требования к исходному уровню знаний: повторить строение и химические свойства ароматических аминокислот, строение натриевых каналов, понятие о местных анестетиках и местно-раздражающих средствах.

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, проксиметакаина гидрохлорид. Местные анестетики как производные ароматических аминокислот.

2. Местно-раздражающие средства.

Ситуационные задачи

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

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

3. Как связана длительность действия местных анестетиков с природой промежуточной цепочки? Приведите примеры, обозначьте структурные фрагменты.

4. Какой метод применяется для количественного определения бензокаина? Почему данный процесс должен протекать при охлаждении. Какой метод определения КТТ вы считаете наиболее оптимальным? Ответ обоснуйте.

5. В какой форме находится прокаина гидрохлорид при физиологическом значении pH? ($pK_a = 7,8-9,0$). Как кислотность среды будет влиять на проникновение через мембраны и связывание с мишенью?

6. Почему при алкалиметрическом титровании прокаина гидрохлорида до титрования прибавляют небольшое количество кислоты хлористоводородной? Приведите уравнение протекающей реакции.

7. Предложите методы химической идентификации оксибупрокаина гидрохлорида.

8. Какие преимущества имеют лекарственные препараты для уменьшения боли в горле с оксибупрокаином в составе по сравнению с лекарственными препаратами с лидокаином в составе? Приведите торговые наименования.

**Алгоритм выполнения лабораторной работы
«Контроль качества фармацевтических субстанций прокаина гидрохлорида
и бензокаина»**

Цель работы: сформировать у студентов навыки контроля качества прокаина гидрохлорида и бензокаина.

**Контроль качества фармацевтической субстанции прокаина гидрохлорида
в соответствии с ГФ РБ**

ПОДЛИННОСТЬ

А. Температура плавления (2.2.14): от 154 °С до 158 °С.

Значение:

Результат:

Б. К 0,2 мл *раствора S* прибавляют 2 мл *воды P* и 0,5 мл *кислоты серной разведенной P* и встряхивают. К полученному раствору прибавляют 1 мл раствора 1 г/л *калия перманганата P*. Окрашивание сразу же исчезает.

Уравнение реакции:

Аналитический эффект:

Результат:

В. 1 мл *раствора S* доводят *водой P* до объема 100 мл. 2 мл полученного раствора подкисляют *кислотой хлористоводородной разведенной P* и прибавляют 0,2 мл раствора *натрия нитрита P*. Через 1—2 мин прибавляют 1 мл раствора *β-нафтола P*; появляется интенсивное оранжевое или красное окрашивание и, как правило, образуется осадок такого же цвета.

Уравнения реакций:

Аналитический эффект:

Результат:

Раствор *S*. 1,25 г испытуемого образца растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, *P* и доводят до объема 25,0 мл этим же растворителем.

ИСПЫТАНИЯ

pH (2.2.3). От 5,0 до 6,5.

16,0 мл раствора *S* доводят водой, свободной от углерода диоксида, *P* до объема 40 мл.

Значение:

Результат:

Заключение по прокаина гидрохлориду:

Количественное определение бензокаина в соответствии с ГФ РБ

0,400 г испытуемого образца растворяют в 50 мл кислоты хлористоводородной разведенной *P*, прибавляют 3 г калия бромида *P*. Охлаждают в воде со льдом и затем медленно титруют при постоянном перемешивании 0,1 *M* раствором натрия нитрита, поддерживая температуру раствора около 15°C (в качестве индикатора используют раствор тропеолина 00 *P* в смеси с метиленовым синим *P* (0,2 мл раствора тропеолина 00 *P* и 0,1 мл раствора метиленового синего *P*) — титруют до перехода окраски от красно-фиолетовой до голубой).

1 мл 0,1 *M* раствора натрия нитрита соответствует 16,52 мг $C_9H_{11}NO_2$.

Содержание: не менее 99,0 % и не более 101,0 % (в пересчете на сухое вещество).

Уравнение реакции:

Формулы и расчеты:

Результат:

Литература

1. 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.

2. 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. 219–221, 256–257, 599–601, 836–838, 958–960.

3. *Фармацевтическая химия* : учеб. / под ред. Г. В. Раменской. Москва : Бином. Лаборатория знаний, 2021. – С. 382–387, 395–401.

4. *Фармацевтическая химия* : учеб. / под ред. Т. В. Плетеневой. Москва : Гэотар-Медиа, 2017. С. 229–235, 245, 248.

5. *Фармацевтическая химия*: учеб. / под ред. А. П. Арзамасцева. Москва : Гэотар-Медиа, 2004. С. 349, 360–363.

6. *European Pharmacopeia* / European Directorate for the quality of medicines and healthcare. 10th edition, Supplement 10.0. Vol. 1. Council of Europe, Strasbourg, 2019. P. 1876–1877, 1944–1946, 2015–2017, 3095–3098, 3453–3454, 3642, 3997–3999.

7. Лекционный и информационный материал.

Занятие 15

ИТОГОВОЕ ЗАНЯТИЕ «ФАРМАКОПЕЙНЫЙ АНАЛИЗ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СУБСТАНЦИЙ АРОМАТИЧЕСКОЙ И ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКОЙ ПРИРОДЫ, ВИТАМИНОВ, ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ МЕСТНОЙ АНЕСТЕЗИИ»

Цель: систематизировать знания, полученные при изучении фармакопейного контроля качества ароматических и гетероциклических фармацевтических субстанций, фармацевтической химии витаминов и лекарственных средств для местной анестезии.

Требования к исходному уровню знаний: повторить фармакопейный контроль качества ароматических и гетероциклических фармацевтических субстанций, фармацевтическую химию витаминов и лекарственных средств для местной анестезии.

Контрольные вопросы по теме занятия

Фармакопейный контроль качества и применение следующих **фармацевтических субстанций**:

- фенол;
- бензилбензоат;
- резорцин;
- парацетамол;
- бензойная кислота;
- натрия бензоат;
- салициловая кислота;
- натрия салицилат;
- хлорамфеникол и его сложные эфиры (пальмитат и др.);
- сульфаниламид;
- сульфацетамид натрия;
- сульфадiazин серебра;
- нитрофура́л;
- метронидазол и его бензоат;
- аскорбиновая кислота;
- рутозид тригидрат;
- троксерутин;
- метамизол натрия моногидрат;
- бендазола гидрохлорид (дибазол);
- никотиновая кислота;
- никотинамид;
- пиридоксина гидрохлорид;
- папаверина гидрохлорид;

- дротаверина гидрохлорид;
- кофеин и его моногидрат;
- теofilлин и его моногидрат;
- аминофиллин (теofilлин-этилендиамин, теofilлин-этилендиамин гидрат и для инъекций);
- фолиевая кислота;
- рибофлавин и рибофлавина натрия фосфат;
- соли тиаминa (нитрат, гидрохлорид);
- сложные эфиры тиаминa (бенфотиамин, кокарбоксилаза);
- цианокобаламин;
- ретинол и его эфиры (ацетат, пальмитат и др.);
- изотретиноин;
- эргокальциферол и холекальциферол;
- α-токоферол и его сложные эфиры (стереоизомерия);
- менадиона натрия бисульфит;
- бензокаин;
- проксиметакаина гидрохлорид;
- прокаина гидрохлорид;
- оксибупрокаина гидрохлорид;
- тетракаина гидрохлорид;
- лидокаина гидрохлорид моногидрат;
- бупивакаина гидрохлорид;
- артикаина гидрохлорид.

В фармакопейном контроле качества и медицинском применении указанных фармацевтических субстанций обратите особое внимание на следующие *разделы*:

- химическая формула, описание (свойства), растворимость, хранение;
- подлинность (идентификация);
- количественное определение;
- химические основы фармакологического действия (медицинское применение).

Характеристика, классификация, химическое строение и химические основы фармакологического действия изучаемых групп лекарственных средств:

1. Амфениколы: определение, химическое строение, представители, химический механизм действия. Спектр антимикробного действия. Пролекарства и соли хлорамфеникола.

2. Сульфаниламиды: определение, классификация, химическое строение, представители, химические аспекты механизма действия. Сульфаниламиды и триметоприм, их комбинации (ко-тримоксазол). Спектр противомикробного действия. Сульфаниламиды длительного действия.

3. Нитрофураны: определение, классификация, химическое строение, представители, химические аспекты механизма действия. Спектр антимикробного действия. Фосфомицин.

4. Нитроимидазолы: определение, классификация, химическое строение, представители, химические аспекты механизма действия. Спектр противомикробной активности.

5. Анальгетики-антипиретики: определение, классификация, химическое строение, химические аспекты механизма действия. Влияние на ЦОГ.

6. Производные ксантина — ингибиторы фосфодиэстераз: определение, классификация, химическое строение, представители, особенности действия, исходя из химической структуры. Селективность действия.

7. Производные изохинолина — ингибиторы фосфодиэстераз: определение, классификация, химическое строение, представители, особенности действия, исходя из химической структуры. Селективность действия.

8. Характеристика и классификация витаминов, водорастворимых витаминов.

9. Характеристика, химическое строение, физико-химические свойства и химические основы фармакологического действия аскорбиновой кислоты.
10. Характеристика, химическое строение, физико-химические свойства и химические основы фармакологического действия биофлавоноидов и их производных.
11. Характеристика, химическое строение, физико-химические свойства и химические основы фармакологического действия витаминов группы РР.
12. Характеристика, химическое строение, физико-химические свойства и химические основы фармакологического действия витаминов В₆ и В₁₂.
13. Характеристика, химическое строение, физико-химические свойства и химические основы фармакологического действия витаминов группы В₂ и В_с.
14. Характеристика и классификация жирорастворимых витаминов. Понятие о витаминоподобных веществах.
15. Характеристика, химическое строение, физико-химические свойства и химические основы фармакологического действия ретинола и ретиноидов.
16. Характеристика, химическое строение, физико-химические свойства и химические основы фармакологического действия витаминов и провитаминов группы Д.
17. Характеристика, химическое строение, физико-химические свойства и химические основы фармакологического действия токоферолов и нафтохинонов.
18. Классификация и химическое строение местных анестетиков. Свойства «идеального» местного анестетика. Химическое строение и продолжительность действия местных анестетиков. Местно-раздражающие средства.
19. Связь структуры и действия анестетиков сложноэфирного типа. Недостатки кокаина как местного анестетика сложноэфирного типа. Гидролиз кокаина.
20. Связь структуры и действия анестетиков анилидного типа. Уравнение Гендерсона-Хассельбаха и этапы ионизация местных анестетиков при физиологическом значении рН как основа их механизма действия.

Литература

См. литературу к занятиям 8–14.

Занятие 16

КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ АПТЕЧНОГО ИЗГОТОВЛЕНИЯ (ЭКСТЕМПОРАЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ). КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ПРОМЫШЛЕННОГО ПРОИЗВОДСТВА

Цель: ознакомить студентов с подходами к контролю качества лекарственных препаратов аптечного изготовления (экстемпоральных лекарственных препаратов) и лекарственных препаратов промышленного производства;

сформировать у студентов навыки контроля качества лекарственных препаратов аптечного изготовления (экстемпоральных лекарственных препаратов) и лекарственных препаратов промышленного производства.

Требования к исходному уровню знаний: повторить основы аптечного изготовления растворов, порошков, мазей и прочих экстемпоральных лекарственных препаратов.

Контрольные вопросы по теме занятия

1. Особенности контроля качества лекарственных препаратов аптечного изготовления (экстемпоральных лекарственных препаратов). Нормативные правовые акты, регламентирующие контроль качества лекарственных препаратов аптечного изготовления. Внутриаптечный контроль качества лекарственных препаратов и его виды. Статья ГФ РБ «Экспресс-анализ экстемпоральных лекарственных средств». Отличия экспресс-анализа от фармакопейного контроля качества.

2. Методы экспресс-анализа. Контроль качества порошков, растворов, мазей, суппозиторий и других лекарственных форм аптечного изготовления. Оценка качества экстемпоральных лекарственных препаратов.

3. Отбор пробы и пробоподготовка при анализе различных лекарственных форм.

4. Критерии выбора методов идентификации и количественного определения лекарственных препаратов промышленного производства.

5. Фармако-технологические испытания.

6. Методы, используемые в анализе лекарственных форм промышленного производства. Подходы к контролю качества разных лекарственных форм промышленного производства.

7. Особенности анализа многокомпонентных лекарственных препаратов.

8. Контроль качества вспомогательных веществ в составе лекарственных форм (консерванты и др.).

Ситуационные задачи

1. Проведите сравнительную характеристику Метода 1 и Метода 2 количественного определения Аскорбиновой кислоты 2% раствора экстемпорального изготовления по параметрам: метод титрования, титрант, способ обнаружения КТТ, функциональные группы, задействованные в превращениях. Приведите уравнения реакций.

2. Предложите методы определения подлинности каждого из компонентов суппозитория состава:

Папаверина гидрохлорида 0,04 г

Анестезина 0,3 г

Масла какао 1,0 г

Напишите уравнения реакций.

3. При проведении количественного анализа прописи состава:

Kalii iodidi 1,5

Aquae purificatae ad 15 ml

Измеренный показатель преломления составил 1,3501. Рассчитайте концентрацию вещества в растворе ($F=0,0013$). Найдите относительное и абсолютное отклонение. С учетом допустимых норм отклонений сделайте вывод о том, удовлетворительно ли приготовлена лекарственная форма.

4. Провизору фармацевтического предприятия необходимо составить нормативный документ по качеству на новый лекарственный препарат – таблетки вещества А. Какие обязательные разделы должны быть включены в этот документ?

5. Предложите применяемые методы/контролируемые показатели для фолиевой кислоты в таблетках 0,400 г и субстанции фолиевой кислоты в разделах фармакопейной статьи «Определение», «Описание», «Подлинность», «Испытания», «Количественное определение», «Хранение». Ответ оформите в виде таблицы.

**Алгоритм выполнения лабораторной работы
«Экспресс анализ лекарственной формы аптечного изготовления титриметрическим
и рефрактометрическим методами, контроль качества лекарственных форм
промышленного производства»**

Цель работы: сформировать у студентов навыки контроля качества лекарственных препаратов аптечного изготовления и промышленного производства.

Контроль качества аскорбиновой кислоты 2 % раствора

ОПИСАНИЕ

Прозрачная бесцветная или со слабым желтоватым оттенком жидкость.

Внешний вид:

Результат:

ПОДЛИННОСТЬ

А. К 1 мл испытуемого образца прибавляют 0,5 мл *раствора серебра нитрата Р2*. Образуется темно-серый осадок.

Уравнение реакции:

Формулы и расчеты:

Результат:

Б. К 0,2 мл испытуемого образца прибавляют по каплям раствор 1 г/л дихлорфенолин-дофенола натриевой соли Р в 96 % спирте Р. Синяя окраска последнего исчезает.

Уравнение реакции:

Формулы и расчеты:

Результат:

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

МЕТОД 1

К 2,0 мл испытуемого образца прибавляют 0,5 мл раствора калия йодида Р1, 2 мл раствора крахмала, свободного от йодидов, Р, 1 мл раствора 274 г/л кислоты хлористоводородной разведенной Р и титруют 0,0167 М раствором калия йодата до появления слабо-синего окрашивания.

1 мл 0,0167 М раствора калия йодата соответствует 8,806 мг $C_6H_8O_6$.

Уравнение реакции:

Формулы и расчеты:

Результат:

МЕТОД 2

К 2,00 мл испытуемого образца прибавляют 2 капли раствора фенолфталеина Р1 и титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида до получения розового окрашивания.

1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида соответствует 17,61 мг $C_6H_8O_6$.

Уравнение реакции:

Формулы и расчеты:

Результат:

Заключение по аскорбиновой кислоте 2%-ному раствору:

Контроль качества калия йодида 5 % раствора

ОПИСАНИЕ

Прозрачная бесцветная жидкость.

Внешний вид:

Результат:

ПОДЛИННОСТЬ

А. Испытуемый образец дает *реакцию (а)* на калий (2.3.1)

К 2 мл раствора прибавляют 1 мл *раствора натрия карбоната* и нагревают; осадок не образуется. К горячему раствору прибавляют 0,05 мл раствора *натрия сульфида*; осадок не образуется. Раствор охлаждают в ледяной воде, прибавляют 2 мл раствора 150 г/л *кислоты винной* и отстаивают; образуется белый кристаллический осадок.

Уравнение реакции:

Аналитический эффект:

Результат:

Б. Испытуемый образец дает *реакцию (б)* на йодиды (2.3.1)

К 0,2 мл раствора прибавляют 0,5 мл *кислоты серной разведенной Р*, 0,1 мл *раствора калия дихромата Р*, 2 мл *воды Р*, 2 мл *хлороформа Р*, встряхивают в течение нескольких секунд и оставляют до расслоения; хлороформный слой приобретает фиолетовую или красно-фиолетовую окраску.

Уравнение реакции:

Аналитический эффект:

Результат:

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

МЕТОД 1

К 10,0 мл испытуемого раствора прибавляют 5 капель *кислоты уксусной разведенной Р* и титруют 0,1 М *раствором серебра нитрата* до окрашивания осадка в розовый цвет, используя в качестве индикатора раствор 1 г/л *эозина Н Р*.

1 мл 0,1 М *раствора серебра нитрата* соответствует 16,6 мг KI.

Уравнение реакции:

Аналитический эффект:

Результат:

МЕТОД 2

Используют только для 5 % раствора калия йодида.

Определяют показатель преломления (2.2.6); $F_{KI, 5\%} \cdot 5\% = 0,00130$.

Формулы и расчеты:

Результат:

Заключение по калий йодида 5 % раствору:

Контроль качества натрия гидрокарбоната 4 % раствора для инъекций

ОПИСАНИЕ

Прозрачная бесцветная жидкость со значением pH от 8,1 до 8,9.

Внешний вид:

Результат:

ПОДЛИННОСТЬ

А. 2 мл испытуемую образца дают реакции (а) и (с) на натрий (2.3.1).

а) К 2 мл раствора прибавляют 2 мл раствора 150 г/л калия карбоната Р и нагревают до кипения; осадок не образуется. К раствору прибавляют 4 мл раствора калия пуроантимоната Р и нагревают до кипения, затем охлаждают в ледяной воде и при необходимости потирают внутренние стенки пробирки стеклянной палочкой; образуется плотный осадок белого цвета.

Уравнение реакции:

Аналитический эффект:

Результат:

б) Соль натрия, смоченная кислотой хлористоводородной и внесенная в бесцветное пламя, окрашивает его в желтый цвет.

Аналитический эффект:

Результат:

Б. К 3–5 каплям испытуемого образца прибавляют 2–3 капли кислоты уксусной разведенной Р. Наблюдается бурное выделение пузырьков газа.

Уравнение реакции:

Аналитический эффект:

Результат:

В. К 4–5 каплям испытуемого образца прибавляют 5 капель насыщенного раствора *магния сульфата Р* (к 100 г *магния сульфата Р* прибавляют 100 мл *воды Р*, встряхивают в течение 24 ч и фильтруют) и кипятят. Образуется белый осадок.

Уравнение реакции:

Аналитический эффект:

Результат:

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

МЕТОД 1

1,0 мл испытуемого образца титруют 0,1 М раствором кислоты хлористоводородной до появления розового окрашивания, используя в качестве индикатора раствор *метилового оранжевого Р*.

1 мл 0,1 М раствора кислоты хлористоводородной соответствует 8,40 мг NaHCO_3 .

Уравнение реакции:

Аналитический эффект:

Результат:

МЕТОД 2

Определяют показатель преломления (2.2.6); $F_{\text{NaHCO}_3, 4\%} = 0,00125$.

Формулы и расчеты:

Результат:

Заключение по натрия гидрокарбоната 4 % раствору:

Однородность массы для единицы дозированного лекарственного средства (2.9.5)

20 единиц дозированного лекарственного средства (таблетки амлодипин) отбирают по статистически обоснованной схеме, взвешивают каждую в отдельности и рассчитывают среднюю массу. Лекарственное средство считают выдержавшим испытание, если не более двух индивидуальных масс отклоняются от средней массы на величину, превышающую значение, указанное в таблице.

Лекарственная форма	Средняя масса	Допустимое отклонение, %
Таблетки (без оболочки и покрытые пленочной оболочкой)	80 мг и менее	10
	Более 80 мг, но менее 250 мг	7,5
	250 мг или более	5

Результаты:

$m_1 =$

$m_8 =$

$m_{15} =$

$m_2 =$

$m_9 =$

$m_{16} =$

$m_3 =$

$m_{10} =$

$m_{17} =$

$m_4 =$

$m_{11} =$

$m_{18} =$

$m_5 =$

$m_{12} =$

$m_{19} =$

$m_6 =$

$m_{13} =$

$m_{20} =$

$m_7 =$

$m_{14} =$

Расчеты:

Результат:

Заключение по таблеткам амлодипина:

Литература

1. 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.
2. Об утверждении инструкции о порядке и условиях контроля качества лекарственных средств, изготовленных в аптеках : Постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 17.04.2015 № 49 с изм. и доп.
3. Лекционный и информационный материал.

Занятие 17

ИТОГОВОЕ ЗАНЯТИЕ ПО ЛАБОРАТОРНЫМ РАБОТАМ

Цель занятия: закрепление практических навыков и профессиональных компетенций, приобретенных в ходе изучения учебной дисциплины «Фармацевтическая химия» на 3 курсе.

Требования к исходному уровню знаний: повторить основы фармакопейных и нефармакопейных методов анализа лекарственных средств.

Перечень практических навыков

1. Ацидиметрическое титрование натрия гидрокарбоната.
2. Алкалиметрическое титрование салициловой кислоты.
3. Алкалиметрическое титрование бензойной кислоты.
4. Алкалиметрическое титрование никотиновой кислоты.
5. Комплексометрическое титрование цинка сульфата гептагидрата.
6. Определение температуры плавления никотиновой кислоты.
7. Определение температуры плавления салициловой кислоты.
8. Определение температуры плавления прокаина гидрохлорида.
9. Поляриметрическое определение аскорбиновой кислоты.
10. Поляриметрическое определение фолиевой кислоты.

11. Спектрофотометрическое определение нитрофураля (подлинность).
12. Спектрофотометрическое определение нитрофураля (количественное определение).
13. Спектрофотометрическое определение хлорамфеникола в капсулах.
14. Определение рН раствора прокаина гидрохлорида.
15. Рефрактометрическое определение глюкозы 5% раствора.
16. Рефрактометрическое определение магния сульфата 5 % раствора.
17. Определение рН раствора натрия эдетата.
18. Определение лекарственных препаратов по структурным формулам, отнесение их к определенным фармакотерапевтическим и химическим группам с указанием условий хранения.*
19. Расчет результатов спектрофотометрического, титриметрического, поляриметрического и рефрактометрического определения, их интерпретация и заключение о соответствии лекарственного средства требованиям нормативной документации

*Указывается следующая информация: фармакопейное название (с указанием химической формы), производным чего является (по химической классификации), фармакологическое действие / заболевание, при котором применяется данное ЛС и условия хранения.

ВОПРОСЫ ДЛЯ ПОДГОТОВКИ

к курсовому экзамену по учебной дисциплине «Фармацевтическая химия»
для студентов 3-го курса фармацевтического факультета ДФПО и МФИУ
с русским языком обучения по специальности «Фармация»

Блок 1. Общие вопросы фармацевтической химии и методы анализа, используемые в фармацевтической химии

1. Терминология, используемая в фармацевтической химии: лекарственное средство (ЛС), лекарственный препарат, фармацевтическая субстанция, вспомогательное вещество, лекарственная форма, оригинальный лекарственный препарат, воспроизведенный лекарственный препарат (генерик).

2. Терминология, используемая в фармацевтической химии: антисептический лекарственный препарат, гомеопатический лекарственный препарат, биологический лекарственный препарат, иммунологический лекарственный препарат (иммунобиологический лекарственный препарат), радиофармацевтический лекарственный препарат и др.

3. Правила выбора наименований лекарственных средств. Наименования фармацевтических субстанций: химическое название, МНН, национальное наименование. Торговые наименования лекарственных препаратов.

4. Классификации лекарственных веществ, используемые в фармацевтической химии: химическая классификация, АТХ классификация.

5. Источники и способы получения лекарственных средств: выделение лекарственных веществ из природных источников, химическая модификация природных соединений, получение лекарственных веществ путем полного химического синтеза.

6. Современные требования к лекарственным средствам: безопасность, эффективность, качество. Система обеспечения качества лекарственных средств на всех этапах создания и использования. Стандарты надлежащих практик: надлежащая практика исследования (GRP), надлежащая лабораторная практика (GLP), надлежащая клиническая практика (GCP), надлежащая производственная практика (GMP), надлежащая дистрибьюторская практика (GDP), надлежащая аптечная практика (GPP), надлежащая практика хранения (GSP), надлежащая практика фармаконадзора (GVP) и др.

7. Структура системы контроля качества лекарственных средств в Республике Беларусь. Фальсификация лекарственных средств.

8. Нормативная документация, регламентирующая качество фармацевтических субстанций и лекарственных средств. ГФ РБ: структура, общие и частные фармакопейные статьи. Основные принципы фармакопейного анализа. Фармакопея ЕАЭС.

9. Стабильность лекарственных средств, ее виды. Факторы, влияющие на стабильность: физические, микробиологические, химические. Методы повышения стабильности: физические, химические (стабилизаторы), антимикробные (консерванты).

10. Испытания стабильности (решение Коллегии ЕЭК от 2018 № 69 с изм. и доп.): долгосрочные, ускоренные, стрессовые, промежуточные. Срок годности (Закон Республики Беларусь от 2006 № 161-З с изм. и доп.), дата истечения срока годности (решение Коллегии ЕЭК от 2018 № 69 с изм. и доп.).

11. Классификация фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов по условиям хранения. Примеры хранения отдельных групп с указанием условий хранения.

12. Гравиметрический метод анализа. Сущность метода. Этапы гравиметрического анализа. Применение в фармацевтическом анализе.

13. Титриметрические методы анализа: классификация (по типу химической реакции, по способу титрования). Титрованные растворы, их стандартизация (установление поправочного коэффициента: k).

14. Определение азота в органических соединениях (метод Кьельдаля).

15. Кислотно-основное титрование в водных средах. Сущность метода (*титрант, уравнения протекающих реакций, установление конечной точки титрования (КТТ) (индикаторы и др.), условия выполнения*). Применение в фармацевтическом анализе.
16. Кислотно-основное титрование в водной-органических средах. Сущность метода. Применение в фармацевтическом анализе.
17. Кислотно-основное титрование в неводных средах. Сущность метода. Применение в фармацевтическом анализе.
18. Комплексометрическое титрование: комплексометрия. Сущность метода. Применение в фармацевтическом анализе.
19. Осадительное титрование: аргентометрия. Сущность метода. Применение в фармацевтическом анализе.
20. Окислительно-восстановительное титрование: йоди(о)метрия, хлориодометрия, йодатометрия, броматометрия. Сущность методов. Применение в фармацевтическом анализе.
21. Окислительно-восстановительное титрование: нитритометрия, перманганатометрия, цериметрия. Сущность методов. Применение в фармацевтическом анализе.
22. Спектрометрические методы: общая характеристика и классификация.
23. Атомно-абсорбционная спектрометрия. Основные принципы. Устройство прибора. Применение в фармацевтическом анализе.
24. Молекулярная абсорбционная спектрометрия в ультрафиолетовой и видимой областях. Основные принципы. Устройство приборов, их различия. Применение в фармацевтическом анализе.
25. Спектрометрия в инфракрасной области. Основные принципы. Устройство прибора. Применение в фармацевтическом анализе.
26. Атомно-эмиссионная спектрометрия. Основные принципы. Устройство прибора. Применение в фармацевтическом анализе.
27. Флуориметрия. Основные принципы. Устройство прибора. Применение в фармацевтическом анализе.
28. Спектрометрические методы, основанные на рассеянии электромагнитного излучения (нефелометрия, турбидиметрия). Основные принципы. Устройство приборов. Применение в фармацевтическом анализе.
29. Рефрактометрия. Основные принципы. Устройство прибора. Применение в фармацевтическом анализе.
30. Хироптические методы анализа (поляриметрия). Основные принципы. Устройство приборов. Применение в фармацевтическом анализе.
31. Хроматографические методы анализа. Общая характеристика и классификация.
32. Газовая хроматография. Основные принципы. Классификация. Устройство газового хроматографа. Детекторы. Применение в фармацевтическом анализе.
33. ТСХ. Основные принципы. Способы получения. Основные хроматографические параметры. Применение в фармацевтическом анализе.
34. ВЭЖХ. Основные принципы. Устройство жидкостного хроматографа. Детекторы. Применение в фармацевтическом анализе.
35. Виды жидкостной хроматографии (эксклюзионная хроматография, ионообменная хроматография). Сверхкритическая флюидная хроматография. Основные принципы. Применение в фармацевтическом анализе.
36. Масс-спектрометрия. Основные принципы и этапы. Основные методы ионизации. Применение в фармацевтическом анализе Сочетание масс-спектрометрии с хроматографическими методами.
37. Термические методы анализа: термогравиметрия, дифференциальный термический анализ, дифференциальная сканирующая калориметрия. Основные принципы. Применение в фармацевтическом анализе.

38. Белоксвязывающие методы анализа: иммунохимические методы. Основные принципы. Классификация. Применение в фармацевтическом анализе.

39. Белоксвязывающие методы анализа: иммунофлуоресцентные и рецепторные методы. Основные принципы. Классификация. Применение в фармацевтическом анализе.

40. Биологические методы анализа: определение активности антибиотиков. Общие принципы. Методология. Применение в фармацевтическом анализе.

Блок 2. Реакции идентификации и обнаружения примесей и фармакопейные испытания

1. Фармацевтический анализ: определение, особенности, виды (фармакопейный, поэтапный контроль качества при промышленном производстве, экспресс-анализ экстренных лекарственных форм, биофармацевтический анализ).

2. Классификация реактивов. Приготовление растворов реактивов, эталонных и буферных растворов. Сроки годности и маркировка реактивов. Индикаторы. Особенности приготовления растворов индикаторов, используемых в фармакопейном анализе.

3. Физические свойства субстанций: агрегатное состояние, внешний вид, окраска, гигроскопичность, кристалличность, полиморфизм.

4. Растворимость фармацевтических субстанций. Условные термины, обозначающие растворимость. Методика определения растворимости. Кислотно-основные свойства лекарственных веществ (основные теории кислот и оснований). Уравнение Гендерсона-Хассельбаха.

5. Реакции подлинности (идентификации) на неорганические катионы: алюминий, кальций, магний, цинк.

6. Реакции подлинности (идентификации) на неорганические катионы: аммония соли, аммония соли и соли летучих оснований, калий.

7. Реакции подлинности (идентификации) на неорганические катионы: свинец, серебро, сурьма.

8. Реакции подлинности (идентификации) на неорганические катионы: висмут, железо, мышьяк.

9. Реакции подлинности (идентификации) на неорганические анионы: йодиды, хлориды, силикаты.

10. Реакции подлинности (идентификации) на неорганические анионы: карбонаты и гидрокарбонаты, нитраты, нитриты.

11. Реакции подлинности (идентификации) на неорганические анионы: сульфаты, сульфиты, фосфаты.

12. Реакции подлинности (идентификации) на неорганические ионы: натрий, ртуть, бромиды.

13. Реакции подлинности (идентификации) на органические вещества: ацетаты, ацетил, бензоаты, салицилаты.

14. Реакции подлинности (идентификации) на органические вещества: алкалоиды, амины первичные ароматические.

15. Реакции подлинности (идентификации) на органические вещества: барбитураты, тартраты.

16. Реакции подлинности (идентификации) на органические вещества: ксантины, тартраты.

17. Реакции подлинности (идентификации) на органические вещества: лактаты, цитраты, сложные эфиры.

18. Общие и частные методы обнаружения примесей. Испытания на предельное содержание примесей: аммония соли (A-D), мышьяк (A, B).

19. Общие и частные методы обнаружения примесей. Испытания на предельное содержание примесей: кальций, хлориды, фториды, сульфаты.

20. Общие и частные методы обнаружения примесей. Испытания на предельное содержание примесей: магний, магний и щелочноземельные металлы, фосфаты, калий.
21. Общие и частные методы обнаружения примесей. Испытания на предельное содержание примесей: тяжелые металлы, железо, алюминий.
22. Определение температуры плавления (капиллярный метод, открытый капиллярный метод, метод мгновенного плавления). Устройство приборов.
23. Определение температуры затвердевания, температуры каплепадения, температурных пределов перегонки и температуры кипения. Устройство приборов.
24. Определение плотности. Виды плотности. Приборы для определения плотности.
25. Определение вязкости жидкостей. Виды вязкости. Приборы для определения вязкости.
26. Природа и характер посторонних веществ в лекарственных средствах. Примеси: определение, классификация (известна ли структура, установлен ли максимально допустимый уровень, по природе, по относительной токсичности). Квалификация примесей. Определение сопутствующих примесей.
27. Источники примесей. Методы определения примесей: химические, инструментальные. Способы определения: эталонный, безэталонный. Тест Эймса.
28. Определение прозрачности и степени мутности жидкостей. Приготовление эталонов.
29. Определение степени окрашивания жидкостей. Приготовление эталонов.
30. Определение летучих веществ и воды: микро- и полумикрометод по Фишеру, метод отгонки, электролитический гигрометр.
31. Определение летучих веществ и воды: потеря в массе при высушивании. Определение общей золы и сульфатной золы.
32. Остаточные растворители: общее понятие, классификация, токсичность, определение количества.
33. Определение микробиологической чистоты нестерильной продукции. Общие принципы. Критерии приемлемости. Методология испытаний. Применение в фармацевтическом анализе.
34. Электрохимические методы анализа. Общая характеристика и классификация. Основные понятия (электрохимическая ячейка, электроды, электролиты). Вольтамперометрия (прямая вольтамперометрия и амперометрическое титрование). Основные принципы. Вольтамперограмма. Применение в фармацевтическом анализе.
35. Кондуктометрия (прямая кондуктометрия и кондуктометрическое титрование). Основные принципы. Применение в фармацевтическом анализе.
36. Потенциометрия (ионометрия и потенциометрическое титрование). Основные принципы. Применение в фармацевтическом анализе. Потенциометрическое определение pH. Ионселективные электроды.
37. Основные валидационные характеристики методик и испытаний: специфичность, правильность, прецизионность, линейность, предел обнаружения, предел количественного определения, диапазон применения, устойчивость (робастность).
38. Алгоритм статистической обработки результатов химического эксперимента, основные формулы.
39. Вода очищенная, вода высокоочищенная, вода для инъекций: определение, способы получения, хранение. Фармакопейный контроль качества *воды*: удельная электропроводность, хлориды, сульфаты, кальций и магний, восстанавливающие вещества, соли аммония.

Блок 3. Фармакопейный контроль качества и медицинское применение фармацевтических субстанций

1. Фармакопейный контроль качества: барий сульфат, магния оксид легкий и магния оксид тяжелый. Химическая формула, описание (свойства), растворимость, подлинность

(идентификация), количественное определение, хранение, химические основы фармакологического действия.

2. Фармакопейный контроль качества: магния сульфат гептагидрат, магния карбонат основной легкий и тяжелый, магния цитрат. Химическая формула, описание (свойства), растворимость, подлинность (идентификация), количественное определение, хранение, химические основы фармакологического действия.

3. Фармакопейный контроль качества: кальция хлорида безводный, гексагидрат и дигидрат, кальция карбонат. Химическая формула, описание (свойства), растворимость, подлинность (идентификация), количественное определение, хранение, химические основы фармакологического действия.

4. Фармакопейный контроль качества: водорода пероксида 3 % (30 %) раствор, йод. Химическая формула, описание (свойства), растворимость, подлинность (идентификация), количественное определение, хранение, химические основы фармакологического действия.

5. Фармакопейный контроль качества: натрия хлорид и калия хлорид. Химическая формула, описание (свойства), растворимость, подлинность (идентификация), количественное определение, хранение, химические основы фармакологического действия.

6. Фармакопейный контроль качества: натрия бромид и калия бромид. Химическая формула, описание (свойства), растворимость, подлинность (идентификация), количественное определение, хранение, химические основы фармакологического действия.

7. Фармакопейный контроль качества: натрия йодид и калия йодид. Химическая формула, описание (свойства), растворимость, подлинность (идентификация), количественное определение, хранение, химические основы фармакологического действия.

8. Фармакопейный контроль качества: борная кислота, натрия тетраборат. Химическая формула, описание (свойства), растворимость, подлинность (идентификация), количественное определение, хранение, химические основы фармакологического действия.

9. Фармакопейный контроль качества: алюминия оксид гидратированный, алюминия фосфат гидратированный, алюминия хлорид гексагидрат. Химическая формула, описание (свойства), растворимость, подлинность (идентификация), количественное определение, хранение, химические основы фармакологического действия.

10. Фармакопейный контроль качества: цинка оксид, цинка сульфат гекса- и гептагидрат. Химическая формула, описание (свойства), растворимость, подлинность (идентификация), количественное определение, хранение, химические основы фармакологического действия.

11. Фармакопейный контроль качества: серебра протеинат (протаргол), калия перманганат, натрия гидрокарбонат. Химическая формула, описание (свойства), растворимость, подлинность (идентификация), количественное определение, хранение, химические основы фармакологического действия.

12. Фармакопейный контроль качества: железа сульфат гептагидрат и высушенный, железа хлорид гексагидрат, железа фумарат. Химическая формула, описание (свойства), растворимость, подлинность (идентификация), количественное определение, хранение, химические основы фармакологического действия.

13. Фармакопейный контроль качества: висмута нитрат основной, тяжелый; меди сульфат пентагидрат и безводный. Химическая формула, описание (свойства), растворимость, подлинность (идентификация), количественное определение, хранение, химические основы фармакологического действия.

14. Фармакопейный контроль качества: глицерин, глицерин 85 %, эфир анестезирующий, эфир. Химическая формула, описание (свойства), растворимость, подлинность (идентификация), количественное определение, хранение, химические основы фармакологического действия.

15. Фармакопейный контроль качества: глюкоза моногидрат и безводная, лактоза моногидрат и безводная, лактулоза. Химическая формула, описание (свойства), растворимость, подлинность (идентификация), количественное определение, хранение, химические основы фармакологического действия.

16. Фармакопейный контроль качества: сахароза, сахарин натрия. Химическая формула, описание (свойства), растворимость, подлинность (идентификация), количественное определение, хранение, химические основы фармакологического действия.

17. Фармакопейный контроль качества: D-камфора, камфора рацемическая, левоментол, ментол рацемический. Химическая формула, описание (свойства), растворимость, подлинность (идентификация), количественное определение, хранение, химические основы фармакологического действия.

18. Фармакопейный контроль качества: уксусная ледяная кислота, глицин, DL-метионин. Химическая формула, описание (свойства), растворимость, подлинность (идентификация), количественное определение, хранение, химические основы фармакологического действия.

19. Фармакопейный контроль качества: молочная кислота, S-молочная кислота, глутаминовая кислота, цистеина гидрохлорид. Химическая формула, описание (свойства), растворимость, подлинность (идентификация), количественное определение, хранение, химические основы фармакологического действия.

20. Фармакопейный контроль качества: фенол, резорцин. Химическая формула, описание (свойства), растворимость, подлинность (идентификация), количественное определение, хранение, химические основы фармакологического действия.

21. Фармакопейный контроль качества: бензойная кислота, натрия бензоат. Химическая формула, описание (свойства), растворимость, подлинность (идентификация), количественное определение, хранение, химические основы фармакологического действия.

22. Фармакопейный контроль качества: салициловая кислота, натрия салицилат. Химическая формула, описание (свойства), растворимость, подлинность (идентификация), количественное определение, хранение, химические основы фармакологического действия.

23. Фармакопейный контроль качества: хлорамфеникол и его сложные эфиры (пальмитат и др.). Химическая формула, описание (свойства), растворимость, подлинность (идентификация), количественное определение, хранение, химические основы фармакологического действия.

24. Фармакопейный контроль качества: сульфаниламид, сульфацетамид натрия. Химическая формула, описание (свойства), растворимость, подлинность (идентификация), количественное определение, хранение, химические основы фармакологического действия.

25. Фармакопейный контроль качества: нитрофурал, метронидазол и его бензоат. Химическая формула, описание (свойства), растворимость, подлинность (идентификация), количественное определение, хранение, химические основы фармакологического действия.

26. Фармакопейный контроль качества: аскорбиновая кислота. Химическая формула, описание (свойства), растворимость, подлинность (идентификация), количественное определение, хранение, химические основы фармакологического действия.

27. Фармакопейный контроль качества: рутозид тригидрат, бендазола гидрохлорид (дибазол). Химическая формула, описание (свойства), растворимость, подлинность (идентификация), количественное определение, хранение, химические основы фармакологического действия.

28. Фармакопейный контроль качества: никотиновая кислота, никотинамид. Химическая формула, описание (свойства), растворимость, подлинность (идентификация), количественное определение, хранение, химические основы фармакологического действия.

29. Фармакопейный контроль качества: пиридоксина гидрохлорид, сульфадiazин серебра. Химическая формула, описание (свойства), растворимость, подлинность (идентификация), количественное определение, хранение, химические основы фармакологического действия.

30. Фармакопейный контроль качества: папаверина гидрохлорид, дротаверина гидрохлорид. Химическая формула, описание (свойства), растворимость, подлинность (идентификация), количественное определение, хранение, химические основы фармакологического действия.

31. Фармакопейный контроль качества: теофиллин и его моногидрат, аминофиллин (теофиллин-этилендиамин, теофиллин-этилендиамин гидрат и для инъекций). Химическая формула, описание (свойства), растворимость, подлинность (идентификация), количественное определение, хранение, химические основы фармакологического действия.

32. Фармакопейный контроль качества: фолиевая кислота, парацетамол. Химическая формула, описание (свойства), растворимость, подлинность (идентификация), количественное определение, хранение, химические основы фармакологического действия.

33. Фармакопейный контроль качества: рибофлавин, рибофлавина натрия фосфат. Химическая формула, описание (свойства), растворимость, подлинность (идентификация), количественное определение, хранение, химические основы фармакологического действия.

34. Фармакопейный контроль качества: соли и сложные эфиры тиамина (бенфотиамин, кокарбоксылаза, нитрат, гидрохлорид). Химическая формула, описание (свойства), растворимость, подлинность (идентификация), количественное определение, хранение, химические основы фармакологического действия.

35. Фармакопейный контроль качества: цианокобаламин, метамизол натрия моногидрат. Химическая формула, описание (свойства), растворимость, подлинность (идентификация), количественное определение, хранение, химические основы фармакологического действия.

36. Фармакопейный контроль качества: ретинол и его эфиры (ацетат, пальмитат и др.) и ретиноид изотретиноин. Химическая формула, описание (свойства), растворимость, подлинность (идентификация), количественное определение, хранение, химические основы фармакологического действия.

37. Фармакопейный контроль качества: эргокальциферол, холекальциферол. Химическая формула, описание (свойства), растворимость, подлинность (идентификация), количественное определение, хранение, химические основы фармакологического действия.

38. Фармакопейный контроль качества: α -токоферол, α -токоферилацетат, *RRR*- α -токоферилацетат. Химическая формула, описание (свойства), растворимость, подлинность (идентификация), количественное определение, хранение, химические основы фармакологического действия.

39. Фармакопейный контроль качества: кофеин и его моногидрат, менадиона натрия бисульфит. Химическая формула, описание (свойства), растворимость, подлинность (идентификация), количественное определение, хранение, химические основы фармакологического действия.

40. Фармакопейный контроль качества: бензокаин, проксиметакаина гидрохлорид, прокаина гидрохлорид, оксибупрокаина гидрохлорид. Химическая формула, описание (свойства), растворимость, подлинность (идентификация), количественное определение, хранение, химические основы фармакологического действия.

41. Фармакопейный контроль качества: тетракаина гидрохлорид, лидокаина гидрохлорид моногидрат, бупивакаина гидрохлорид, артикаина гидрохлорид. Химическая формула, описание (свойства), растворимость, подлинность (идентификация), количественное определение, хранение, химические основы фармакологического действия.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Учебно-учетная карта.....	3
Занятие 1. Фармакопейный анализ фармацевтических субстанций неорганической природы: <i>p</i> -элементов: растворы водорода пероксида, йод, повидон-йод, натрия и калия хлориды, натрия и калия бромиды, натрия и калия йодиды.....	5
Занятие 2. Фармакопейный анализ фармацевтических субстанций неорганической природы: <i>p</i> -элементов: висмута нитрат основной тяжелый, натрия гидрокарбонат, натрия тиосульфат, борная кислота, натрия тетраборат, алюминия оксид гидратированный, алюминия фосфат гидратированный, алюминия хлорид, сера для наружного применения.....	9
Занятие 3. Фармакопейный анализ фармацевтических субстанций неорганической природы: <i>d</i> -элементов.....	13
Занятие 4. Фармакопейный контроль качества фармацевтических субстанций алифатической природы: алканов, спиртов, эфиров, альдегидов, сульфоксидов.....	18
Занятие 5. Фармакопейный контроль качества фармацевтических субстанций алифатической природы: углеводов, терпеноидов.....	23
Занятие 6. Фармакопейный контроль качества фармацевтических субстанций алифатической природы: карбоновых кислот, аминокислот.....	26
Занятие 7. Итоговое занятие «Фармакопейный анализ фармацевтических субстанций неорганической и алифатической природы».....	32
Занятие 8. Фармакопейный контроль качества фармацевтических субстанций ароматической природы: фенолов, ароматических кислот.....	34
Занятие 9. Фармакопейный контроль качества фармацевтических субстанций ароматической природы: фенилалкиламинов, сульфаниловой кислоты.....	39
Занятие 10. Фармакопейный контроль качества фармацевтических субстанций гетероциклической природы: производных фурана, нитрофурана и нитроимидазола.....	43
Занятие 11. Фармакопейный контроль качества фармацевтических субстанций гетероциклической природы: производных бензопирана, пиразола, бензимидазола, пиридина, пиримидотиазола, коррина.....	49
Занятие 12. Фармакопейный контроль качества фармацевтических субстанций гетероциклической природы: производных изохинолина, пурина, птеридина, изоаллоксазина.....	53
Занятие 13. Фармакопейный контроль качества и фармацевтическая химия производных терпеноидов, хромона, секопроизводных эргостерина и нафтохинона, относящихся к жирорастворимым витаминам и их производным.....	58
Занятие 14. Фармакопейный контроль качества и фармацевтическая химия производных ароматических аминокислот, относящихся к лекарственным средствам для местной анестезии.....	61
Занятие 15. Итоговое занятие «Фармакопейный анализ фармацевтических субстанций ароматической и гетероциклической природы, витаминов, лекарственных средств для местной анестезии».....	65
Занятие 16. Контроль качества лекарственных препаратов аптечного изготовления (экстемпоральных лекарственных препаратов). Контроль качества лекарственных препаратов промышленного производства.....	67
Занятие 17. Итоговое занятие по лабораторным работам.....	74
Вопросы для подготовки.....	76

Учебное издание

Лукашов Роман Игоревич
Мандрик Наталья Ивановна
Терлецкая Виктория Анатольевна

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

Практикум для студентов 3-го курса фармацевтического факультета

В двух частях

Часть 2

2-е издание, исправленное и дополненное

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

Подписано в печать 22.01.25. Формат 60×84/8. Бумага «Снегурочка».
Ризография. Гарнитура «Times».
Усл. печ. л. 9,76. Уч.-изд. л. 4,2. Тираж 96 экз. Заказ 28.

Издатель и полиграфическое исполнение: учреждение образования
«Белорусский государственный медицинский университет».
Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/187 от 24.11.2023.
Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.