

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

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

Практикум для студентов
заочной формы получения образования



Минск БГМУ 2025

УДК 615.1:54(076.5)(075.8)
ББК 52.8+24я73
Ф24

Рекомендовано Научно-методическим советом университета в качестве
практикума 21.05.2025 г., протокол № 9

А в т о р ы: Г. И. Горбачевич, Р. И. Лукашов, Н. И. Мандрик, В. А. Терлецкая

Р е ц е н з е н т ы: канд. фармацевт. наук, зам. гл. технолога РУП «Белмедпрепараты»
Л. В. Дьячкова; каф. фармацевтической технологии с курсом повышения квалификации
и переподготовки Белорусского государственного медицинского университета

Фармацевтическая химия : практикум для студентов заочной формы получения
Ф24 образования / Г. И. Горбачевич, Р. И. Лукашов, Н. И. Мандрик, В. А. Терлецкая. –
Минск : БГМУ, 2025. – 195 с.

ISBN 978-985-21-1936-8.

Включены методические рекомендации к лабораторным занятиям по фармацевтической химии. Содержатся контрольные вопросы по темам занятий, алгоритмы выполнения лабораторных работ, задания для самостоятельной работы студента, задачи для решения, списки литературы к каждому занятию.

Предназначен для студентов 3–6-го курсов фармацевтического факультета заочной формы получения образования.

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

ISBN 978-985-21-1936-8

© УО «Белорусский государственный
медицинский университет», 2025

УЧЕБНО-УЧЕТНАЯ КАРТА

Студента _____ группы _____

№ п/п	Тема	Отметка преподавателя
VI семестр		
1.	Введение в учебную дисциплину «Фармацевтическая химия». Способы и источники получения лекарственных средств	
2.	Обеспечение качества фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов. Общая характеристика фармацевтического анализа. Фармакопейный анализ.	
3.	Стабильность, сроки годности и современные подходы к деградации, обезвреживанию и утилизации лекарственных средств	
4.	Реактивы, используемые в фармакопейном анализе. Свойства фармацевтических субстанций	
VII семестр		
5.	Титриметрические методы, используемые в фармацевтическом анализе. Гравиметрия	
6.	Спектрометрические и термические методы, используемые в фармацевтическом анализе	
7.	Хроматографические и биологические методы, используемые в фармацевтическом анализе	
8.	Методы идентификации неорганических катионов и анионов, используемые в фармакопейном анализе	
9.	Методы идентификации органических ионов и функциональных групп, используемые в фармакопейном анализе. Инструментальные методы идентификации	
10.	Фармакопейные испытания фармацевтических субстанций	
11.	Фармакопейные испытания фармацевтических субстанций и электрохимические методы, используемые в фармацевтическом анализе	
12.	Примеси в фармацевтических субстанциях	
13.	Статистическая обработка результатов химического эксперимента, валидация методик и принцип выбора метода количественного определения	
14.	Фармакопейный контроль качества воды	
VIII семестр		
15.	Фармакопейный анализ фармацевтических субстанций неорганической природы: s-элементов	
16.	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	
17.	Фармакопейный анализ фармацевтических субстанций неорганической природы: p-элементов: висмута нитрат основной, натрия гидрокарбонат, натрия тиосульфат, борная кислота, натрия тетраборат, алюминия оксид гидратированный, алюминия фосфат гидратированный, алюминия хлорид, сера для наружного применения	

№ п/п	Тема	Отметка преподавателя
18.	Фармакопейный анализ фармацевтических субстанций неорганической природы: <i>d</i> -элементов	
19.	Фармакопейный контроль качества фармацевтических субстанций алифатической природы: алканов, спиртов, эфиров, альдегидов, сульфоксидов	
20.	Фармакопейный контроль качества фармацевтических субстанций алифатической природы: углеводов, терпеноидов	
21.	Фармакопейный контроль качества фармацевтических субстанций алифатической природы: карбоновых кислот, аминокислот	
22.	Фармакопейный контроль качества фармацевтических субстанций ароматической природы: фенолов, ароматических кислот	
23.	Фармакопейный контроль качества фармацевтических субстанций ароматической природы: фенилалкиламинов, сульфаниловой кислоты	
24.	Фармакопейный контроль качества фармацевтических субстанций гетероциклической природы: производных фурана, нитрофурана и нитроимидазола	
25.	Фармакопейный контроль качества фармацевтических субстанций гетероциклической природы: производных фурана, бензопирана, пиразола, бензимидазола, пиридина, пиримидотиазола, коррина	
26.	Фармакопейный контроль качества фармацевтических субстанций гетероциклической природы: производных изохинолина, пурина, птеридина, изоаллоксазина	
27.	Фармакопейный контроль качества и фармацевтическая химия производных терпеноидов, хромона, секопроизводных эргостерина и нафтохинона, относящихся к жирорастворимым витаминам и их производным	
28.	Фармакопейный контроль качества и фармацевтическая химия производных ароматических аминокислот, относящихся к лекарственным средствам для местной анестезии	
29.	Контроль качества лекарственных препаратов аптечного изготовления. Контроль качества лекарственных препаратов промышленного производства	
IX семестр		
30.	Современная методология создания оригинальных лекарственных средств. Определение лекарственных средств и их метаболитов в биологических объектах	
31.	Фармацевтическая химия лекарственных средств для наркоза	
32.	Фармацевтическая химия снотворных, противосудорожных и противопаркинсонических лекарственных средств	
33.	Фармацевтическая химия нейролептиков и анксиолитиков	
34.	Фармацевтическая химия антидепрессантов, психостимуляторов и ноотропных лекарственных средств	
35.	Фармацевтическая химия наркотических анальгетиков, агонистов и антагонистов опиоидных рецепторов	
36.	Фармацевтическая химия нестероидных противовоспалительных лекарственных средств, простагландинов и их производных	

№ п/п	Тема	Отметка преподавателя
37.	Фармацевтическая химия холинергических лекарственных средств и миорелаксантов	
X семестр		
38.	Фармацевтическая химия адренергических лекарственных средств (агонистов адренорецепторов и симпатомиметиков)	
39.	Фармацевтическая химия адренергических лекарственных средств (антагонистов адренорецепторов и симпатолитиков)	
40.	Фармацевтическая химия антагонистов H ₁ -гистаминовых рецепторов, стабилизаторов мембран тучных клеток и антагонистов лейкотриеновых рецепторов	
41.	Фармацевтическая химия антагонистов H ₂ -гистаминовых рецепторов, ингибиторов протонной помпы и серотонинергических лекарственных средств	
42.	Фармацевтическая химия ингибиторов фосфодиэстеразы, противокашлевых, отхаркивающих и муколитических лекарственных средств	
43.	Фармацевтическая химия лекарственных средств для лечения заболеваний сердца	
44.	Фармацевтическая химия блокаторов кальциевых каналов и ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента	
45.	Фармацевтическая химия антагонистов ангиотензиновых рецепторов и диуретиков	
46.	Фармацевтическая химия гиполипидемических лекарственных средств и лекарственных средств, влияющих на систему крови	
47.	Фармацевтическая химия лекарственных средств для лечения заболеваний щитовидной железы и пероральных гипогликемических лекарственных средств	
48.	Фармацевтическая химия кортикостероидов	
49.	Фармацевтическая химия гестагенов, андрогенов и эстрогенов	
XI семестр		
50.	Общая характеристика антибиотиков. Фармацевтическая химия бета-лактамных антибиотиков	
51.	Фармацевтическая химия основных групп антибиотиков	
52.	Фармацевтическая химия синтетических антибактериальных и противогельминтных лекарственных средств	
53.	Фармацевтическая химия противовирусных и противогрибковых лекарственных средств	
54.	Фармацевтическая химия противотуберкулезных и противомаларийных лекарственных средств	
55.	Фармацевтическая химия противоопухолевых, противовоспалительных и иммуносупрессивных лекарственных средств	
56.	Фармацевтическая химия контрастных, радиофармацевтических лекарственных средств, сорбентов	

ПРЕДИСЛОВИЕ

Практикум является примером дидактического подхода к организации лабораторных занятий по фармацевтической химии, так как оптимизирует работу под контролем преподавателя и увеличивает продуктивность изучения материала.

Цель практикума: обеспечить усвоение студентами учебного материала по фармацевтической химии. В практикуме указаны темы лабораторных занятий, а также требования, предъявляемые кафедрой, и техника безопасности.

Хронокарта проведения занятия: в начале занятия разбирают вопросы, вызвавшие затруднение у студентов при самоподготовке по теме занятия, — 5 мин. Далее следует устное обсуждение со студентами контрольных вопросов по теме занятия — 60 мин. После перерыва (15 мин) со студентами разбирают ход выполнения лабораторной работы — 5 мин, и затем они приступают к ее выполнению под руководством преподавателя — 40 мин. После подведения итогов лабораторной работы следует выходной контроль знаний — 10 мин.

ОБЩИЕ ПРАВИЛА ПРОВЕДЕНИЯ ЛАБОРАТОРНЫХ РАБОТ

Каждому студенту, работающему в лаборатории, предоставляется место, которое он должен содержать в порядке и чистоте. При выполнении работы не загромождайте рабочее место лишними предметами. В конце занятий все студенты обязаны навести порядок на своем рабочем месте: внимательно осмотреть и проверить выключение электроэнергии, воды, приборов и аппаратов, убрать легко воспламеняющийся мусор, вымыть стеклянную посуду, сдать реактивы лаборанту. После этого сдать рабочее место дежурным по лаборатории, которые в свою очередь сдают лабораторию преподавателю.

При выполнении лабораторных работ необходимо строго соблюдать правила:

1. Перед занятиями студенту необходимо заранее ознакомиться с ходом проведения опытов, уяснить цели и задач работы, обдумывая каждое действие. Приступать к выполнению опытов можно только после того, как студент **сдаст предварительный отчет и пройдет собеседование**. Допуск к работе в виде росписи ведущего преподавателя отмечается в практикуме студента.

2. Выполняя опыты, необходимо **знать основные свойства** используемых и получаемых веществ, их действие на организм, правила работы с ними и на основе этого принять все меры для безопасности проведения работ.

3. Запрещено проводить опыты в **грязной посуде**, а также пользоваться для проведения опытов веществами из склянок **без этикеток** или с неразборчивой надписью.

4. **Нельзя** выливать избыток реактива из пробирки **обратно в реактивную склянку**. Сухие соли набирают чистым шпателем или ложечкой.

5. Не следует **путать пробки** от разных склянок. Чтобы внутренняя сторона пробки оставалась чистой, пробку кладут на стол внешней поверхностью.

6. Нельзя уносить реактивы общего пользования **на свое рабочее место**.

7. После опытов **остатки металлов в раковину не выбрасывают**, а собирают в банку. Дорогостоящие реактивы (например, остатки солей серебра) собирают в специально отведенную посуду. Нельзя выливать в раковину остатки растворителей, горючих веществ, реакционные смеси растворы кислот, щелочей и других вредных веществ. Они должны собираться в специальную посуду («слив органики», «слив кислот», «слив щелочей»).

8. Запрещено **засорять раковины** и сливы в шкафах песком, бумагой, битой посудой и другими твердыми отходами. Все твердые отходы следует выбрасывать в урну.

9. При выполнении работ **бережно расходуйте** реактивы, электричество и воду. Нельзя оставлять без надобности включенные электроприборы и горящие спиртовки. По окончании работ нужно немедленно отключить электроприборы и погасить спиртовки.

10. Выполнение лабораторной работы и каждого отдельного опыта требует **строгого соблюдения всех указаний**. Опыт должен исполняться тщательно, аккуратно и без спешки.

11. Студентам категорически запрещается без разрешения преподавателя **изменять порядок проведения опыта**. *Следует помнить, что каждый, даже кажущийся внешне простым опыт может оказаться при необдуманном выполнении опасным.*

ПРАВИЛА ТЕХНИКИ БЕЗОПАСНОСТИ

1. В лаборатории категорически **запрещается работать одному**, т. к. даже небольшая незамеченная неисправность в оборудовании или ошибка в выполнении эксперимента может привести к тяжелым последствиям.

2. При всех работах следует соблюдать **тишину, чистоту и порядок** на рабочем месте. Необходимо помнить, что неаккуратность, невнимательность, а также недостаточное знакомство со свойствами веществ и работой приборов могут повлечь за собой несчастный случай.

3. Избегайте непосредственных контактов кожи, глаз и дыхательных путей с реактивами. На занятиях постоянно носите лабораторный халат и шапочку.

4. Все работы с **ядовитыми и сильнопахнущими** веществами, с концентрированными растворами кислот, щелочей, а также упаривание их растворов следует проводить только в вытяжном шкафу. Створки шкафа во время работы должны быть опущены до 18–20 см от его рабочей поверхности.

5. Измельчение **твердых веществ, дающих едкую пыль** (щелочей, извести, йода и др.), **разбавление концентрированных кислот и щелочей, приготовление хромовой смеси** и т. п. нужно проводить в фарфоровой посуде также в вытяжном шкафу, защитив глаза очками, а руки перчатками. Разбавляя концентрированные кислоты, особенно серную, осторожно вливают кислоту в воду.

6. Хранить **концентрированные кислоты и щелочи** следует в вытяжном шкафу в прочной посуде на поддоне. Большие бутылки с концентрированными кислотами и аммиаком держат в корзинах. Все работы с концентрированными кислотами и щелочами нужно проводить в вытяжном шкафу.

7. **Разбавление кислот** следует проводить в тонкостенной стеклянной или фарфоровой посуде, при этом кислоту следует приливать к воде небольшими порциями. Нельзя приливать воду к концентрированной кислоте, так как в этом случае выделяется большое количество теплоты. Вода, как менее плотное вещество, вскипает на поверхности кислоты, и жидкость может быть выброшена из сосуда. Разливать кислоты следует обязательно через воронку, предохраняя глаза с помощью защитных очков.

8. **Фенол** представляет собой яд, парализующий нервные окончания. Пыль, растворы и пары фенола раздражают слизистые оболочки дыхательных путей и глаз, кожу. Хранить фенол следует в посуде из темного стекла с плотно притертой пробкой в вытяжном шкафу. Все работы с фенолом проводить в вытяжном шкафу в резиновых перчатках.

9. С **легковоспламеняющимися жидкостями** нельзя работать вблизи нагревательных приборов. Запрещается нагревать летучие легковоспламеняющиеся жидкости, вещества (эфир, бензины, спирты, ацетон и т. д.) на открытом пламени. Для этого необходимо использовать водяную или масляную баню.

10. **Алифатические углеводороды** являются легковоспламеняющимися жидкостями. Особенно опасны в пожарном отношении пентан, гексан и петролейный эфир. Они обладают низкой температурой вспышки и образуют с воздухом взрывоопасные смеси. Пары алифатических углеводородов обладают легким наркотическим действием, в высокой концентрации опасны для здоровья.

11. **Ароматические углеводороды** представляют собой бесцветные жидкости с характерным запахом. Бензол, толуол и ксилол относятся к легковоспламеняющимся. Бензол является одним из наиболее опасных для здоровья растворителей. Он поступает в организм главным образом при вдыхании паров, но способен проникать и через неповрежденную кожу. Действует как сильный яд. Наиболее ярко выражены изменения в кроветворной системе,

причем последствия отравления бензолом проявляются иногда через несколько лет. Толуол и ксилол действуют аналогично бензолу, но вследствие их меньшей летучести работа с ними менее опасна.

12. Хлорпроизводные углеводородов обладают более высокой растворяющей способностью по сравнению с углеводородами, однако содержат больше примесей. Дихлорэтан относится к легковоспламеняющимся жидкостям, а метиленхлорид, хлороформ и четыреххлористый углерод — к негорючим. Хранить хлорированные углеводороды следует в темных стеклянных банках без доступа воздуха, так как на свету и при действии кислорода они разлагаются. Пары хлорпроизводных углеводородов действуют наркотически. Особенно сильными ядами являются четыреххлористый углерод и дихлорэтан, вызывающие при вдыхании их паров поражения печени, почек и других органов. Способны всасываться через кожу.

13. Простые эфиры относятся к легковоспламеняющимся жидкостям. Особенно опасен в пожарном отношении диэтиловый эфир: он обладает при комнатной температуре очень высокой летучестью, его пары тяжелее воздуха и способны распространяться по поверхности рабочего стола, образуя с воздухом взрывоопасные смеси. Перед работой с эфирами следует обязательно проверять их на присутствие пероксидов, при обнаружении проводить дополнительную очистку. Пары простых эфиров обладают сильным наркотическим действием.

14. Сложные эфиры являются легковоспламеняющимися жидкостями. Их пары в высокой концентрации обладают наркотическим действием.

15. Спирты — наиболее употребительные растворители в лабораторном практикуме, относятся к легковоспламеняющимся жидкостям. Спирты — сильные наркотики, причем изопропиловый и пропиловый спирты ядовиты в основном при приеме внутрь. Метанол является по действию на организм одним из наиболее опасных ядов среди органических растворителей. Попадание в желудок 5–10 мл метанола может вызвать слепоту, а доза 30–50 мл смертельна. Расстройства зрения возникают также при вдыхании паров метанола и при всасывании его через кожу.

16. Ацетон относится к классу кетонов и представляет собой легколетучий растворитель. В пожарном отношении чрезвычайно опасен. Пары образуют с воздухом взрывоопасные смеси. При работе с ацетоном следует соблюдать особые меры предосторожности: не допускать попадания паров в атмосферу, не применять в качестве источника нагревания открытый огонь. По действию на организм ацетон относится к сильным наркотикам, поражающим нервную систему. Опасно вдыхание паров в течение длительного времени или в высокой концентрации.

17. Уксусная кислота относится к классу карбоновых кислот и является легковоспламеняющейся жидкостью. Обладает сильным раздражающим действием. Растворы с концентрацией кислоты выше 30 % вызывают ожоги кожи.

18. Амиды (диметилформамид, диметилацетамид) относятся к горючим жидкостям. Вдыхание паров амидов вредно для здоровья, однако вследствие их невысокой летучести опасные концентрации достигаются только при испарении с больших поверхностей или при нагревании. Способны проникать через неповрежденную кожу.

19. Обращение со спиртовкой. Перед использованием спиртовка должна быть заправлена этанолом (не более $\frac{2}{3}$ объема спиртовки), диск плотно прикрывает отверстие резервуара спиртовки, фитиль в трубке должен входить не слишком плотно, но и не выпадать из трубки. Неиспользуемая спиртовка должна быть закрыта колпачком. Спиртовку зажигают только от горящей спички. Нельзя зажигать ее от другой спиртовки или от зажигалки. Никогда не следует дуть на горящую спиртовку. Тушат ее, накрыв колпачком. Нагревание на спиртовке производят следующим образом: сначала прогревают пробирку с содержимым в течение 15–20 секунд, затем приступают непосредственно к нагреванию содержимого пробирки. При нагревании нельзя прикасаться дном пробирки к фитилю. На спиртовке можно нагревать только посуду из тонкого (химического) стекла.

20. **Пробирки** следует заполнять реактивами на $\frac{1}{2}$ – $\frac{1}{4}$ **объема**. Пробирки при нагревании закрепляют либо в штативной лапке, либо в пробиркодержателе ближе к отверстию. Отверстие пробирки необходимо направлять от себя и окружающих, во избежание выброса веществ из пробирки.

21. Знакомясь с **запахом** вещества, нужно направить рукой струю воздуха от отверстия сосуда к себе и сделать носом легкий вдох.

22. В **пипетки** жидкость следует набирать с помощью специального дозатора или резиновой груши. Запрещается набирать жидкости в пипетки ртом! Верхнее отверстие пипетки закрывают указательным пальцем. Жидкость отмеряют, держа пипетку так, чтобы метка соответствовала нижнему краю мениска и находилась на уровне глаз. Пипетку держать вертикально. После вытекания жидкости кончиком пипетки прикасаются к стеклянному сосуду. Нельзя выдувать жидкость, оставшуюся в пипетке.

23. Особенно внимательно нужно проводить сборку **установок из стекла**. При этом нельзя зажимать стеклянные изделия в лапки штативов без соответствующей мягкой прокладки. Особенно осторожно обращайтесь с тонкостенной посудой, термометрами и холодильниками.

24. **Нельзя нагревать закупоренные сосуды**, кроме тех, которые специально для этого предназначены. Нельзя нагревать жидкости в толстостенной и мерной посуде.

25. При приливании реактивов **нельзя наклоняться над отверстием сосуда** во избежание попадания брызг на лицо и одежду.

26. В лаборатории **запрещается пробовать реактивы**, а также есть и пить.

27. Нельзя класть на лабораторные столы **посторонние предметы**, а также вешать в лаборатории верхнюю одежду.

28. О любом происшествии в лаборатории, даже самом незначительном, необходимо **сообщить преподавателю или лаборанту**.

29. Нельзя оставлять вещества в **неподписанной посуде**, нельзя пользоваться реактивами из банок без этикеток или с сомнительными надписями.

ПРАВИЛА ПРОТИВОПОЖАРНОЙ БЕЗОПАСНОСТИ

1. Осторожно обращайтесь с нагревательными приборами. Запрещается работать с неисправным оборудованием и приборами. Категорически запрещается использовать для подключения электроприборы с оголенными проводами или с поврежденной изоляцией. При перегорании спирали электроплитки отключите плитку от электросети.

2. При проведении опытов, в которых может произойти самовозгорание, необходимо иметь под руками асбестовое одеяло, песок, совки и т. п.

3. В случае воспламенения горючих веществ быстро выключите вентиляцию вытяжного шкафа, погасите спиртовку, обесточьте электронагревательные приборы, уберите сосуды с огнеопасными веществами и тушите пожар:

а) горящие жидкости прикройте асбестом, если нужно, засыпьте песком, но не заливайте водой;

б) в случае возгорания одежды на человеке необходимо накрыть его асбестовым одеялом;

в) небольшие локальные пожары тушить при помощи углекислотного огнетушителя; при большом задымлении использовать противогаз.

4. Каждый студент должен знать, где находятся средства пожаротушения, и уметь пользоваться ими. В случае взрыва, пожара или других аварийных ситуаций необходимо **отключить электрооборудование** и электроаппаратуру от электросети и **сообщить руководителю структурного подразделения**. Во время пожара **нельзя открывать окна и двери**, а также разбивать стекла. Покидая помещение, надо закрыть за собой все двери и окна, так как приток свежего воздуха способствует быстрому распространению огня. При необходимости вызвать **пожарную службу по телефону 101**.

МЕРЫ ПЕРВОЙ ПОМОЩИ ПРИ НЕСЧАСТНЫХ СЛУЧАЯХ

1. При порезах из ранки **удаляют** промытым спиртом **пинцетом осколки стекла**, смазывают края раны спиртовым **раствором йода** и, положив на рану стерильную **повязку**, забинтовывают.

2. При ранениях с сильным кровотечением следует **остановить кровь перевязкой** выше места ранения (жгутом), забинтовать и отвести пострадавшего в медицинский пункт.

3. При **термических** ожогах первой степени (краснота, припухлость) пораженное место обрабатывают 2 % раствором **перманганата калия** или 5 % спиртовым раствором **танина**, смазывают пораженный участок **мазью или гелем от ожогов** и накладывают **повязку**. При ожогах **второй и третьей степени** (пузыри, язвы) допустимы только обеззараживающие примочки из раствора **перманганата калия**, после чего необходимо обратиться к **врачу**.

4. При **химических** ожогах необходимо, прежде всего, **удалить с кожи вещества**, вызвавшие ожоги, а затем обработать соответствующим образом:

а) при ожогах кислотами или щелочами промывают обожженное место **сильной струей** воды, а затем нейтрализуют кислоту **1–2 % раствором гидрокарбоната натрия**, а щелочь — **1–2 % раствором уксусной или борной кислоты**;

б) при ожогах **бромом** пораженное место обрабатывают **10–20 % раствором тиосульфата натрия**, смывают его большим количеством **воды** и затем накладывают марлевый тампон, смоченный **5 % раствором мочевины**; можно пораженное место промыть этиловым спиртом и смазать пораженное место глицерином;

в) при ожогах жидким **фенолом** побелевший участок кожи растирают **глицерином**, пока не восстановится нормальный цвет, **промывают водой** и накладывают марлевый тампон, смоченный глицерином;

г) при попадании на кожу агрессивных органических веществ пораженное место промывают **96 % этиловым спиртом**, а затем смазывают мазью или гелем от ожогов.

5. При ожогах глаз кислотой или щелочью необходимо промыть глаза **водой** в течение 3–5 мин, а затем **1–2 % раствором гидрокарбоната натрия** (если попала кислота) или **2 % раствором борной кислоты** (если попала щелочь).

6. При **ингаляционных** поражениях пострадавшего необходимо немедленно вывести на **свежий воздух**, освободить от стягивающей одежды, создать ему абсолютный покой, положить **на спину**, тепло укутать и вызвать врача. При отравлении парами фенола категорически запрещается пить молоко.

7. При поражении электрическим током необходимо немедленно **отключить электропитание** с помощью рубильника. К пострадавшему, находящемуся под током, **нельзя прикасаться незащищенными руками**. Если пострадавший потерял сознание необходимо после отключения тока немедленно **применить искусственное дыхание**.

8. При отравлениях, сильных ожогах и поражениях электрическим током следует немедленно обратиться к врачу.

ТЕМА 1

ВВЕДЕНИЕ В УЧЕБНУЮ ДИСЦИПЛИНУ «ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ». СПОСОБЫ И ИСТОЧНИКИ ПОЛУЧЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Цель занятия: ознакомить студентов с основными разделами, областями исследования, терминами фармацевтической химии; номенклатурой фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов, способами классификации лекарственных средств; основными источниками и способами получения лекарственных средств.

Требования к исходному уровню знаний: терминология в области обращения лекарственных средств в Республике Беларусь и Евразийском экономическом союзе; принципы классификация химических веществ; способы получения химических веществ.

Контрольные вопросы:

1. Основные разделы фармацевтической химии, направления исследований и связь с другими науками.
2. Основные термины, используемые в фармацевтической химии.
3. Правила выбора и процедура присвоения названий лекарственных средств. Международные непатентованные наименования (МНН) фармацевтических субстанций. Национальные непатентованные наименования фармацевтических субстанций. Торговые названия лекарственных средств. Синонимы лекарственных препаратов. Аналоги.
4. Классификации лекарственных веществ, используемые в фармацевтической химии: классификация лекарственных веществ в зависимости от химического строения, анатомо-терапевтическо-химическая классификация (АТХ), нозологическая, фармакотерапевтическая классификация и др.
5. Основные этапы истории фармацевтической химии. Развитие фармацевтической химии на территории современной Республики Беларусь. Современные проблемы и перспективы развития фармацевтической химии.
6. Современные подходы к получению фармацевтических субстанций. Основные способы и источники получения лекарственных средств. Использование природных соединений в качестве лекарственных средств. Растения, грибы, животные, микроорганизмы, минеральное сырье и т. п. как источники лекарственных средств. Выделение лекарственных веществ из природных источников. Выделение биологически активных соединений из пищевых, токсических и др. грибов. Получение лекарственных веществ путем химической модификации природных соединений и полного химического синтеза.
7. Примеры полного химического синтеза фармацевтических субстанций (например, сартанов, стероидов, противоопухолевых лекарственных препаратов и др.). Основные химические превращения, лежащие в основе полного химического синтеза. Исходные химические вещества для синтеза.
8. Применение биотехнологических методов, в т. ч. микроорганизмов и генной инженерии, для получения лекарственных веществ.
9. Метаболомика и протеомика в получении современных лекарственных препаратов. Лекарственные средства *ex homine*.
10. Примеры лекарственных препаратов, получаемых указанными способами.

Задания для самостоятельной работы студента:

1. Укажите источники и способы получения следующих фармацевтических субстанций: калия хлорид, кислота борная, хлоралгидрат, камфора, глюкоза, сульфацил натрия, рутин, кофеин, фолиевая кислота, инсулин, цианокобаламин, стрептомицин, паклитаксел.

2. Найдите и расшифруйте код анатомо-терапевтическо-химической классификации (АТХ) для следующих фармацевтических субстанций (ФС): ацикловир, карведилол, тетрациклин, клозапин, ибупрофен, холекальциферол.

ЛИТЕРАТУРА

1. *О правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения* : решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 г. № 78 с изм. и доп.
2. *Об обращении лекарственных средств* : Закон Республики Беларусь от 20.06.2006 г. № 161-3 с изм. и доп.
3. *Беликов, В. Г.* Фармацевтическая химия : учеб. пособие : в 2 ч. / В. Г. Беликов. – 4-е изд. перераб. и доп. – М. : МЕДпресс-информ, 2007. – С. 11–41.
4. *Логинова, Н. В.* Общая фармацевтическая химия : учеб. пособие / Н. В. Логинова, Г. И. Полозов. – 2-е изд., перераб. и доп. – Минск : БГУ, 2012. – С. 37–81.
5. *Фармацевтическая химия* : учеб. / под ред. Г. В. Раменской. – М. : Бином. Лаборатория знаний, 2021. – С. 601–623.
6. *Фармацевтическая химия* : учеб. / под ред. Т. В. Плетеневой. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2017. – С. 8–13.
7. Лекционный и информационный материал.

ТЕМА 2

ОБЕСПЕЧЕНИЕ КАЧЕСТВА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СУБСТАНЦИЙ И ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО АНАЛИЗА. ФАРМАКОПЕЙНЫЙ АНАЛИЗ

Цель занятия: ознакомить студентов с современными требованиями, предъявляемыми к лекарственным средствам; принципами обеспечения качества фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов; системой контроля качества лекарственных средств в Республике Беларусь; видами нормативной документации, регламентирующей качество фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов; с основными принципами фармакопейного анализа.

Требования к исходному уровню знаний: нормативно-правовая база в области обращения лекарственных средств в Республике Беларусь и Евразийском экономическом союзе.

Контрольные вопросы:

1. Современные требования к лекарственным средствам: безопасность, эффективность, качество.
2. Нормативные правовые акты, регламентирующие вопросы контроля качества лекарственных средств в Республике Беларусь. Система обеспечения качества лекарственных средств на всех этапах обращения. Стандарты надлежащих практик.
3. Структура системы контроля качества лекарственных средств в Республике Беларусь. Принципы контроля качества синтетических и биотехнологических лекарственных препаратов: сходства и отличия.
4. Проблема фальсификации лекарственных средств. Предпосылки и способы борьбы с фальсификацией лекарственных средств.
5. Нормативная документация, регламентирующая качество фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов. Государственная фармакопея Республики Беларусь (ГФ РБ), нормативные документы по качеству фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов. Региональные и национальные фармакопеи, Международная фармакопея Всемирной организации здравоохранения.
6. Отличие лекарственных средств и биологически активных добавок к пище, медицинских изделий и других товаров аптечного ассортимента. Понятие о диагностических тест-системах, подходы к их разработке и контролю качества.
7. Фармацевтический анализ как составная часть фармацевтической химии и раздел прикладной аналитической химии. Особенности и виды фармацевтического анализа. Основные группы методов аналитической химии, используемые в фармацевтическом анализе.
8. Основные принципы фармакопейного анализа. Унификация и стандартизация однотипных испытаний. Общие и частные фармакопейные статьи. Фармакопейная терминология.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Об обращении лекарственных средств* : Закон Республики Беларусь от 20.06.2006 г. № 161-З с изм. и доп.
2. *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. – С. 17–24.
3. *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. 19–27.
4. *Фармацевтическая химия* : учеб. / под ред. Г. В. Раменской. – М. : Бином. Лаборатория знаний, 2021. – С. 102–111.
5. Лекционный и информационный материал.

ТЕМА 3

СТАБИЛЬНОСТЬ, СРОКИ ГОДНОСТИ И СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДЕГРАДАЦИИ, ОБЕЗВРЕЖИВАНИЮ И УТИЛИЗАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Цель занятия: ознакомить студентов с основными понятиями, связанными со стабильностью и сроками годности лекарственных средств; факторами и процессами, влияющими на стабильность фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов, требованиями к условиям их хранения; испытаниями стабильности лекарственных средств; основными подходами к обезвреживанию и утилизации лекарственных средств.

Требования к исходному уровню знаний: кинетика протекания химических реакций.

Контрольные вопросы:

1. Основные термины, описывающие методологию оценки стабильности и сроков годности лекарственных средств.
2. Факторы окружающей среды (физические, химические, микробиологические), влияющие на стабильность лекарственных средств.
3. Типы химических реакций, приводящих к изменению структуры и свойств лекарственных веществ: окисление, гидролиз, полимеризация, изомеризация и др.
4. Кинетические закономерности разрушения лекарственных веществ.
5. Способы повышения стабильности лекарственных средств. Стабилизаторы, консерванты, антиоксиданты и др.
6. Методология оценки стабильности и определения сроков годности фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов. Долгосрочные, ускоренные и стрессовые испытания стабильности. Исследования фотостабильности. Прогнозирование сроков годности лекарственных средств.
7. Исчисление сроков годности лекарственных препаратов по маркировке на упаковке. Влияние упаковки на стабильность лекарственных препаратов. Требования к контейнерам для хранения и условиям хранения отдельных групп фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов. Надлежащая практика хранения. Общие и частные принципы хранения лекарственных средств.
8. Понятие о деградации, обезвреживании и утилизации лекарственных препаратов. Современные методы обезвреживания лекарственных средств. Химический способ утилизации как вариант деградации фармакофора. Химические реакции, используемые для деградации лекарственных средств. Методы контроля полноты химической деградации лекарственных средств.
9. Примеры набора реагентов, используемых для деградации цитостатических и антимикробных лекарственных средств.

Задания для самостоятельной работы студента:

1. Приведите пример лекарственных средств, подверженных гидролизу при хранении. Напишите уравнения реакций деградации.

2. Перечислите задачи стресс-испытаний стабильности лекарственных средств.

3. Используя частные фармакопейные статьи Государственной фармакопеи Республики Беларусь (ГФ РБ) условия хранения для перечисленных фармацевтических субстанций: алюминия хлорид гексагидрат, левоментол, формальдегида 35 % раствор, холекальциферол, подсолнечное масло рафинированное, теофиллин-этилендиамин гидрат, рибофлавин.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Об обращении* лекарственных средств : Закон Республики Беларусь от 20.06.2006 г. № 161-З с изм. и доп.
2. *Об утверждении* Требований к исследованию стабильности лекарственных препаратов и фармацевтических субстанций : решение Коллегии Евразийской экономической комиссии от 10.05.2018 г. № 69 с изм. и доп.
3. *Об утверждении* Надлежащей практики хранения лекарственных средств : постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 23.10.2020 г. № 88.
4. *Государственная фармакопея Республики Беларусь (ГФ РБ II)*. В 2 т. Т. 1 : Общие методы контроля качества лекарственных средств / Министерство здравоохранения Республики Беларусь, Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении ; под общ. ред. А. А. Шерякова. – 2-е изд. – Молодечно : Победа, 2012. – С. 20, 23–24, 593–594, 751.
5. *Государственная фармакопея Республики Беларусь (ГФ РБ II)*. В 2 т. Т. 2 : Контроль качества субстанций для фармацевтического использования и лекарственного растительного сырья / Министерство здравоохранения Республики Беларусь, Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении ; под общ. ред. С. И. Марченко. – 2-е изд. – Молодечно : Победа, 2016. – С. 23, 26–27.
6. *Фармацевтическая химия* : учеб. / под ред. Г. В. Раменской. – М. : Бином. Лаборатория знаний, 2021. – С. 15–57.
7. *Фармацевтическая химия* : учеб. / под ред. Т. В. Плетеневой. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2017. – С. 37–44.
8. Лекционный и информационный материал.

ТЕМА 4

РЕАКТИВЫ, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ В ФАРМАКОПЕЙНОМ АНАЛИЗЕ. СВОЙСТВА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СУБСТАНЦИЙ

Цель занятия: ознакомить студентов особенностями приготовления реактивов, используемых в фармакопейном анализе; основными понятиями, связанными со свойствами фармацевтических субстанций и методами их изучения; сформировать у студентов навыки определения растворимости фармацевтических субстанций и характеристики их внешнего вида.

Требования к исходному уровню знаний: агрегатные и фазовые состояния веществ; теории кислот и оснований (Бренстеда–Лоури, Льюиса); количественное описание силы кислот и оснований.

Контрольные вопросы:

1. Раздел ГФ РБ «Реактивы». Приготовление растворов реактивов, эталонных и буферных растворов.
2. Титрованные растворы (стандартные растворы), используемые для титриметрических определений. Стандартные вещества для титрованных растворов. Особенности приготовления и установки титра (стандартизации). Поправочные коэффициенты.
3. Индикаторы. Особенности приготовления растворов индикаторов, используемых в фармакопейном анализе.
4. Сроки годности и маркировка реактивов.
5. Физические свойства фармацевтических субстанций: агрегатное состояние, внешний вид, окраска, гигроскопичность, кристаллические свойства, полиморфизм.
6. Растворимость фармацевтических субстанций. Условные термины, обозначающие растворимость.
7. Кислотно-основные свойства фармацевтических субстанций.

Задания для самостоятельной работы студента:

1. Провизором-аналитиком был проведен контроль качества ФС натрия хлорида по показателю «Описание (Свойства)» согласно ГФ РБ. При оценке растворимости в воде 101,0 мг тонко измельченного испытуемого образца поместили в пробирку, прибавили 0,1 мл растворителя, энергично встряхивали в течение 1 мин и выдерживали при температуре 25 °С в течение 15 мин, затем снова встряхивали и выдерживали. Испытуемый образец полностью не растворился. К нему добавили еще 0,9 мл растворителя, вследствие чего образец полностью растворился. Рассчитайте растворимость натрия хлорида в воде и приведите соответствующий описательный термин.

2. Заполните таблицу.

Титрант	Условия выполнения стандартизации
Хлористоводородная кислота	
Гидроксид натрия	
Хлорная кислота	
Метилат натрия	
Натрия эдетат	
Серебра нитрат	
Йод	
Натрия тиосульфат	
Калия йодат	
Калия бромат	
Натрия нитрит	
Калия перманганат	
Церия (IV) сульфат	

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. – С. 17–24, 593–760, 943–944, 949–950, 980–982.
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. 21–27, 87–94.
3. Фармакопея Евразийского экономического союза (Фармакопея Союза) : утверждена решением Коллегии Евразийской экономической комиссии от 11.07.2020 г. № 100. – М., 2021. – С. 328–496.
4. Логинова, Н. В. Общая фармацевтическая химия : учеб. пособие / Н. В. Логинова, Г. И. Полозов. – 2-е изд., перераб. и доп. – Минск : БГУ, 2012. – С. 176–187.
5. Фармацевтическая химия : учеб. / под ред. А. П. Арзамасцева. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2004. – С. 89–91.
6. Лекционный и информационный материал.

ТЕМА 5

ТИТРИМЕТРИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ АНАЛИЗЕ. ГРАВИМЕТРИЯ

Цель занятия: ознакомить студентов с основными химическими методами, используемыми в фармацевтическом анализе; сформировать у студентов навыки количественного определения фармацевтических субстанций титрованием.

Требования к исходному уровню знаний: химические равновесия в растворе; гравиметрический метод анализа; титриметрические методы анализа.

Контрольные вопросы:

1. Химические методы анализа. Гравиметрический метод анализа.
2. Титриметрические методы анализа. Кисотно-основное титрование в водных, водно-органических и неводных средах. Определение азота в органических соединениях. Титранты, определяемые вещества, определение конечной точки титрования, особенности выполнения и применение в фармацевтическом анализе.
3. Методы окислительно-восстановительного титрования (иодометрия, хлориодометрия, иодатометрия, нитритометрия (определение аминного азота в соединениях, которые содержат первичную ароматическую аминогруппу), перманганатометрия, цериметрия, дихроматометрия). Титранты, определяемые вещества, определение конечной точки титрования, особенности выполнения и применение в фармацевтическом анализе.
4. Методы комплексометрического титрования (комплексонометрия). Фармакопейные условия комплексометрического титрования. Титранты, определяемые вещества, определение конечной точки титрования, особенности выполнения и применение в фармацевтическом анализе.
5. Методы осадительного титрования (аргентометрия). Титранты, определяемые вещества, определение конечной точки титрования, особенности выполнения и применение в фармацевтическом анализе.

Задания для самостоятельной работы студента:

1. Заполните таблицу.

Вид титрования	Химическая реакция	Способ определения КТТ, особые условия титрования	Примеры фармацевтических субстанций
Ацидиметрическое в водной среде			
Ацидиметрическое в водно-органической среде			
Ацидиметрическое в неводной среде			
Алкалиметрическое в водной среде			
Алкалиметрическое в водно-органической среде			

Вид титрования	Химическая реакция	Способ определения КТТ, особые условия титрования	Примеры фармацевтических субстанций
Алкалиметрическое в неводной среде			
Нитритометрическое			
Броматометрическое, бромометрическое			
Йодатометрическое			
Йодометрическое			
Хлорйодометрическое			
Перманганатометрическое			
Дихроматометрическое			
Цериметрическое			
Аргентометрическое			
Комплексонометрическое			

2. Провизором-аналитиком был проведен контроль качества ФС кальция глюконата для инъекций ($M = 448,4$ г/моль) по показателю «Количественное определение» в соответствии с методикой из ЧФС. 0,350 г испытуемого образца растворили в 20 мл горячей воды Р, охладили и довели водой Р до объема 300 мл. Прибавили 6,0 мл раствора натрия гидроксида концентрированного Р и 50 мг индикаторной смеси кальконкарбоновой кислоты Р. Оттитровали 0,1000 М раствором натрия эдетата до перехода фиолетового окрашивания в насыщенно-синее. На титрование израсходовано 7,80 мл титранта. Напишите уравнение протекающей реакции. Рассчитайте массовую долю кальция глюконата в испытуемом образце с предварительным расчетом титра соответствия.

Алгоритм выполнения лабораторной работы «Количественное определение бензойной кислоты».

0,200 г испытуемого образца растворяют в 20 мл 96 % спирта *P* и титруют 0,1 *M* раствором натрия гидроксида до изменения окраски раствора от желтой до фиолетово-красной, используя в качестве индикатора 0,1 мл раствора фенолового красного *P*. Предварительно устанавливают поправочный коэффициент для раствора щелочи (по HCl).

1 мл 0,1 *M* раствора натрия гидроксида соответствует 12,21 мг $C_7H_6O_2$. По ГФ РБ содержание бензойной кислоты в субстанции должно составлять не менее 99,0 % и не более 100,5 %.

Уравнение реакции, 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. – С. 220, 221–222, 244–251.
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. 33, 48–49.
3. Фармакопея Евразийского экономического союза (Фармакопея Союза) : утверждена решением Коллегии Евразийской экономической комиссии от 11.07.2020 г. № 100. – М., 2021. – С. 48, 198.
4. Фармацевтическая химия : учеб. / под ред. Г. В. Раменской. – М. : Бином. Лаборатория знаний, 2021. – С. 119–132.
5. Фармацевтическая химия : учеб. / под ред. Т. В. Плетеневой. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2017. – С. 13–18.
6. Фармацевтическая химия : учеб. / под ред. А. П. Арзамасцева. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2004. – С. 110–120.
7. Лекционный и информационный материал.

ТЕМА 6

СПЕКТРОМЕТРИЧЕСКИЕ И ТЕРМИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ АНАЛИЗЕ

Цель занятия: ознакомить студентов с принципами основных спектрометрических и термических методов анализа и областями их применения в фармацевтическом анализе; сформировать у студентов навыки количественного определения лекарственных средств при помощи спектрометрических методов анализа.

Требования к исходному уровню знаний: повторить природу и свойства электромагнитного излучения; классификацию спектрометрических методов анализа; значение температуры как меры средней кинетической энергии молекул; природу теплового излучения и его характеристики.

Контрольные вопросы:

1. Спектрометрические методы анализа. Абсорбционные методы (атомно-абсорбционная спектрометрия, молекулярная абсорбционная спектрометрия в ультрафиолетовой и видимой областях, спектрометрия в инфракрасной области, спектрометрия ядерного магнитного резонанса). Принцип метода, используемое оборудование и применение в фармацевтическом анализе.

2. Эмиссионные спектрометрические методы анализа (атомно-эмиссионная спектрометрия, флуориметрия, рентгенофлуоресцентная спектрометрия). Принцип метода, используемое оборудование и применение в фармацевтическом анализе.

3. Спектрометрические методы, основанные на рассеянии электромагнитного излучения (спектрометрия комбинационного рассеяния (рамановская спектрометрия), спектрометрия гигантского комбинационного рассеяния, нефелометрия, турбидиметрия). Принцип метода, используемое оборудование и применение в фармацевтическом анализе.

4. Рефрактометрия. Хироптические методы анализа (поляриметрия, спектрометрия кругового дихроизма). Принцип метода, используемое оборудование и применение в фармацевтическом анализе.

5. Термические методы анализа (термогравиметрия, дифференциальный термический анализ, дифференциальная сканирующая калориметрия).

Задания для самостоятельной работы студента:

1. Провизором-аналитиком был проведен контроль качества ФС триамцинолона по показателю «Количественное определение» спектрофотометрическим методом. 50,0 мг испытуемого образца растворили в этиловом спирте и довели до 50,0 мл этим же растворителем. Затем 2,00 мл полученного раствора разбавили до 100,0 мл этиловым спиртом. Оптическая плотность конечного раствора при 238 нм и толщине поглощающего слоя 1,00 см оказалась равной 0,760. Рассчитайте массовую долю триамцинолона в образце (потеря в массе при высушивании составляет 1,40 %) в пересчете на сухое вещество. Удельный показатель поглощения триамцинолона при 238 нм равен 389.

2. Провизором-аналитиком был проведен контроль качества глюкозы 10 % раствора с калия хлоридом по показателю «Количественное определение» рефрактометрическим методом. Показатель преломления раствора при 20 °С оказался равным 1,3502. При аргентометрическом определении калия хлорида ($M = 74,56$ г/моль) в 1,00 мл лекарственного средства для титрования потребовалось 3,20 мл 0,1000 М раствора серебра нитрата. Рассчитайте массу глюкозы безводной в 1000 мл лекарственного средства, если фактор показателя преломления для калия хлорида равен 0,00127, а для глюкозы безводной — 0,00142.

3. Пробу массой 2,50 г образца субстанции левоментола растворили в 10 мл 96 % спирта и довели до объема 25,0 мл этим же растворителем. Величина угла оптического вращения полученного спиртового раствора при длине поляризметрической трубки 100 мм составила 4,20°. Рассчитайте величину удельного оптического вращения испытуемого образца.

4. Заполните таблицу.

Метод	Принцип метода	Применение в фарм. анализе
Атомно-абсорбционная спектрометрия		
Молекулярная абсорбционная спектрометрия в ультрафиолетовой области		

Метод	Принцип метода	Применение в фарм. анализе
Молекулярная абсорбционная спектрометрия в видимой области		
Спектрометрия в инфракрасной области		
Атомно-эмиссионная спектрометрия		
Флуориметрия		
Спектрометрия комбинационного рассеяния		
Нефелометрия		
Турбидиметрия		
Рефрактометрия		
Поляриметрия		

Алгоритм выполнения лабораторной работы «Количественное определение хлорамфеникола в капсулах спектрофотометрическим методом».

Точную навеску содержимого капсулы растворяют в *воде Р* и доводят до объема 100,0 мл этим же растворителем. Фильтруют. 2,00 мл полученного раствора (фильтрата) доводят *водой Р* до объема 100,0 мл. Измеряют оптическую плотность полученного раствора относительно *воды Р* в максимуме при 278 нм. Содержание $C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_5$ рассчитывают с учетом удельного показателя поглощения, равного 297. Содержание хлорамфеникола в одной капсуле не должно отличаться от заявленного более чем на $\pm 10\%$.

Расчеты и заключение:

Алгоритм выполнения лабораторной работы «Количественное определение магния сульфата в растворе рефрактометрическим методом».

Состав лекарственного препарата:

Магния сульфат гептагидрат — 5,0 г

Вода очищенная — до 100 мл

Определяют показатель преломления. Фактор показателя преломления для исследуемого раствора $F = 0,00095$.

Согласно ГФ РБ допустимое отклонение от прописанной массы составляет $\pm 4\%$.

Расчеты и 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. – С. 47–48, 60–75, 98–101, 115–116, 117–121, 140–142, 161–164.
2. Фармакопея Евразийского экономического союза (Фармакопея Союза) : утверждена решением Коллегии Евразийской экономической комиссии от 11.07.2020 г. № 100. – М., 2021. – С. 49–59.
3. Фармацевтическая химия : учеб. / под ред. Г. В. Раменской. – М. : Бином. Лаборатория знаний, 2021. – С. 71–97.
4. Фармацевтическая химия : учеб. / под ред. Т. В. Плетеневой. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2017. – С. 29–31.
5. Фармацевтическая химия : учеб. / под ред. А. П. Арзамасцева. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2004. – С. 7–60.
6. Лекционный и информационный материал.

ТЕМА 7

ХРОМАТОГРАФИЧЕСКИЕ И БИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ АНАЛИЗЕ

Цель занятия: ознакомить студентов с применением хроматографических и биологических методов в фармацевтическом анализе.

Требования к исходному уровню знаний: повторить теоретические основы хроматографических методов анализа; хроматографические параметры, используемые для идентификации и количественного определения; основы взаимодействия антиген-антитело; понятие о гаптенах; способы детекции иммунохимических реакций; определение активности антибиотиков.

Контрольные вопросы:

1. Хроматографические методы разделения.
2. Газовая хроматография. Принцип метода, используемое оборудование (материалы) и применение в фармацевтическом анализе.
3. Жидкостная хроматография (тонкослойная (ТСХ) и бумажная хроматография, высокоэффективная жидкостная хроматография (жидкостная хроматография), эксклюзионная хроматография, ионообменная хроматография). Сверхкритическая флюидная хроматография. Принцип метода, используемое оборудование (материалы) и применение в фармацевтическом анализе.
4. Электрофорез. Капиллярный электрофорез. Принцип метода, используемое оборудование (материалы) и применение в фармацевтическом анализе.
5. Масс-спектрометрия. Сочетание масс-спектрометрии с хроматографическими методами. Принцип метода, используемое оборудование (материалы) и применение в фармацевтическом анализе.
6. Биологические методы анализа. Белоксвязывающие методы анализа (иммунохимические и рецепторные).
7. Микробиологическое определение активности антибиотиков (метод диффузии, метод турбидиметрии).

Задания для самостоятельной работы студента:

1. Провизором-аналитиком был проведен контроль качества ФС флуоксетина гидрохлорида по показателю «Количественное определение» методом жидкостной хроматографии. Пробу массой 50,0 мг образца испытуемой субстанции растворили в подвижной фазе, получив 50,0 мл раствора. Затем 10,0 мл этого раствора разбавили подвижной фазой до 100,0 мл. Отношение площадей пиков для испытуемого раствора и стандартного раствора флуоксетина гидрохлорида (0,100 мг/мл в конечном растворе) оказалось равным 0,990. Рассчитайте массовую долю флуоксетина в испытуемом образце в пересчете на безводное и свободное от ацетонитрила вещество, если массовая доля воды в образце составляет 0,40 %, а ацетонитрила — 0,05 %.

2. При хроматографировании атропина на хроматографической пластинке «Сорбфил» были получены следующие результаты: расстояние от линии старта до центра пятна — 49,6 мм, расстояние от линии старта до нижней границы пятна — 46,8 мм, расстояние от нижней до верхней границы пятна — 5,6 мм. Расстояние между линией старта и линией фронта растворителя равно 90,0 мм. Рассчитайте R_f атропина.

--

3. Заполните таблицу.

Метод	Принцип разделения	Применение в фармакопейном анализе
Газовая хроматография		
Высокоэффективная жидкостная хроматография		
Тонкослойная хроматография		
Бумажная хроматография		
Эксклюзионная хроматография		
Ионообменная хроматография, в т. ч. ион-парная		
Сверхкритическая флюидная хроматография		
Электрофорез		
Капиллярный электрофорез		

Алгоритм выполнения лабораторной работы «Идентификация рутозида тригидрата методом тонкослойной хроматографии».

Испытуемый раствор: измельчают 1 таблетку аскорутин (рутаскорбина), растворяют в этаноле *P* и доводят до объема 20,0 мл этим же растворителем, фильтруют.

Раствор сравнения: 25 мг фармакопейного стандартного образца (ФСО) рутозида тригидрата растворяют в этаноле *P* и доводят до объема 10,0 мл этим же растворителем.

Пластика: ТСХ пластинка со слоем силикагеля *G P*. *Подвижная фаза:* бутанол *P* – кислота уксусная безводная *P* – вода *P* – метилэтилкетон *P* – этилацетат *P* (5 : 10 : 10 : 30 : 50, об/об/об/об/об). *Наносимый объем пробы:* 10 мкл. *Фронт подвижной фазы:* не менее 10 см от линии старта. *Высушивание:* на воздухе.

Проявление: пластинку опрыскивают смесью из 7,5 мл раствора 10 г/л калия феррицианида *P* ($K_3[Fe(CN)_6]$) и 2,5 мл раствора железа (III) хлорида *P_1* и просматривают в течение 10 мин.

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

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. – С. 76–85, 123–132, 325–329.
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. 33–35.
3. Фармакопея Евразийского экономического союза (Фармакопея Союза) : утверждена решением Коллегии Евразийской экономической комиссии от 11.07.2020 г. № 100. – М., 2021. – С. 61–68.
4. Фармацевтическая химия : учеб. / под ред. Г. В. Раменской. – М. : Бином. Лаборатория знаний, 2021. – С. 97–102.
5. Фармацевтическая химия : учеб. / под ред. Т. В. Плетеновой. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2017. – С. 29–31.
6. Фармацевтическая химия : учеб. / под ред. А. П. Арзамасцева. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2004. – С. 63–86.

ТЕМА 8

МЕТОДЫ ИДЕНТИФИКАЦИИ НЕОРГАНИЧЕСКИХ КАТИОНОВ И АНИОНОВ, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ В ФАРМАКОПЕЙНОМ АНАЛИЗЕ

Цель занятия: ознакомить студентов с химическими методами идентификации неорганических катионов и анионов, входящих в состав лекарственных средств в соответствии с требованиями ГФ РБ.

Требования к исходному уровню знаний: химические методы обнаружения неорганических веществ; систематический и дробный анализ.

Контрольные вопросы:

1. Общая характеристика методов идентификации, используемых в фармакопейном анализе (установления подлинности). Первая и вторая идентификации.
2. Химические методы идентификации. Общая фармакопейная статья ГФ РБ «Реакции подлинности (идентификации) на ионы и функциональные группы».
3. Реакции идентификации катионов: алюминий, аммония соли, аммония соли и соли летучих оснований, висмут, железо, калий, кальций, магний, натрий, ртуть, свинец, серебро, сурьма, цинк.
4. Реакции идентификации анионов: бромиды, иодиды, карбонаты и гидрокарбонаты, мышьяк, нитраты, нитриты, силикаты, сульфаты, сульфиты, фосфаты, хлориды.

Алгоритм выполнения лабораторной работы «Фармакопейная идентификация неорганических катионов и анионов с помощью химических реакций».

Используя методики, изложенные в статье 2.3.1 ГФРБ II, провести реакции идентификации ионов и заполнить таблицу.

Ион	Уравнение протекающей реакции	Эффект
NH_4^+		
Bi^{3+}		
Fe^{2+}		
Fe^{3+}		
K^+		
Ca^{2+}		
Mg^{2+}		
Na^+		

Ион	Уравнение протекающей реакции	Эффект
Ag^+		
Zn^{2+}		
Br^-		
I^-		
Cl^-		
CO_3^{2-}		
NO_3^-		
SO_4^{2-}		
PO_4^{3-}		

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. – С. 175–181.
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.
3. Фармакопея Евразийского экономического союза (Фармакопея Союза) : утверждена решением Коллегии Евразийской экономической комиссии от 11.07.2020 г. № 100. – М., 2021. – С. 156–163.
4. Фармацевтическая химия : учеб. / под ред. Г. В. Раменской. – М. : Бином. Лаборатория знаний, 2021. – С. 151–195.
5. Фармацевтическая химия : учеб. / под ред. Т. В. Плетеневой. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2017. – С. 51–108.
6. Фармацевтическая химия : учеб. / под ред. А. П. Арзамасцева. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2004. – С. 91–101.
7. Лекционный и информационный материал.

ТЕМА 9

МЕТОДЫ ИДЕНТИФИКАЦИИ ОРГАНИЧЕСКИХ ИОНОВ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ГРУПП, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ В ФАРМАКОПЕЙНОМ АНАЛИЗЕ. ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ИДЕНТИФИКАЦИИ

Цель занятия: ознакомить студентов с сущностью химических процессов, протекающих при фармакопейной идентификации органических веществ и условиями проведения реакций идентификации; принципами идентификации фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов инструментальными методами; сформировать у студентов навыки идентификации (установления подлинности) органических анионов и функциональных групп в соответствии с требованиями общей статьи ГФ РБ и органических веществ при помощи инструментальных методов.

Требования к исходному уровню знаний: повторить химические методы обнаружения органических веществ; классификацию спектрометрических методов анализа; теоретические основы хроматографических методов анализа; хроматографические параметры, используемые для идентификации

Контрольные вопросы:

1. Общая фармакопейная статья ГФ РБ «Реакции подлинности (идентификации) на ионы и функциональные группы». Частные реакции идентификации.
2. Реакции идентификации органических анионов: ацетаты, бензоаты, лактаты, салицилаты, тартраты, цитраты.
3. Реакции идентификации функциональных групп: ацетил, амины ароматические первичные, эфиры сложные. Реакции идентификации алкалоидов, барбитуратов (за исключением N-замещенных), ксантинов.
4. Применение инструментальных методов для идентификации. Спектрометрические методы идентификации. Хроматографические методы идентификации. Методы идентификации, основанные на определении физических констант.

Задания для самостоятельной работы студента:

1. Провизором-аналитиком был проведен контроль качества ФС гидрохлортиазида по показателю «Подлинность (Идентификация)» в соответствии с методикой из ЧФС спектрофотометрическим методом. 50,00 мг испытуемого образца растворили в 10 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида и довели водой Р до объема 100,0 мл. 2,00 мл полученного раствора довели 0,01 М раствором натрия гидроксида до объема 100,0 мл. Сняли спектр поглощения в диапазоне длин волн от 250 нм до 350 нм. Раствор имел два максимума поглощения — при 273 и 323 нм. Оптическая плотность раствора при длине волны 273 нм оказалась равной 0,320, при длине волны 323 нм — 0,113. Согласно требованиям ЧФС, отношение оптических плотностей при длинах волн 273 и 323 нм должно составлять от 5,4 до 5,7. Рассчитайте отношение оптических плотностей раствора при длинах волн 273 и 323 нм. Сделайте заключение о соответствии испытуемого образца требованиям нормативной документации.

Алгоритм выполнения лабораторной работы «Фармакопейная идентификация органических ионов и функциональных групп с помощью химических реакций».

Используя методики, изложенные в статье 2.3.1 ГФРБ II, провести реакции идентификации ионов и заполнить таблицу.

	Уравнение протекающей реакции	Аналитический эффект
Алкалоиды		
Первичные ароматические амины		
Ацетаты		
Ацетил		
Барбитураты N ₁ -незамещенные		
Бензоаты		
Ксантины		
Лактаты		
Салицилаты		
Тартраты		
Цитраты		
Сложные эфиры		

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. – С. 47–48, 60–65, 76–85, 115–121, 123–132, 140–142, 161–164, 175–181.

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. 33–35, 50–55.

3. *Фармакопея Евразийского экономического союза (Фармакопея Союза)* : утверждена решением Коллегии Евразийской экономической комиссии от 11.07.2020 г. № 100. – М., 2021. – С. 156–163.

4. *Фармацевтическая химия* : учеб. / под ред. Г. В. Раменской. – М. : Бином. Лаборатория знаний, 2021. – С. 195–225.

5. *Фармацевтическая химия* : учеб. / под ред. Т. В. Плетеневой. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2017. – С. 165–205.

6. *Фармацевтическая химия* : учеб. / под ред. А. П. Арзамасцева. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2004. – С. 91–101.

7. Лекционный и информационный материал.

ТЕМА 10

ФАРМАКОПЕЙНЫЕ ИСПЫТАНИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СУБСТАНЦИЙ

Цель занятия: ознакомить студентов с принципами определения температур плавления, затвердевания, каплепадения, температурных пределов перегонки и температуры кипения, плотности жидкостей и твердых тел, вязкости жидкостей и их применением в фармакопейном анализе.

Требования к исходному уровню знаний: физические константы веществ.

Контрольные вопросы:

1. Температура плавления. Способы определения: капиллярный метод, открытый капиллярный метод, метод мгновенного плавления. Применение в фармакопейном анализе.
2. Температура каплепадения. Методика определения. Применение в фармакопейном анализе.
3. Температура затвердевания. Методика определения. Применение в фармакопейном анализе.
4. Температурные пределы перегонки и температура кипения. Методика определения. Применение в фармакопейном анализе.
5. Плотность жидкостей. Виды плотности: плотность (ρ), относительная плотность (d). Определение плотности жидкостей с помощью ареометра, пикнометра и плотномера. Особенности определения плотности твердых жиров и воска. Применение плотности в фармакопейном анализе.
6. Определение плотности твердых тел. Виды плотности: истинная плотность, плотность частиц, объемная плотность. Принципы определения. Применение в фармакопейном анализе.
7. Вязкость жидкостей. Виды вязкости: динамическая, кинематическая, относительная, удельная, приведенная, характеристическая, структурная. Определение вязкости методами капиллярной и ротационной вискозиметрии, а также с помощью вискозиметра с падающим шариком. Применение вязкости в фармакопейном анализе.
8. Определение удельного вращения и показателя преломления.

Задания для самостоятельной работы студента:

1. Для каких субстанций (перечислить свойства) используется открытый капиллярный метод определения температуры плавления?

2. Привести примеры субстанций, для которых, согласно ГФРБ II, определяют: а) температуру затвердевания; б) температуру каплепадения.

3. Выведите расчетную формулу для определения плотности жидкости с помощью пикнометра.

4. На каких физических явлениях основано измерение плотности жидкостей методами капиллярной и ротационной вискозиметрии, а также методом Стокса.

5. Приведите примеры субстанций, для которых проводят определение удельного вращения. Какими структурными особенностями они обладают?

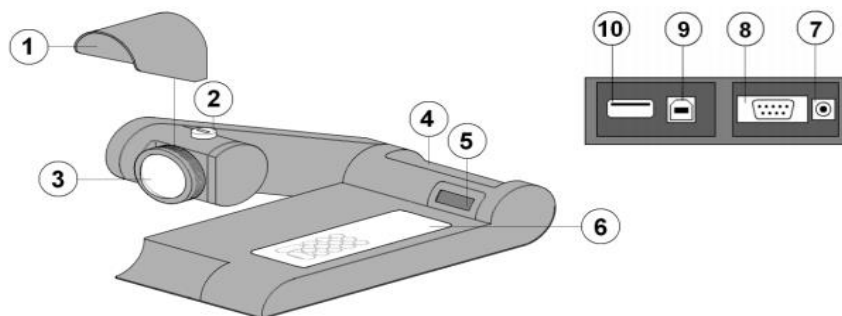
6. Какие факторы влияют на величину показателя преломления жидкости?

7. Провизором-аналитиком был проведен контроль качества ФС изопропилмиристата по показателю «Испытания». При определении динамической вязкости образца с относительной плотностью 0,853 установлено, что при использовании вискозиметра с постоянной $0,82 \text{ мм}^2/\text{с}^2$ время вытекания испытуемого образца составляет 8 с. Рассчитайте величину динамической вязкости мПа·с для изопропилмиристата.

Алгоритм выполнения лабораторной работы «Определение температуры плавления салициловой кислоты».

Для определения температуры плавления капиллярным методом необходимо наполнить капилляр испытуемым образцом до получения уплотненного столбика высотой от 4 мм до 6 мм. Необходимое уплотнение вещества при заполнении капиллярной трубки можно получить, если ее несколько раз бросить запаянным концом вниз в стеклянную трубку длиной не менее 1 м, поставленную вертикально на твердую поверхность.

Устройство прибора:



1 — бленда объектива; 2 — отверстие для капилляров; 3 — объектив; 4 — держатель капиллярных трубок; 5 — дисплей; 6 — панель управления; 7 — подключение к сети; 8 — разъем для принтера; 9, 10 — USB-разъем

Далее необходимо выполнить измерение температуры плавления согласно приведенному **алгоритму**:

1. Подключите прибор к сети.
2. Нажмите ENTER (большая кнопка со стрелкой).
3. Установите температуру — приблизительно на 10 °C ниже предполагаемой температуры плавления.
4. Нажмите ENTER.
5. Установите режим нагревания (скорость подъема температуры):
 - от 0,5 до 1 °C/мин при определении температуры плавления ниже 100 °C;
 - от 1 до 1,5 °C/мин при определении температуры плавления от 100 °C до 150 °C;
 - от 1,5 до 2 °C/мин при определении температуры плавления выше 150 °C;
 - от 2,5 до 3,5 °C/мин для веществ, неустойчивых при нагревании.
6. Далее 2 раза нажмите ENTER. Температура поднимется до заданной в пункте 3, дождитесь звукового сигнала.
7. Далее 2 раза нажмите ENTER.

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

Согласно ГФ РБ температура плавления салициловой кислоты должна находиться в пределах от 158 °C до 161 °C.

Результат, заключение:

Алгоритм выполнения лабораторной работы «Определение относительной плотности этилового спирта».

Относительная плотность этилового спирта 96 % должна составлять от 0,805 до 0,812.

Метод 1. Применяют в случае определения плотности жидкостей с точностью до 0,001 г/см³. Чистый сухой пикнометр взвешивают с точностью до 0,0002 г, заполняют при помощи сухой воронки *водой P* чуть выше метки, закрывают пробкой и термостатируют в течение 20 мин при температуре (20 + 0,1) °С. При этой температуре уровень воды в пикнометре доводят до метки, быстро отбирая избыток воды при помощи пипетки или завернутой в трубку полоски фильтровальной бумаги. Пикнометр снова закрывают пробкой и термостатируют еще 10 мин, проверяя положение мениска по отношению к метке. Затем пикнометр вынимают из термостата, фильтровальной бумагой вытирают внутреннюю поверхность шейки пикнометра, а также весь пикнометр снаружи, выдерживают под стеклом весов в течение 10 мин и взвешивают с точностью, указанной выше. Пикнометр освобождают от воды, высушивают, ополаскивая последовательно 96 % спиртом *P* и эфиром *P* (сушить пикнометр путем нагревания не допускается), удаляют остаток эфира продуванием воздуха, заполняют пикнометр испытуемой жидкостью и затем проводят те же операции, что и с *водой P*.

Относительную плотность рассчитывают по формуле:

$$d_{20}^{20} = 1,00180 \cdot \rho_{20}$$

Плотность ρ_{20} (г/см³) рассчитывают по формуле:

$$\frac{(m_2 - m) \cdot 0,99703}{m_1 - m} + 0,0012,$$

где m — масса пустого пикнометра, г; m_1 — масса пикнометра с *водой P*, г; m_2 — масса пикнометра с испытуемой жидкостью, г; 0,99703 — значение плотности воды при 20 °С, г/см³ (с учетом плотности воздуха); 0,0012 — значение плотности воздуха при 20 °С, г/см³ и барометрическом давлении 101,3 кПа (760 мм рт. ст.).

Расчеты и 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. – С. 45–47, 48–60, 116, 174.
2. Фармакопея Евразийского экономического союза (Фармакопея Союза) : утверждена решением Коллегии Евразийской экономической комиссии от 11.07.2020 г. № 100. – М., 2021. – С. 34–48.
3. Фармакопея Евразийского экономического союза (Фармакопея Союза) : утверждена решением Коллегии Евразийской экономической комиссии от 11.07.2020 г. № 100. – М., 2021. – С. 37–48.
4. Фармацевтическая химия : учеб. / под ред. Г. В. Раменской. – М. : Бином. Лаборатория знаний, 2021. – С. 63–65.
5. Фармацевтическая химия : учеб. / под ред. А. П. Арзамасцева. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2004. – С. 5–7.
6. Лекционный и информационный материал.

ТЕМА 11
ФАРМАКОПЕЙНЫЕ ИСПЫТАНИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СУБСТАНЦИЙ
И ЭЛЕКТРОХИМИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ
В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ АНАЛИЗЕ

Цель занятия: ознакомить студентов с принципами определения прозрачности и степени мутности жидкостей, степени окрашивания жидкостей, летучих веществ и воды, потери в массе при высушивании, сульфатной и общей золы и применением данных испытаний в фармацевтическом анализе.

Требования к исходному уровню знаний: электрический ток и его параметры; электрическая цепь; законы Ома и Джоуля–Ленца, теоретические основы рН-метрии; теоретические основы титрования по Карлу Фишеру.

Контрольные вопросы:

1. Определение прозрачности и степени мутности жидкостей. Применение в фармакопейном анализе.
2. Определение степени окрашивания жидкостей. Применение в фармакопейном анализе.
3. Потенциометрическое определение рН. Применение в фармакопейном анализе.
4. Определение летучих веществ и воды. Методы определения воды: метод отгонки, полумикрометод, микроопределение. Применение в фармакопейном анализе.
5. Определение потери в массе при высушивании. Применение в фармакопейном анализе.
6. Определение общей и сульфатной золы. Применение в фармакопейном анализе.
7. Основные понятия, связанные с электрохимическими методами анализа: электрохимическая ячейка, электрод, электролит. Классификация электродов. Режимы работы электрохимической ячейки: гальванический элемент, электролитическая ячейка.
8. Общая характеристика и классификация электрохимических методов анализа.
9. Кондуктометрия (прямая кондуктометрия и кондуктометрическое титрование). Основные принципы. Применение в фармацевтическом анализе.
10. Потенциометрия (ионметрия и потенциометрическое титрование). Основные принципы. Применение в фармацевтическом анализе. Ионселективные электроды.
11. Вольтамперометрия (прямая вольтамперометрия и амперометрическое титрование). Основные принципы. Вольтамперограмма. Применение в фармацевтическом анализе.

Задания для самостоятельной работы студента:

1. С какой целью выполняется определение прозрачности и степени мутности жидкостей?

2. В каком случае проводят испытание «Кислотность и щелочность», а в каком — потенциометрическое определение рН?

3. Охарактеризуйте специфичность и чувствительность различных методов определения воды в фармацевтических субстанциях.

4. Для каких объектов определяют общую золу, а для каких сульфатную?

5. Провизором-аналитиком был проведен контроль качества ФС аминокaproновой кислоты по показателю «Испытания». При определении сульфатной золы масса пустого тигля составила 11,2800 г, масса тигля с образцом — 12,2810 г. Рассчитайте содержание сульфатной золы в испытуемом образце, если масса тигля с образцом после прокаливания до полного озоления остатка составила 11,2879 г. Соответствует ли содержание сульфатной золы в испытуемом образце требованиям ГФ РБ II (не более 0,1 %)?

6. Провизором-аналитиком был проведен контроль качества ФС цинка глюконата по показателю «Испытания». Содержание воды определяли микрометодом. Пробу массой 80,0 мг растворили в безводном метаноле. Для взаимодействия с водой, содержащейся в приготовленном растворе, потребовался йод, для получения которого израсходовано 102,0 Кл электричества. Рассчитайте массовую долю воды в испытуемом образце и сделайте заключение, соответствует ли ее содержание требованиям ГФ РБ II (не более 12,0 %).

Алгоритм выполнения лабораторной работы «Определение степени мутности, прозрачности и цветности растворов».

1. Определение прозрачности растворов. Для фармацевтической субстанции «Глицин» приготовить *раствор S* по указанной в частной статье методике. Приготовить эталонный раствор в соответствии с разделом 2.2.1 ГФРБ II. Провести определение прозрачности раствора.

Наблюдения:

2. Определение степени окрашивания растворов. В частной статье ГФ РБ на субстанцию «Резорцин» выписать требования к цветности *раствора S*. Приготовить необходимую эталонную шкалу (произвести уменьшение объемов в 10 раз), руководствуясь требованиями статьи 2.2.2 ГФРБ II. Провести определение степени окрашивания раствора.

Наблюдения, заключение:

Алгоритм выполнения лабораторной работы «Контроль качества динатрия эдетата по показателю «рН»

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

рН (2.2.3). От 4,0 до 5,5. Измеряют рН *раствора S*.

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. – С. 36–43, 47–48, 54, 60, 92, 103, 105–106, 222–224, 231, 233.

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. 33, 40, 62–63.

3. *Фармакопея Евразийского экономического союза (Фармакопея Союза)* : утверждена решением Коллегии Евразийской экономической комиссии от 11.07.2020 г. № 100. – М., 2021. – С. 26–34.

4. *Фармацевтическая химия* : учеб. / под ред. Г. В. Раменской. – М. : Бином. Лаборатория знаний, 2021. – С. 69–71.

5. *Фармацевтическая химия* : учеб. / под ред. А. П. Арзамасцева. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2004. – С. 86–88.

6. Лекционный и информационный материал.

ТЕМА 12

ПРИМЕСИ В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СУБСТАНЦИЯХ

Цель занятия: ознакомить студентов с классификацией, источниками и методами определения примесей в фармацевтических субстанциях и лекарственных препаратах.

Требования к исходному уровню знаний: классификация органических растворителей; состав питательных сред для роста бактерий и грибов; методы определения числа аэробных бактерий и грибов; понятие стерильности.

Контрольные вопросы:

1. Понятие примеси в фармацевтических субстанциях. Виды примесей: идентифицируемая примесь, неидентифицируемая примесь, специфицированная примесь, неспецифицированная примесь, потенциальная примесь, сопутствующие примеси. Классификация примесей в зависимости от химической природы.

2. Источники примесей. Классификация примесей в зависимости от токсичности. Генотоксические примеси и методы их определения. Примеры генотоксических примесей.

3. Общая характеристика фармакопейных методов определения примесей. Общие и частные методы определения примесей. Эталонный и безэталонный способы определения примесей. Нормирование содержания примесей.

4. Общая фармакопейная статья ГФ РБ «Испытания на предельное содержание примесей». Испытания на предельное содержание примесей аммония солей, мышьяка, кальция, хлоридов, фторидов, магния, магния и щелочноземельных металлов, тяжелых металлов, железа, фосфатов, калия, сульфатов, алюминия.

5. Примеры примесей, образующиеся на разных стадиях обращения фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов. Примеси синтеза, хранения и производства. Примеры примесей.

6. Определение сопутствующих примесей.

7. Идентификация остаточных растворителей и контроль их количества.

8. Определение микробиологической чистоты фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов.

Задания для самостоятельной работы студента:

1. Укажите классы остаточных органических растворителей и методы их определения.

2. Перечислите фармакопейные методы определения микробиологической чистоты фармацевтических субстанций. Каким образом проводят нейтрализацию антимикробной активности испытуемого образца?

--

3. Заполните таблицу.

Примесь	Уравнение реакции	Аналитический эффект
Аммония соли		
Мышьяк		
Кальций		
Хлориды		
Фториды		
Магний		
Магний и щелочноземельные металлы		
Тяжелые металлы		

Примесь	Уравнение реакции	Аналитический эффект
Железо		
Фосфаты		
Калий		
Сульфаты		
Алюминий		
Свободный формальдегид		

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. – С. 183–192, 269, 276–276, 288–294, 768–770, 944–949.
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. 95–103.
3. *Фармакопея Евразийского экономического союза (Фармакопея Союза)* : утверждена решением Коллегии Евразийской экономической комиссии от 11.07.2020 г. № 100. – М., 2021. – С. 164–175.
4. *Фармацевтическая химия* : учеб. / под ред. Г. В. Раменской. – М. : Бином. Лаборатория знаний, 2021. – С. 111–119.
5. *Фармацевтическая химия* : учеб. / под ред. А. П. Арзамасцева. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2004. – С. 101–107.
6. Лекционный и информационный материал.

ТЕМА 13
СТАТИСТИЧЕСКАЯ ОБРАБОТКА РЕЗУЛЬТАТОВ
ХИМИЧЕСКОГО ЭКСПЕРИМЕНТА, ВАЛИДАЦИЯ МЕТОДИК
И ПРИНЦИП ВЫБОРА МЕТОДА КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Цель занятия: ознакомить студентов с основными принципами валидации аналитических методик; закрепить навык проведения статистической обработки результатов химического эксперимента и научить обосновывать выбор метода количественного определения.

Требования к исходному уровню знаний: повторить примерный алгоритм статистической обработки данных; основы титриметрических, спектрометрических, хроматографических и электрохимических методов анализа.

Контрольные вопросы:

1. Фармакопейные требования к статистической обработке и валидации. Статистическая обработка результатов химического эксперимента.
2. Валидация аналитических методик, используемых в фармацевтическом анализе. Основные валидационные характеристики методик и испытаний.
3. Предпосылки для выбора метода количественного определения лекарственного средства в зависимости от его химического строения и объекта анализа.
4. Применение титриметрических, спектрометрических, хроматографических и других методов для количественного анализа.
5. Расчет содержания вещества по величине аналитического сигнала.

Задания для самостоятельной работы студента:

1. Предложите способ количественного определения для: а) фармацевтической субстанции дротаверина гидрохлорида; б) лекарственного препарата стрептомицина сульфата. Свой ответ аргументируйте.

2. В ходе спектрофотометрического определения действующего вещества капсул омепразола были получены следующие результаты: 19,8 мг, 19,6 мг, 21,4 мг, 20,1 мг, 20,6 мг, 20,5 мг, 21,7 мг, 21,2 мг, 21,4 мг. Необходимо проверить однородность выборки (при необходимости исключить выпадающие значения) и представить результаты в виде среднего значения и полуширины его доверительного интервала (представив все необходимые расчеты). К метрологическим характеристикам при статистической обработке относят: число степеней свободы, среднее значение, дисперсию, стандартное отклонение, стандартное отклонение выборочного среднего, относительное стандартное отклонение результатов анализа, границы доверительного интервала (доверительная вероятность 95 %), неопределенность среднего результата.

3. Необходимо сравнить две методики анализа по воспроизводимости. По первой методике были получены следующие значения: 18,5 мг, 19,8 мг, 19,6 мг, 21,4 мг, 20,1 мг, 20,6 мг; по второй: 20,5 мг, 20,6 мг, 21,7 мг, 21,2 мг, 21,4 мг, 22,0 мг.

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. – С. 868–908.
2. *Фармакопея Евразийского экономического союза (Фармакопея Союза)* : утверждена решением Коллегии Евразийской экономической комиссии от 11.07.2020 г. № 100. – М., 2021. – С. 178–239.
3. *Фармацевтическая химия* : учеб. / под ред. Г. В. Раменской. – М. : Бином. Лаборатория знаний, 2021. – С. 58–63.
4. *Фармацевтическая химия* : учеб. / под ред. А. П. Арзамасцева. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2004. – С. 643–647.
5. Лекционный и информационный материал.

ТЕМА 14

ФАРМАКОПЕЙНЫЙ КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА ВОДЫ

Цель занятия: ознакомить студентов с способами получения, контролем качества и условиями хранения различных видов воды, включенных в ГФ РБ; сформировать у студентов навыки выполнения фармакопейного контроля качества воды очищенной.

Требования к исходному уровню знаний: повторить основы прямой кондуктометрии; определение примесей хлоридов, сульфатов, восстанавливающих веществ, солей аммония в фармацевтических субстанциях.

Контрольные вопросы:

1. Виды воды в соответствии с ГФ РБ. Фармакопейный контроль качества воды.
2. Вода очищенная («in bulk» и в контейнерах). Производство, свойства, испытания, хранение.
3. Вода высокоочищенная. Производство, свойства, испытания, хранение.
4. Вода для инъекций («in bulk» и стерильная). Производство, свойства, испытания, хранение.
5. Электропроводность. Определение удельной электропроводности воды.
6. Определение содержания общего органического углерода в воде для фармацевтического применения.
7. Микробиологические критерии результатов испытаний различных видов воды.
8. Контроль качества воды в аптеке.

Алгоритм выполнения лабораторной работы «Фармакопейный контроль качества воды очищенной в контейнерах».

Нитраты. Не более 0,00002 % (0,2 ppm).

5 мл испытуемого образца помещают в пробирку, погруженную в ледяную баню, прибавляют 0,4 мл раствора 100 г/л калия хлорида *P*, 0,1 мл раствора дифениламина *P* и по каплям при перемешивании 5 мл кислоты серной, свободной от азота, *P*. Пробирку помещают в водяную баню, нагретую до температуры 50 °С. Через 15 мин голубое окрашивание испытуемого раствора должно быть не интенсивнее окрашивания эталона, приготовленного параллельно с использованием смеси из 4,5 мл воды, свободной от нитратов, *P* и 0,5 мл эталонного раствора нитрата (2 ppm NO_3^-) *P*.

Уравнение реакции, эффект:

Кислотность или щелочность. К 10 мл испытуемого образца, свежeproкипяченного в колбе из боросиликатного стекла и охлажденного, прибавляют 0,05 мл раствора метилового красного *P*. Раствор не должен окрашиваться в красный цвет. К 10 мл испытуемого образца прибавляют 0,1 мл раствора бромтимолового синего *P*₁. Раствор не должен окрашиваться в синий цвет.

Результат:

Восстанавливающие вещества. К 100 мл испытуемого образца прибавляют 10 мл кислоты серной разведенной P , 0,1 мл 0,02 M раствора калия перманганата и кипятят в течение 5 мин. Раствор должен сохранять слабо-розовое окрашивание.

Уравнение реакции, эффект:

Хлориды. К 10 мл испытуемого образца прибавляют 1 мл кислоты азотной разведенной P и 0,2 мл раствора серебра нитрата P_2 . В течение 15 мин не должно быть видимых изменений раствора.

Уравнение реакции, эффект:

Сульфаты. К 10 мл испытуемого образца прибавляют 0,1 мл кислоты хлористоводородной разведенной P и 0,1 мл раствора бария хлорида P_1 . В течение 1 ч не должно быть видимых изменений раствора.

Уравнение реакции, эффект:

Соли аммония. Не более 0,00002 % (0,2 ppm). К 20 мл испытуемого образца прибавляют 1 мл раствора калия тетраiodомеркурата щелочного P . Через 5 мин исследуют раствор вдоль вертикальной оси пробирки. Окраска полученного раствора должна быть не интенсивнее окраски эталона, приготовленного параллельно, прибавляя 1 мл раствора калия тетраiodомеркурата щелочного P к смеси из 4 мл эталонного раствора аммония (1 ppm NH_4^+) P и 16 мл воды, свободной от аммиака, P .

Уравнение реакции, эффект:

Кальций и магний. К 100 мл испытуемого образца прибавляют 2 мл *аммиачного буферного раствора pH 10,0 Р*, 50 мг *протравного черного 11 индикаторной смеси Р* и 0,5 мл 0,01 М раствора натрия эдетата. Появляется синее окрашивание.

Уравнение реакции, 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. – С. 105–106, 183–193.*
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. 303–311.*
3. *Об утверждении инструкции о порядке и условиях контроля качества ЛС, изготовленных в аптеках : постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 2015 № 49 с изм. и доп.*
4. *Фармацевтическая химия : учеб. / под ред. А. П. Арзамасцева. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2004. – С. 107–110.*
5. Лекционный и информационный материал.

ТЕМА 15
ФАРМАКОПЕЙНЫЙ АНАЛИЗ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СУБСТАНЦИЙ
НЕОРГАНИЧЕСКОЙ ПРИРОДЫ: S-ЭЛЕМЕНТОВ

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

Требования к исходному уровню знаний: физические и химические свойства элементов IA и IIA групп и их соединений.

Контрольные вопросы:

1. Способы получения, структурная формула, свойства, контроль качества, химические основы фармакологического действия и условия хранения производных s-элементов: бария сульфат, магния оксид легкий и тяжелый, магния гидроксид, магния сульфат гептагидрат, кальция хлорид безводный, гексагидрат и дигидрат.

2. Органические и неорганические соли магния (пидолат, лактат, стеарат, глюконат, аспартат, ацетат, карбонат легкий и тяжелый, сульфат, хлорид, цитрат и др.) и кальция (глицерофосфат, карбонат, лактат, стеарат, хлорид и др.). Хелатированные формы магния. Влияние природы аниона на биодоступность катиона.

3. 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.

Задания для самостоятельной работы студента:

1. Перечислите хелатированные формы магния и кальция, которые обращаются в Республике Беларусь. Укажите для каждой как влияет хелатная форма на биодоступность катиона. Сравните биодоступность хелатов с органическими и неорганическими солями.

2. Укажите отличия в химических, физических и биофармацевтических свойствах магния оксида легкого и тяжелого.

3. Какие существуют способы переведения бария в раствор из бария сульфата?

4. Какой метод позволяет разделить соли калия и натрия в минеральном сырье?

5. Провизором-аналитиком был проведен контроль качества ФС кальция хлорида дигидрата ($M = 147,0$ г/моль) по показателю «Количественное определение» в соответствии с методикой из ЧФС. 0,285 г испытуемого образца растворили в 100 мл *воды Р* и довели этим же растворителем до объема 300 мл. Прибавили 6,0 мл раствора *натрия гидроксида концентрированного Р* и 15 мг *индикаторной смеси кальконкарбоновой кислоты Р*. Оттитровали 0,1 М раствором *натрия эдетата* ($k = 1,0100$) до перехода фиолетового окрашивания в насыщенно-синее. На титрование израсходовано 19,1 мл титранта. Напишите уравнение протекающей реакции. Рассчитайте массовую долю кальция хлорида дигидрата в испытуемом образце с предварительным расчетом титра соответствия. Согласно требованиям ЧФС, содержание кальция хлорида дигидрата должно составлять не менее 97 % и не более 103,0 %. Сделайте заключение о соответствии испытуемого образца требованиям нормативной документации.

Алгоритм выполнения лабораторной работы «Идентификация и количественное определение магния сульфата гептагидрата».

Испытуемый образец дает реакции на сульфаты. Около 45 мг испытуемого образца растворяют в 5 мл *воды Р*. К полученному раствору прибавляют 1 мл *кислоты хлористоводородной разведенной Р* и 1 мл раствора *бария хлорида Р1*; образуется белый осадок.

Уравнение реакции, эффект:

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

Уравнение реакции, эффект:

Испытуемый образец дает реакцию на магний. Около 15 мг испытуемого образца растворяют в 2 мл воды Р. К полученному раствору прибавляют 1 мл раствора аммиака разведенного Р₁; образуется белый осадок, растворяющийся при прибавлении 1 мл раствора аммония хлорида Р. К полученному раствору прибавляют 1 мл раствора динатрия гидрофосфата Р; образуется белый кристаллический осадок.

Уравнение реакции, эффект:

Количественное определение. 0,250 г испытуемого образца растворяют в 100 мл воды Р, прибавляют 10 мл аммиачного буферного раствора рН 10,0 Р и проводят комплексонометрическое титрование магния (2.5.11). Вносят около 50 мг индикаторной смеси *протравного черного II Р* (эриохром черный Т). Раствор нагревают до температуры около 40 °С и титруют при этой температуре 0,1 М раствором натрия эдетата до перехода фиолетового окрашивания в синее.

1 мл 0,1 М раствора натрия эдетата соответствует 12,04 мг MgSO₄.

Потеря в массе при высушивании составляет 48,0–52,0 %, т. е. необходимо учесть содержание кристаллизационной воды.

Уравнения реакций, 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. – С. 175–181.
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, 241–242, 504–505, 626–631.
3. *Фармацевтическая химия* : учеб. / под ред. Г. В. Раменской. – М. : Бином. Лаборатория знаний, 2021. – С. 143–149, 154–157.
4. *Фармацевтическая химия* : учеб. / под ред. Т. В. Плетеновой. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2017. – С. 51–64.
5. *Фармацевтическая химия* : учеб. / под ред. А. П. Арзамасцева. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2004. – С. 136–144.
6. *European Pharmacopeia* / European Directorate for the quality of medicines and healthcare. – 10th ed. // Council of Europe, Strasbourg. – 2019. – Suppl. 10.0. – Vol. 1. – P. 1924, 2044–2060, 2062–2067, 3149–3166, 3596–3599, 3603–3611, 3797–3798, 3813, 3825–3827.
7. Лекционный и информационный материал.

ТЕМА 16
ФАРМАКОПЕЙНЫЙ АНАЛИЗ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СУБСТАНЦИЙ
НЕОРГАНИЧЕСКОЙ ПРИРОДЫ: Р-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, 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; 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: физические и химические свойства *p*-элементов IIIA–VIIA групп и их соединений.

Контрольные вопросы. Способы получения, свойства, контроль качества, химические основы фармакологического действия и условия хранения производных *p*-элементов: растворов водорода пероксида, йода, повидон-йода, натрия и калия хлоридов, натрия и калия бромидов, натрия и калия йодидов.

Задания для самостоятельной работы студента:

1. Обоснуйте особенности хранения растворов пероксида водорода и способов их стабилизации.

2. На чем основано антисептическое действие препаратов йода? В чем преимущество повидон-йода и других комплексных субстанций по сравнению с молекулярным йодом?

3. Почему при проведении реакций подлинности с серебра нитратом на галогениды щелочных металлов осадок серебра хлорида растворяется в растворе аммиака, а серебра йодида — нет?

4. Предложите несколько способов количественного определения калия йодида в субстанции. Укажите особенности методов и области их применения.

5. Провизором-аналитиком был проведен контроль качества ФС водорода пероксида 30 % раствора ($M = 34,01$ г/моль) по показателю «Количественное определение» в соответствии с методикой из ЧФС. 1,010 г испытуемого образца довели *водой P* до объема 100,0 мл. К 10,0 мл полученного раствора прибавили 20 мл *кислоты серной разведенной P* и титровали 0,02 М раствором калия перманганата ($k = 0,9920$) до появления розового окрашивания. В результате анализа установлено, что массовая доля водорода пероксида составляет 30,1 %. Напишите уравнение протекающей реакции. Рассчитайте израсходованный провизором объем титранта.

6. Провизором-аналитиком был проведен контроль качества ФС калия бромид по показателю «Количественное определение» в соответствии с методикой из ЧФС. 100,3 мг испытуемого образца растворили в *воде P*, прибавили 5 мл раствора *кислоты азотной разведенной P* и довели *водой P* до объема 50 мл. Титровали 0,1 М раствором серебра нитрата ($k = 0,9985$) потенциометрически. На титрование израсходовано 8,50 мл титранта. Напишите уравнение протекающей реакции. Рассчитайте массовую долю калия бромида в испытуемом образце с учетом того, что 1 мл 0,1 М раствора серебра нитрата соответствует 11,90 мг KBr, а содержание примесей хлоридов в испытуемом образце составляет 0,3 %.

7. Провизором-аналитиком был проведен контроль качества ФС калия йодида ($M = 166,0$ г/моль) по показателю «Количественное определение» в соответствии с методикой из ЧФС. 1,500 г испытуемого образца растворили в *воде Р* и довели до объема 100,0 мл этим же растворителем. К 20,0 мл полученного раствора прибавили 40 мл *кислоты хлористоводородной Р* и титровали 0,05 М раствором калия йодата ($k = 1,0230$) до изменения окрашивания от красного до желтого. Прибавили 5 мл *хлороформа Р* и продолжили титрование, интенсивно встряхивая, до обесцвечивания хлороформного слоя. На титрование израсходовано 17,5 мл титранта. Напишите уравнение протекающей реакции. Рассчитайте массовую долю калия йодида в испытуемом образце (потеря в массе при высушивании составляет 0,35 %) в пересчете на сухое вещество с предварительным расчетом титра соответствия.

Алгоритм выполнения лабораторной работы «Идентификация и количественное определение калия хлорида».

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:

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, 477–479, 482–483, 489–490, 710–711, 716–717, 740–741, 825–826.
3. *Фармацевтическая химия* : учеб. / под ред. Г. В. Раменской. – М. : Бином. Лаборатория знаний, 2021. – С. 133–138, 143–147.
4. *Фармацевтическая химия* : учеб. / под ред. Т. В. Плетеневой. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2017. – С. 64–77, 82–85.
5. *Фармацевтическая химия* : учеб. / под ред. А. П. Арзамасцева. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2004. – С. 121–132.
6. *European Pharmacopeia* / European Directorate for the quality of medicines and healthcare. – 10th ed. // Council of Europe, Strasbourg. – 2019. – Suppl. 10.0. – Vol. 1. – P. 2889–2890, 2971–2974, 3597–3599, 3606–3607, 3615–3616, 3806–3807, 3812–3813, 3825–3826.
7. Лекционный и информационный материал.

ТЕМА 17

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, свойствами, контролем качества, химическими основами фармакологического действия и условиями хранения фармацевтических субстанций производных *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; сформировать у студентов навыки фармакопейного контроля качества фармацевтических субстанций производных *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.

Требования к исходному уровню знаний: физические и химические свойства *p*-элементов IIIA–VIIA групп и их соединений.

Контрольные вопросы. Способы получения, свойства, контроль качества, химические основы фармакологического действия и условия хранения производных *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. Органические соли висмута (субгаллат, субсалицилат).

Задания для самостоятельной работы студента:

1. Объясните особенности проведения комплексонометрического титрования соединений висмута (III). Опишите процессы, происходящие со средними солями висмута (III) в растворе.

2. Опишите способ получения натрия гидрокарбоната по методу Сольве. На каком свойстве соли основано ее выделение из раствора?

3. Укажите, какие процессы протекают при хранении растворов натрия тиосульфата в средах с различными значениями pH. Какие используются приемы для стабилизации его растворов?

4. Почему количественное алкалиметрическое определение борной кислоты и натрия тетрабората проводят в присутствии многоатомных спиртов?

5. Почему алюминия гидроксид гидратированный в современных антацидных препаратах часто комбинируют с магния оксидом?

6. Как получают серу для наружного применения в промышленности? Как влияет способ получения серы на ее физические, химические и фармакологические свойства?

7. Провизором-аналитиком был проведен контроль качества ФС алюминия гидроксида полигидрата ($M = 78,00$ г/моль) по показателю «Количественное определение» в соответствии с методикой из ЧФС. 2,000 г субстанции растворили при нагревании в 15 мл *хлоритоводородной кислоты концентрированной*. После охлаждения довели объем раствора водой до 500,0 мл. К 20,0 мл полученного раствора прибавили 25,0 мл 0,05000 М раствора *натрия эдетата* и 20,0 мл *ацетатного буферного раствора pH 4,5*. Нагрели до кипения и выдержали в течение 5 мин. После охлаждения прибавили 50 мл *спирта 95 %* и 2 мл 0,05 % раствора *дитизона*. Оттитровывали 0,05000 М раствором *цинка сульфата* до ярко-розового окрашивания. Параллельно провели контрольный опыт. На титрование в опыте с испытуемым образцом израсходовано 6,70 мл титранта, в контрольном опыте — 24,9 мл. Напишите уравнения протекающих реакций. Рассчитайте массовую долю алюминия гидроксида.

сида в образце с предварительным расчетом титра соответствия. Согласно требованиям ЧФС, образец содержит не менее 76,5 % алюминия гидроксида. Сделайте заключение о соответствии испытуемого образца требованиям нормативной документации.

8. Провизором-аналитиком был проведен контроль качества ФС калия перманганата по показателю «Количественное определение» в соответствии с методикой из ЧФС. 0,302 г испытуемого образца растворили в воде Р и довели до объема 100,0 мл этим же растворителем. К 20,0 мл полученного раствора прибавили 20 мл воды Р, 1 г калия йодида Р и 10 мл кислоты хлористоводородной разведенной Р. Выделившийся йод оттитровали 0,1000 М раствором натрия тиосульфата, используя в качестве индикатора 1 мл раствора крахмала Р. На титрование израсходовано 18,4 мл титранта. Напишите уравнения протекающих реакций. Рассчитайте массовую долю калия перманганата в образце с учетом того, что 1 мл 0,1 М раствора натрия тиосульфата соответствует 3,160 мг калия перманганата. Согласно требованиям ЧФС, содержание калия перманганата должно составлять не менее 99,0 % и не более 100,5 %. Сделайте заключение о соответствии испытуемого образца требованиям нормативной документации.

Алгоритм выполнения лабораторной работы «Количественное определение борной кислоты».

0,300 г испытуемого образца растворяют при нагревании в 50 мл воды Р, содержащей 3 г глицерина Р, нейтрализованного по фенолфталеину 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, 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, 169–172, 277, 301–303, 714–715, 738–739, С. 890–891.*
3. *Фармацевтическая химия : учеб. / под ред. Г. В. Раменской. – М. : Бином. Лаборатория знаний, 2021. – С. 149–150, 159–165, 170–171, 182–185.*
4. *Фармацевтическая химия : учеб. / под ред. Т. В. Плетеновой. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2017. – С. 87–92, 97–100, 105–114.*
5. *Фармацевтическая химия : учеб. / под ред. А. П. Арзамасцева. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2004. – С. 134–136, 138–140, 144–149, 155–157.*
6. *European Pharmacopeia / European Directorate for the quality of medicines and healthcare. – 10th ed. // Council of Europe, Strasbourg. – 2019. Suppl. 10.0. – Vol. 1. – P. 1798, 1801–1803, 1984–1986, 1992, 1993–1994, 3824, 3848–3849, 3938.*
7. *Лекционный и информационный материал.*

ТЕМА 18
ФАРМАКОПЕЙНЫЙ АНАЛИЗ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СУБСТАНЦИЙ
НЕОРГАНИЧЕСКОЙ ПРИРОДЫ ПРОИЗВОДНЫХ *d*-ЭЛЕМЕНТОВ

Цель: ознакомить студентов со способами получения, 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: физические и химические свойства *d*-элементов IB, IIB, VIIIB групп и их соединений.

Контрольные вопросы:

1. Способы получения, свойства, контроль качества, химические основы фармакологического действия и условия хранения производных *d*-элементов: цинка оксид, цинка сульфат гекса- и гептагидрат, цинка ундециленат, цинка глюконат, цинка ацесамат, железа сульфат гептагидрат и высушенный, железа хлорид гексагидрат, железа фумарат, железа глюконат, меди сульфат пентагидрат и безводный, калия перманганат, серебра протеинат и др.

2. Органические и неорганические соли цинка, меди и железа. Влияние природы аниона на биодоступность катиона. Влияние химической формы и дополнительных добавок на биодоступность железа. Органические (коллоидные) и неорганические (растворимые) формы серебра.

Задания для самостоятельной работы студента:

1. Напишите уравнения реакций, демонстрирующие амфотерные свойства соединений цинка.

2. Обоснуйте особенности хранения фармацевтических субстанций, содержащих соли железа (II).

3. Сравните биодоступность препаратов железа. Как на нее влияет состав препарата?

4. Опишите механизм антифунгального действия соединений меди (II).

5. Какие предосторожности необходимо соблюдать при применении и хранении калия перманганата?

6. Опишите особенности количественного определения серебра протеината в соответствии с ГФРБ II.

7. Провизором-аналитиком был проведен контроль качества ФС железа сульфата гептагидрата ($M = 278,0$ г/моль) по показателю «Количественное определение» в соответствии с методикой из ЧФС. 2,5 г *натрия гидрокарбоната Р* растворили в смеси из 150 мл *воды Р* и 10 мл *кислоты серной Р*. По окончании бурного выделения пузырьков к раствору прибавили 500,0 мг испытуемого образца и растворили, осторожно перемешивая. К полученному раствору прибавили 0,1 мл *ферроина* и оттитровали 0,1 М раствором *аммония церия нитрата* ($k = 1,0370$) до исчезновения красного окрашивания. На титрование израсходовано 17,2 мл титранта. Напишите уравнения протекающих реакций. Рассчитайте массовую долю железа сульфата гептагидрата в образце с предварительным расчетом титра соответствия. Согласно требованиям ЧФС, содержание железа сульфата гептагидрата должно составлять не менее 98,0 % и не более 105,0 %. Сделайте заключение о соответствии испытуемого образца требованиям нормативной документации.

8. Провизором-аналитиком был проведен контроль качества ФС железа хлорида гексагидрата ($M = 270,3$ г/моль) по показателю «Количественное определение» в соответствии с методикой из ЧФС. 200,0 мг испытуемого образца поместили в коническую колбу с притертой стеклянной пробкой, растворили в 20 мл *воды Р*, прибавили 10 мл *кислоты хлористоводородной разведенной Р*, 2 г *калия йодида Р*, закрыли пробкой и выдержали в защищенном от света месте в течение 1 часа, а затем оттитровали 0,1 М *раствором натрия тиосульфата* ($k = 0,9600$), используя в качестве индикатора раствор крахмала, который прибавили в конце титрования. На титрование израсходовали 7,60 мл титранта. Напишите уравнения протекающих реакций. Рассчитайте массовую долю железа хлорида гексагидрата в образце с учетом того, что 1 мл 0,1 М *раствора натрия тиосульфата* соответствует 27,03 мг железа хлорида гексагидрата. Согласно требованиям ЧФС, содержание железа хлорида гексагидрата должно составлять не менее 98,0 % и не более 102,0 %. Сделайте заключение о соответствии испытуемого образца требованиям нормативной документации.

Алгоритм выполнения лабораторной работы «Идентификация и количественное определение меди сульфата пентагидрата».

Раствор S. 5 г испытуемого образца растворяют в *воде Р* 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 Р2*. Образуется синий осадок, который растворяется при дальнейшем прибавлении *раствора аммиака разведенного Р2*, и появляется темно-синее окрашивание.

Уравнения реакций, аналитический эффект:

Б. 1 мл раствора S доводят водой Р до объема 5 мл. Полученный раствор дает реакцию (а) на сульфаты (2.3.1). 5 мл раствора S прибавляют 1 мл кислоты хлористоводородной разведенной Р и 1 мл раствора бария хлорида Р1; образуется белый осадок.

Уравнения реакций, аналитический эффект:

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. – М. : Бином. Лаборатория знаний, 2021. – С. 185–188, 190–191.
4. Фармацевтическая химия : учеб. / под ред. Т. В. Плетеновой. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2017. – С. 115–134.
5. Фармацевтическая химия: учеб. / под ред. А. П. Арзамасцева. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2004. – С. 148–152, 154, 157–166.
6. European Pharmacopoeia / European Directorate for the quality of medicines and healthcare. – 10th ed. // Council of Europe, Strasbourg. – 2019. – Suppl. 10.0. – Vol. 1. – P. 2313–2314, 2624–2628, 3609–3610, 3790, 4239–4245.
7. Лекционный и информационный материал.

ТЕМА 19
ФАРМАКОПЕЙНЫЙ КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ
СУБСТАНЦИЙ АЛИФАТИЧЕСКОЙ ПРИРОДЫ: АЛКАНОВ, СПИРТОВ, ЭФИРОВ,
АЛЬДЕГИДОВ, СУЛЬФОКСИДОВ

Цель: ознакомить студентов со способами получения, 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:

1. Способы получения, 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.).

Задания для самостоятельной работы студента:

1. Опишите способы получения вазелина. Как влияет углеводородный состав продукта на его свойства?

2. Какие примеси могут образовываться при получении этилового спирта путем брожения и путем гидратации этилена?

3. Почему в медицинской практике используется 85 % раствор глицерина?

4. Какие примеси усиливают пожаро- и взрывоопасность эфира анестезирующего? Каким испытанием их определяют?

5. Почему при количественном определении формальдегида в растворе при его окислении в щелочной среде необходимо контролировать время реакции?

6. Выведите формулу для расчета содержания хлоралгидрата в субстанции при известной массе образца и объемах титрованных растворов натрия гидроксида, серной кислоты и серебра нитрата.

7. Опишите преимущества использования вазелина, макроголов и диметилсульфоксида в составе упруго-вязко-пластичных лекарственных форм.

8. Провизором-аналитиком был проведен контроль качества ФС формальдегида 35 % раствора ($M = 30,03$ г/моль) по показателю «Количественное определение» в соответствии с методикой из ЧФС. 1,000 г испытуемого образца поместили в мерную колбу вместимостью 100,0 мл, содержащую 2,5 мл *воды Р* и 1 мл раствора *натрия гидроксида разведенного Р*, встряхнули и довели водой до объема 100,0 мл. К 10,0 мл полученного раствора прибавили 30,0 мл 0,05 М раствора *йода* ($k = 1,0140$) перемешали и прибавили 10 мл раствора *натрия гидроксида разведенного Р*. Выдержали смесь в течение 15 минут, затем прибавили 25 мл *кислоты серной разведенной Р*, 2 мл раствора *крахмала Р* и оттитровали 0,1 М раствором *натрия тиосульфата* ($k = 0,9000$). Напишите уравнения протекающих реакций. Рассчитайте массовую долю формальдегида в испытуемом образце с предварительным расчетом

9. Провизором-аналитиком был проведен контроль качества ФС хлоралгидрата ($M = 165,4$ г/моль) по показателю «Количественное определение» в соответствии с методикой из ЧФС. 4,000 г испытуемого образца растворили в 10 мл *воды Р* и прибавили 40,0 мл 1,000 М раствора *натрия гидроксида*. Выдержали раствор 2 минуты и оттитровали 0,5000 М раствором *кислоты серной*, используя в качестве индикатора 0,1 мл раствора *фенолфталеина Р*. Нейтрализованный раствор оттитровали 0,1000 М раствором *серебра нитрата*, используя в качестве индикатора 0,2 мл раствора *калия хромата Р*. На титрование израсходовали 15,9 мл раствора *кислоты серной* и 1,20 мл раствора *серебра нитрата*. Напишите уравнения протекающих реакций. Рассчитайте массовую долю хлоралгидрата в образце с предварительным расчетом титра соответствия. Согласно требованиям ЧФС, содержание хлоралгидрата должно составлять не менее 98,5 % и не более 101,0 %. Сделайте заключение о соответствии испытуемого образца требованиям нормативной документации.

Алгоритм выполнения лабораторной работы «Идентификация и определение концентрации этилового спирта».

Подлинность. К 0,5 мл испытуемого образца прибавляют 5 мл воды Р, 2 мл раствора натрия гидроксида разведенного Р и затем медленно 2 мл 0,05 М раствора йода. Через 30 мин образуется желтый осадок.

Уравнения реакций, аналитический эффект, заключение:

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:

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. – М. : Бином. Лаборатория знаний, 2021. – С. 200–216.*
4. *Фармацевтическая химия : учеб. / под ред. Т. В. Плетеновой. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2017. – С. 151–154, 165–170, 172, 178–181, 187–190.*
5. *Фармацевтическая химия : учеб. / под ред. А. П. Арзамасцева. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2004. – С. 175–186, 188–196.*
6. *European Pharmacopeia / European Directorate for the quality of medicines and healthcare. – 10th ed. // Council of Europe, Strasbourg – 2019. – Suppl. 10.0. – Vol. 1. – P. 2165–2166, 2427–2429, 2573–2578, 2765–2667, 2703–2704, 3003–3004, 3483–3486, 3145–3147.*
7. *Лекционный и информационный материал.*

ТЕМА 20
ФАРМАКОПЕЙНЫЙ КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ
СУБСТАНЦИЙ АЛИФАТИЧЕСКОЙ ПРИРОДЫ: УГЛЕВОДОВ, ТЕРПЕНОИДОВ

Цель: ознакомить студентов со способами получения, 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; классификацию и номенклатуру терпенов; отличия терпенов и терпеноидов; общую характеристику, физические и химические свойства терпеноидов.

Контрольные вопросы. Способы получения, 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.

Задания для самостоятельной работы студента:

1. Для чего при поляриметрическом анализе растворов углеводов в них добавляют раствор аммиака?

2. Какие из изучаемых углеводов и при каких условиях вступают в реакцию с медно-тартратным реактивом?

3. Опишите механизм слабительного действия лактулозы.

4. Укажите способы получения ментола рацемического и левоментола.

5. Провизором-аналитиком был проведен контроль качества ФС лактулоза по показателю «Испытания». 1,25 г испытуемого образца, содержащего 2,00 % воды, растворили в *воде Р*, прибавили 0,2 мл раствора *аммиака концентрированного Р* и довели *водой Р* до объема 25,0 мл. Измеренный при длине поляриметрической трубки 10,0 см угол оптического вращения оказался равным $-2,35^\circ$. Рассчитайте величину удельного оптического вращения испытуемого образца в пересчете на сухое вещество. Согласно требованиям ЧФС, удельное оптическое вращение может находиться в диапазоне от $-46,0$ до $-50,0$. Сделайте заключение о соответствии испытуемого образца требованиям нормативной документации.

6. Провизором-аналитиком был проведен контроль качества ФС терпентинного масла по показателю «Количественное определение» в соответствии с методикой из ЧФС. 102,0 мг испытуемого образца довели 96 % *спиртом Р* до объема 100,0 мл. 1,00 мл полученного раствора довели 96 % *спиртом Р* до объема 50,0 мл. Оптическая плотность полученного раствора при длине волны 210 нм и толщине поглощающего слоя 1,00 см оказалась равной 0,431. Рассчитайте сумму терпеноидов в пересчете на α -пинен в процентах. Удельный показатель поглощения α -пинена при длине волны 210 нм составляет 237,5. Согласно требованиям ЧФС, содержание суммы терпеноидов в пересчете на α -пинен должно составлять не менее 85 %. Сделайте заключение о соответствии испытуемого образца требованиям нормативной документации.

Алгоритм выполнения лабораторной работы «Идентификация глюкозы моногидрата».

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.

Результат:

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

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

ТЕМА 21
ФАРМАКОПЕЙНЫЙ КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СУБСТАНЦИЙ АЛИФАТИЧЕСКОЙ ПРИРОДЫ:
КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ, АМИНОКИСЛОТ

Цель: ознакомить студентов со способами получения, 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. Способы получения, свойства, контроль качества, химические основы фармакологического действия и условия хранения производных карбоновых кислот, аминокислот: магния, кальция, марганца, железа и цинка глюконат, уксусная, лимонная, молочная кислоты, S-молочная кислота, аминокaproновая кислота, глицин, глутаминовая кислота, DL-метионин, цистеина гидрохлорид.

Задания для самостоятельной работы студента:

1. Опишите способ промышленного получения кальция глюконата.

2. На чем основан механизм действия аминокaproновой кислоты?

3. На какие биологические мишени действует глицин?

4. Каким превращениям в организме подвергается глутаминовая кислота?

5. Какие функции выполняет метионин в организме?

6. Опишите механизм антиоксидантного действия глутатиона — цистеин-содержащего трипептида.

7. Провизором-аналитиком был проведен контроль качества ФС глицина по показателю «Количественное определение» в соответствии с методикой из ЧФС. 70,0 мг испытуемого образца растворили в 5 мл *кислоты муравьиной безводной Р*, прибавили 50 мл *кислоты уксусной безводной Р* и немедленно после растворения оттитровали 0,1000 М раствором *кислоты хлорной* потенциометрически. На титрование израсходовано 9,10 мл титранта. Напишите уравнение протекающей реакции. Рассчитайте массовую долю глицина в образце в пересчете на сухое вещество (потеря в массе при высушивании составляет 0,20 %) с учетом того, что 1 мл 0,1 М раствора кислоты хлорной соответствует 7,51 мг глицина. Согласно требованиям ЧФС, образец содержит не менее 98,5 % и не более 101,0 % глицина. Сделайте заключение о соответствии испытуемого образца требованиям нормативной документации.

Алгоритм выполнения лабораторной работы «Идентификация D, L-метионина методом тонкослойной хроматографии».

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

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

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

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

Раствор сравнения (б). 1 мл раствора сравнения (а) доводят водой *P* до объема 10 мл.

Пластика: 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.

Результат и 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. – М. : Бином. Лаборатория знаний, 2021. – С. 231–238.

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

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

6. *European Pharmacopeia / European Directorate for the quality of medicines and healthcare.* – 10th ed. // Council of Europe, Strasbourg. – 2019. – Suppl. 10.0. – Vol. 1. 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.

ТЕМА 22
ФАРМАКОПЕЙНЫЙ КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СУБСТАНЦИЙ АРОМАТИЧЕСКОЙ ПРИРОДЫ:
ФЕНОЛОВ, АРОМАТИЧЕСКИХ КИСЛОТ

Цель: ознакомить студентов со способами получения, 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. Способы получения, 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.

Задания для самостоятельной работы студента

1. За счет каких процессов при хранении происходит изменение цвета субстанций резорцина и фенола? Какие существуют рекомендации по их хранению?

2. Почему содержащие парацетамол комбинированные лекарственные препараты в виде порошка следует растворять в нагретой воде?

3. Какие способы количественного определения парацетамола Вы знаете? Опишите особенности проведения анализа.

4. Какое применение находит бензойная кислота и ее соли в медицине и фармации?

5. Почему ацетилсалициловая кислота не выпускается в виде растворов?

6. Провизором-аналитиком был проведен контроль качества ФС фенола ($M = 94,1$ г/моль) по показателю «Количественное определение» в соответствии с методикой из ЧФС. 2,000 г испытуемого образца растворили в *воде Р* и довели до объема 1000,0 мл этим же растворителем. 25,0 мл полученного раствора поместили в колбу с притертой стеклянной пробкой, прибавили 50,0 мл 0,0167 М раствора бромид-бромата и 5 мл кислоты хлористоводородной *Р*. Колбу закрыли пробкой, выдержали в течение 30 минут при периодическом перемешивании и еще 15 минут без перемешивания. Прибавили 5 мл раствора 200 г/л калия йодида *Р*, встряхнули и оттитровали раствор 0,1000 М раствором натрия тиосульфата до бледно-желтого окрашивания. Прибавили 0,5 мл раствора крахмала *Р*, 10 мл хлороформа *Р* и продолжили титровать при интенсивном встряхивании. Параллельно провели контрольный опыт. На титрование в опыте с испытуемым образцом израсходовано 18,2 мл титранта, в контрольном опыте — 49,7 мл. Напишите уравнения протекающих реакций. Рассчитайте массовую долю фенола в испытуемом образце с предварительным расчетом титра соответствия. Согласно требованиям ЧФС, содержание фенола должно составлять не менее 99,0 % и не более 100,5 %. Сделайте заключение о соответствии испытуемого образца требованиям нормативной документации.

7. Провизором-аналитиком был проведен контроль качества ФС резорцина ($M = 110,1$ г/моль) по показателю «Количественное определение» в соответствии с методикой из ЧФС. 500,0 мг испытуемого образца растворили в *воде Р* и довели до объема 250,0 мл этим же растворителем. 25,0 мл полученного раствора поместили в колбу со шлифом, прибавили 1,0 г калия бромида *Р*, 50,0 мл 0,0167 М раствора калия бромата, 15 мл хлороформа *Р*,

15,0 мл *кислоты хлористоводородной P1*, закрыли пробкой и выдержали в защищенном от света месте в течение 15 минут при периодическом встряхивании. Прибавили 10 мл раствора 100 г/л *калия йодида P*, тщательно встряхнули, выдержали в течение 5 минут, после чего оттитровали 0,1 М раствором *натрия тиосульфата* ($k = 0,9840$), используя в качестве индикатора 1 мл раствора *крахмала P*. На титрование израсходовано 23,5 мл титранта. Напишите уравнения протекающих реакций. Рассчитайте массовую долю резорцина в испытуемом образце в пересчете на сухое вещество (потеря в массе при высушивании составляет 0,90 %) с предварительным расчетом титра соответствия. Согласно требованиям ЧФС, содержание резорцина должно составлять не менее 98,5 % и не более 101,0 %. Сделайте заключение о соответствии испытуемого образца требованиям нормативной документации.

Алгоритм выполнения лабораторной работы «Количественное определение салициловой кислоты».

0,120 г испытуемого образца растворяют в 96 % *спирте P*, прибавляют 20 мл *воды P* и титруют 0,1 М раствором *натрия гидроксида*, используя в качестве индикатора 0,1 мл раствора *фенолового красного P*. 1 мл 0,1 М раствора *натрия гидроксида* соответствует 13,81 мг салициловой кислоты. *Содержание*: не менее 99,0 % и не более 100,5 %.

Уравнения реакций, расчеты, заключение:

Алгоритм выполнения лабораторной работы «Идентификация резорцина».

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

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, заключение

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

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

ТЕМА 23
ФАРМАКОПЕЙНЫЙ КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СУБСТАНЦИЙ АРОМАТИЧЕСКОЙ ПРИРОДЫ:
ФЕНИЛАЛКИЛАМИНОВ, СУЛЬФАНИЛОВОЙ КИСЛОТЫ

Цель: ознакомить студентов со способами получения, 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. Способы получения, свойства, контроль качества, химические основы фармакологического действия и условия хранения фенилалкиламинов и производных сульфаниловой кислоты: хлорамфеникол и его сложные эфиры (пальмитат и др.), сульфаниламид, сульфацетамид натрия, сульфаметоксазол, сульфадиазин серебра, сульфасалазин. Сульфаниламиды и триметоприм, их комбинации (ко-тримоксазол).

Задания для самостоятельной работы студента:

1. Какими преимуществами обладают сложные эфиры хлорамфеникола с жирными кислотами по сравнению с исходным спиртом?

2. В каких средах растворяется сульфаниламид? Как это соотносится с его кислотно-основными свойствами?

3. Почему сульфацетамид образует в отличие от стрептоцида стабильную натриевую соль?

4. Какие процессы протекают при хранении сульфацил-натрия в растворе? Какие существуют способы его стабилизации?

5. Сульфадиазин серебра определяют количественно методом спектрофотометрии. В каком растворителе возможно растворение этой субстанции и почему?

6. Почему сульфасалазин в отличие от других сульфаниламидов имеет яркую окраску? С какими структурными особенностями это связано?

7. Объясните терапевтическое преимущество ко-тримоксазола по сравнению с отдельными его компонентами.

8. Провизором-аналитиком был проведен контроль качества ФС сульфаметоксазола по показателю «Количественное определение» в соответствии с методикой из ЧФС. 205,0 мг испытуемого образца растворили в 50 мл кислоты хлористоводородной разведенной Р и прибавили 3 г калия бромида Р. Охладили в воде со льдом и затем медленно оттитровали при постоянном перемешивании 0,1 М раствором натрия нитрита ($k = 1,011$), поддерживая температуру раствора около 15 °С, с потенциометрическим обнаружением конечной точки титрования. На титрование израсходовано 8,00 мл титранта. Напишите уравнение протекающей реакции. Рассчитайте массу сульфаметоксазола в пробе с учетом того, что 1 мл 0,1 М раствора натрия нитрита соответствует 25,33 мг сульфаметоксазола.

Алгоритм выполнения лабораторной работы «Количественное определение сульфаниламида».

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 *тронеолина 00 Р* в смеси с *метиленовым синим Р* (0,2 мл раствора *тронеолина 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 $C_6H_8N_2O_2S$.

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

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

ТЕМА 24
ФАРМАКОПЕЙНЫЙ КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СУБСТАНЦИЙ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКОЙ ПРИРОДЫ:
ПРОИЗВОДНЫХ ФУРАНА, НИТРОФУРАНА И НИТРОИМИДАЗОЛА

Цель: ознакомить студентов со способами получения, 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. Способы получения, свойства, контроль качества, химические основы фармакологического действия и условия хранения производных фурана, нитрофурана и нитроимидазола: аскорбиновая кислота, натрия и кальция аскорбат, нитрофурал, нитрофуррантоин, фуразолидон, нифурател, нифуроксазид; метронидазол и его бензоат, тинидазол, орнидазол и производное фосфоновой кислоты: фосфомицин.

Задания для самостоятельной работы студента:

1. В экстенпоральных рецептурах количественное определение нитрофурала проводят методом обратного йодометрического титрования. На каком свойстве нитрофурала основан метод? Напишите уравнения протекающих реакций.

2. Укажите кислотные и основные центры в молекулах нитрофуррантоина, фуразолидона, нифуратела и нифуроксазида.

3. Почему фурагин имеет оранжево-красную окраску, в то время как другие нитрофураны, используемые в медицинской практике, окрашены в желтый цвет?

4. Предложите возможные способы количественного определения метронидазола.

5. Провизором-аналитиком был проведен контроль качества ФС орнидазола ($M = 219,6$ г/моль) по показателю «Количественное определение» в соответствии с методикой из ЧФС. Растворили 0,3005 г испытуемого образца в 50 мл *кислоты безводной уксусной* и добавили две капли 0,1 % раствора *нафтолбензеина* в качестве индикатора. Полученный раствор оттитровывали 0,1 М раствором *хлорной кислоты* ($k = 0,9966$) до перехода окраски раствора в зеленый цвет. Параллельно провели контрольный опыт. На титрование израсходовано 13,2 мл титранта, в контрольном опыте — 0,15 мл. Напишите уравнение протекающей реакции. Рассчитайте массовую долю орнидазола в образце в пересчете на сухое вещество (потеря в массе при высушивании составляет 0,30 %) с предварительным расчетом титра соответствия. Согласно требованиям ЧФС, образец содержит не менее 98,0 % и не более 101,0 % орнидазола. Сделайте заключение о соответствии испытуемого образца требованиям нормативной документации.

6. Провизором-аналитиком был проведен контроль качества ФС нитрофурантоина по показателю «Количественное определение» в соответствии с методикой из ЧФС. 403,2 мг испытуемого образца растворили в 20 мл *диметилформамида*, нейтрализованного непосредственно перед титрованием по *тимоловому синему*, и оттитровывали 0,1000 М раствором *натрия метилата* до темно-зеленого окрашивания. Параллельно провели контрольный опыт. На титрование израсходовано 16,3 мл титранта, в контрольном опыте — 0,10 мл. Напишите уравнение протекающей реакции. Рассчитайте массовую долю нитрофурантоина в образце в пересчете на сухое вещество (потеря в массе при высушивании составляет 5,20 %) с учетом того, что 1 мл 0,1 М раствора натрия метилата соответствует 23,82 мг нитрофурантоина. Согласно требованиям ЧФС, образец содержит не менее 98,0 % и не более 102,0 % нитрофурантоина. Сделайте заключение о соответствии испытуемого образца требованиям нормативной документации.

Алгоритм выполнения лабораторной работы «Идентификация и количественное определение нитрофурала».

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.

Результаты:

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:

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 и заключение:

Алгоритм выполнения лабораторной работы «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 Р* и немедленно доводят до объема 100,0 мл этим же растворителем. К 10 мл 0,1 М раствора *кислоты хлоритоводородной* прибавляют 1,0 мл полученного раствора и доводят *водой Р* 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.

Результат:

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

Значение:

В. К 1 мл *раствора S* прибавляют 0,2 мл *кислоты азотной разведенной Р* и 0,2 мл *раствора серебра нитрата Р2*. Образуется серый осадок.

Уравнение реакции, эффект:

Испытания

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

Значение:

Количественное определение. 0,150 г испытуемого образца растворяют в смеси из 10 мл кислоты серной разведенной Р и 80 мл воды, свободной от углерода диоксида, 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 аскорбиновой кислоты.

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

Уравнение реакции, 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. 679–682, 757–759, 761–763, 1050–1051.

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

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

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

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

7. Лекционный и информационный материал.

ТЕМА 25
ФАРМАКОПЕЙНЫЙ КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СУБСТАНЦИЙ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКОЙ ПРИРОДЫ:
ПРОИЗВОДНЫХ ФУРАНА, БЕНЗОПИРАНА, ПИРАЗОЛА, БЕНЗИМИДАЗОЛА,
ПИРИДИНА, ПИРИМИДОТИАЗОЛА, КОРРИНА

Цель: ознакомить студентов со способами получения, свойствами, контролем качества, химическими основами фармакологического действия и условиями хранения фармацевтических субстанций производных фурана, бензопирана, пиазола, бензимидазола, пиридина, пиримидотиазола, коррина; сформировать у студентов навыки фармакопейного контроля качества фармацевтических субстанций производных фурана, 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, пиазола и их аналогов; реакции электрофильного замещения в имидазоле; таутомерию пиазолонa.

Контрольные вопросы:

1. Характеристика и классификация витаминов, водорастворимых витаминов.
2. Способы получения, свойства, контроль качества, химические основы фармакологического действия и условия хранения производных фурана, бензопирана, пиазола, бензимидазола, пиридина: аскорбиновая кислота, натрия аскорбат, 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 тиаминa (бенфотиамин, кокарбоксилаза, нитрат, гидрохлорид), цианокобаламин.

Задания для самостоятельной работы студента:

1. Какие факторы влияют на стабильность аскорбиновой кислоты в растворе? Ответ обоснуйте.

2. Известно, что после приема метамизола натрия моча может окрашиваться в оранжевый цвет. Объясните, с чем это связано.

3. Предложите способы количественного определения рутина в фармацевтической субстанции, лекарственных препаратах и лекарственном растительном сырье.

4. Приведите схему синтеза бендазола гидрохлорида. Какие полупродукты или исходные реагенты могут обнаруживаться в субстанции в виде примесей?

5. С какими реагентами и за счет какого структурного фрагмента никотиновая кислота образует глутаконовый альдегид?

6. Провизором-аналитиком был проведен контроль качества ФС троксерутина по показателю «Количественное определение» в соответствии с методикой из ЧФС. 200,4 мг испытуемого образца растворили в 100,0 мл *воды Р*. 10,0 мл полученного раствора довели *водой Р* до объема 100,0 мл. 10,0 мл полученного раствора довели *водой Р* до объема 100,0 мл. Оптическая плотность конечного раствора при длине волны 350 нм и толщине поглощающего слоя 1,00 см оказалась равной 0,467. Рассчитайте массовую долю троксерутина в испытуемом образце (потеря в массе при высушивании составляет 4,00 %) в пересчете на сухое вещество, если удельный показатель поглощения при длине волны 350 нм составляет 250. Согласно требованиям ЧФС, образец содержит не менее 95,0 % и не более 105,0 % троксерутина. Сделайте заключение о соответствии испытуемого образца требованиям нормативной документации.

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, 1000–1002, 1013–1015.
3. *Фармацевтическая химия* : учеб. / под ред. Г. В. Раменской. – М. : Бином. Лаборатория знаний, 2021. – С. 227–231, 456–458, 460–461, 464–467, 474–478, 482–484.
4. *Фармацевтическая химия* : учеб. / под ред. Т. В. Плетеновой. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2017. – С. 175, 198–200, 255–262, 264–265, 267, 269–278, 320, 329.
5. *Фармацевтическая химия* : учеб. / под ред. А. П. Арзамасцева. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2004. – С. 211–216, 415–417, 420–427, 431–434, 440, 442–444, 446–448, 453–456, 510.
6. *European Pharmacopeia* / European Directorate for the quality of medicines and healthcare. – 10th ed. // Council of Europe, Strasbourg. – 2019. – Suppl. 10.0. – Vol. 1. – P. 1877–1879, 3211–3213, 3354–3356, 3359–3360, 3364–3365, 3522–3523, 3676–3677, 3753–3755, 3802–3804, 4112–4114.
7. Лекционный и информационный материал.

ТЕМА 26
ФАРМАКОПЕЙНЫЙ КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СУБСТАНЦИЙ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКОЙ ПРИРОДЫ:
ПРОИЗВОДНЫХ ИЗОХИНОЛИНА, ПУРИНА, ПТЕРИДИНА, ИЗОАЛЛОКСАЗИНА

Цель: ознакомить студентов со способами получения, 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. Способы получения, 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, теофилин-этилендиамин гидрат и для инъекций), теобромин, пентоксифиллин, фолиевая кислота, кальция левофолинат, фолат, калия фолинат, рибофлавин, рибофлавина натрия фосфат.

Задания для самостоятельной работы студента:

1. Объясните, каким образом могут возникать сопутствующие примеси, указанные в частной статье ГФРБ II, в фармацевтической субстанции папаверина гидрохлорид. Напишите уравнения реакций.

2. Почему дротаверина гидрохлорид, в отличие от папаверина гидрохлорида, окрашен в желтый цвет?

3. Охарактеризуйте кислотно-основные свойства метилксантинов. Какие существуют способы увеличения их растворимости в воде?

4. Почему в ряду пуринов растворимость в воде уменьшается с увеличением количества гидроксильных групп (пурин, гипоксантин, ксантин, мочевая кислота)?

5. Какой механизм действия фолиевой кислоты в организме? Как она поступает в клетки? Назовите ее антагонисты.

6. Охарактеризуйте устойчивость рибофлавина к факторам внешней среды.

7. Почему биодоступность солей тиамин при приеме внутрь невысока? Какие структурные модификации позволяют ее увеличить?

8. Какой механизм противоанемического действия цианокобаламина?

9. Провизором-аналитиком был проведен контроль качества ФС рибофлавина по показателю «Испытания» в соответствии с методикой из ЧФС. 49,3 мг испытуемого образца растворили в 0,05 М растворе натрия гидроксида, свободном от карбонатов, и довели до объема 10,0 мл этим же растворителем. Измеренный при длине поляризметрической трубки 10,0 см угол оптического вращения оказался равным $-0,59^\circ$. Рассчитайте величину удельного оптического вращения испытуемого образца в пересчете на сухое вещество (потеря в массе при высушивании составляет 1,00 %). Согласно требованиям ЧФС, удельное оптическое вращение рибофлавина должно находиться в пределах от -115 до -135 . Сделайте заключение о соответствии испытуемого образца требованиям нормативной документации.

10. Провизором-аналитиком был проведен контроль качества ФС теofilлина-этилендиамина по показателю «Количественное определение» в соответствии с методикой из ЧФС. При определении содержания этилендиамина ($M = 60,1$ г/моль) 0,252 г испытуемого образца растворили в 30 мл *воды Р*, прибавили 0,1 мл раствора *бромкрезолового зеленого Р* и оттитровали 0,1000 М раствором *кислоты хлористоводородной* до появления зеленого окрашивания. На титрование израсходовано 11,7 мл титранта. При определении содержания теofilлина ($M = 180,2$ г/моль) 201,0 мг испытуемого образца высушили при температуре 135°C до постоянной массы. Остаток растворили при нагревании в 100 мл *воды Р*, охладили, прибавили 20 мл 0,1 М раствора *серебра нитрата*, встряхнули, прибавили 1 мл раствора *бромтимолового синего Р1* и оттитровали 0,1 М раствором *натрия гидроксида*. На титрование израсходовано 9,39 мл титранта. Напишите уравнения протекающих реакций. Рассчитайте массовую долю теofilлина и этилендиамина в образце, содержащем 1,00 % воды, в пересчете на безводное вещество с предварительным расчетом титров соответствия. Согласно требованиям ЧФС, образец содержит не менее 84,0 % и не более 87,4 % теofilлина, а также не менее 13,5 % и не более 15,0 % этилендиамина. Сделайте заключение о соответствии испытуемого образца требованиям нормативной документации.

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, 560–562, 794–796, 802–804, 860–864, 942–950, 963–965, 1041–1043, 1121–1122.
3. *Фармацевтическая химия* : учеб. / под ред. Г. В. Раменской. – М. : Бином. Лаборатория знаний, 2021. – С. 453–456, 527–529, 531–548, 550–553.
4. *Фармацевтическая химия* : учеб. / под ред. Т. В. Плетеновой. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2017. – С. 279–281, 290–292, 314–318, 320–334.
5. *Фармацевтическая химия* : учеб. / под ред. А. П. Арзамасцева. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2004. – С. 417–420, 477–480, 507–509, 512–537.
6. *European Pharmacopeia* / European Directorate for the quality of medicines and healthcare. – 10th ed. // Council of Europe, Strasbourg. – 2019. – Suppl. 10.0. – Vol. 1. – P. 2032–2034, 2322–2323, 2690–2691, 3480–3481, 3507–3508, 3718–3721, 4005–4015.
7. Лекционный и информационный материал.

ТЕМА 27
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, 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:

1. Характеристика и классификация жирорастворимых витаминов. Понятие о витаминоподобных веществах. Кальция пантотенат.

2. Способы получения, 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 и гидросукцинат, *RRR*- α -токоферилацетат, менадион, фитоменадион, менадиона натрия бисульфит.

Задания для самостоятельной работы студента:

1. Приведите примеры каротиноидов, обладающих провитаминной активностью. Какой механизм их активации в организме?

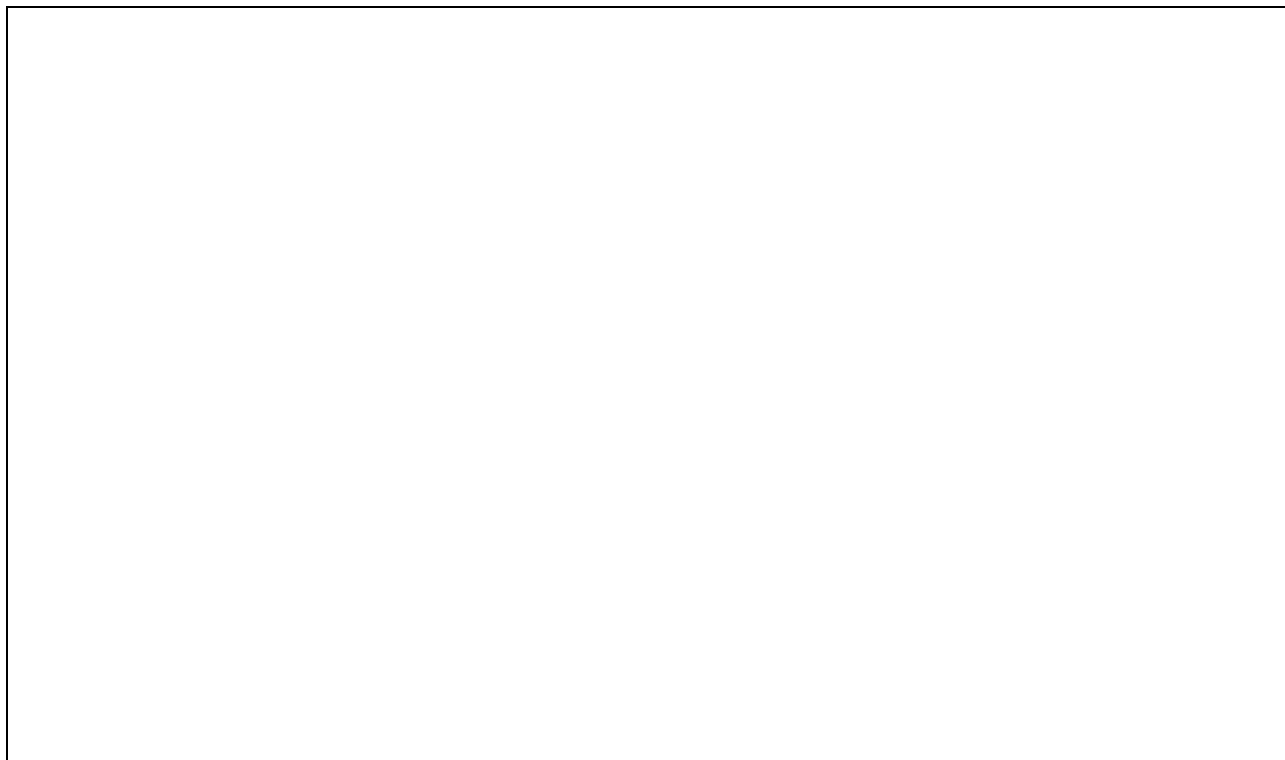
2. Укажите превращения менадиона натрия бисульфита в организме.

3. Как в организме образуется и активируется витамин Д? Приведите схемы химических реакций.

4. Продемонстрируйте способность токоферолов нейтрализовать свободные радикалы и электрофилы.

5. Провизором-аналитиком был проведен контроль качества масляного концентрата синтетического ретинола по показателю «Количественное определение». 25,0 мг испытуемого образца растворили в 5 мл *пентана*, полученный раствор разбавили до 1000,0 мл *2-пропанола*. Оптическая плотность раствора при длине волны 326 нм и толщине поглощающего слоя 1,00 см оказалась равной 0,699. Рассчитайте содержание витамина А в 1 г испытуемого образца в МЕ. Фактор пересчета удельного показателя поглощения сложных эфиров ретинола в МЕ/г равен 1900. Удельный показатель поглощения ретинола составляет 1820.

6. Провизором-аналитиком был проведен контроль качества ФС эргокальциферола по показателю «Количественное определение» в соответствии с методикой из ЧФС. 10,1 мг испытуемого образца растворили без нагревания в 10 мл *толуола Р* и довели подвижной фазой до объема 100 мл. Аналогичным образом приготовили раствор из 10,0 мг ФСО эргокальциферола. Отношение площадей пиков эргокальциферола на хроматограммах испытуемого и стандартного растворов оказалось равным 0,990. Рассчитайте массовую долю эргокальциферола в образце, а также его содержание в МЕ. 1 мг эргокальциферола соответствует 40 000 МЕ.



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. – М. : Бином. Лаборатория знаний, 2021. – С. 305–306, 320–322, 349–353, 369–372.
4. *Фармацевтическая химия* : учеб. / под ред. Т. В. Плетеновой. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2017. – С. 214, 220–221.
5. *Фармацевтическая химия* : учеб. / под ред. А. П. Арзамасцева. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2004. – С. 287, 318–321, 337–339, 412–415.
6. *European Pharmacopeia / European Directorate for the quality of medicines and healthcare*. – 10th ed. // Council of Europe, Strasbourg. – 2019. – Suppl. 10.0. – Vol. 1. – P. 1761–1762, 2195–2197, 2518–2520, 3009–3010, 3196–3197, 3555–3557, 4057–4066, 4082–4083.
7. Лекционный и информационный материал.

ТЕМА 28

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

Цель: ознакомить студентов со способами получения, 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:

1. Характеристика, классификация, химическое строение, свойства, связь структуры и действия, химические основы механизма действия, 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: капсаицин и др.

Задания для самостоятельной работы студента:

1. Почему бензокаин применяется исключительно для поверхностной анестезии?

2. Почему тетракаина гидрохлорид в отличие от новокаина не определяют количественно нитритометрическим титрованием?

3. Почему длительность действия лидокаина существенно выше, чем у новокаина?

4. Какие структурные особенности бупивакаина, артикаина, оксибупрокаина и прокси-метакаина обуславливают длительность их действия?

5. Провизором-аналитиком был проведен контроль качества ФС лидокаина гидрохлорида по показателю «Испытания» в соответствии с методикой из ЧФС. При определении содержания воды методом Карла Фишера использовалась проба массой 250,0 мг. На титрование израсходовано 3,33 мл реактива Карла Фишера (иодсернистого реактива), титр которого по воде равен 4,500 мг/мл. Напишите уравнения протекающих реакций. Рассчитайте массовую долю воды в испытуемом образце. Согласно требованиям ЧФС, содержание воды должно составлять не менее 5,5 % и не более 7,0 %. Сделайте заключение о соответствии испытуемого образца требованиям нормативной документации.

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. – М. : Бином. Лаборатория знаний, 2021. – С. 382–387, 395–401.

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

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

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

7. Лекционный и информационный материал.

ТЕМА 29
КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ
АПТЕЧНОГО ИЗГОТОВЛЕНИЯ. 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:

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.).

Задания для самостоятельной работы студента. Предложите экспресс-методы и условия качественного и количественного анализа компонентов лекарственного средства. Напишите уравнения реакций.

1. Аспирин 0,3

Кофеин-бензоат натрия 0,1.

2. Кислота салициловая 1,0

Резорцин 2,0

Спирт этиловый 96 % 100,0.

3. Аспирин
Натрия салицилат по 0,3.

4. Рутин 0,02
Аскорбиновая кислота 0,1.

5. Рибофлавин 0,002
Раствор калия йодида 3 % 10,0.

6. Фурацилин 0,02
Раствор натрия хлорида 0,9 % 100,0 мл.

7. Калия йодид
Натрия гидрокарбонат по 0,2
Вода 10,0

8. Калия бромид
Кальция хлорид по 6,0
Вода очищенная до 200,0

9. Йод 0,5
Калия йодид 2,0
Вода очищенная 20,0

--

10. Висмута субнитрат 0,5
Магния оксид 0,3

--

11. Раствор цинка сульфата 0,25 % 10,0
Кислота борная 0,2

--

12. Натрия гидрокарбонат 0,2
Натрия тетраборат 0,1
Вода 10,0

--

13. Калия йодид 4,0
Кальция хлорид 8,0
Вода очищенная до 200,0

--

14. Калия йодид
Калия бромид по 4,0
Вода очищенная до 200,0

--

15. Натрия бромид 2,0
Магния сульфат 5,0
Раствор глюкозы 20 % 200,0

--

16. Цинка оксида
Висмута субнитрата по 3,0
Вазелина до 30,0

--

17. Натрия тиосульфат 0,1
Кальция хлорид 0,3
Натрия хлорид 5,0
Вода для инъекций до 100,0

--

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.

ТЕМА 30
СОВРЕМЕННАЯ МЕТОДОЛОГИЯ СОЗДАНИЯ ОРИГИНАЛЬНЫХ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ
И ИХ МЕТАБОЛИТОВ В БИОЛОГИЧЕСКИХ ОБЪЕКТАХ

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

Требования к исходному уровню знаний: номенклатура лекарственных средств, порядок работы в ChemOffice.

Контрольные вопросы:

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

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

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

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

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

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

7. Оптимизация соединения-лидера: QSAR (количественная корреляция активности с дескрипторами структуры или свойств), биоизостеризм. Работа в графических редакторах типа ChemDraw. Компьютерные программы, используемые для молекулярного докинга и драг-дизайна (DockingServer, AUTODOC, TEST, PASS и др.). Нейросети и искусственный

интеллект в разработке лекарственных препаратов. Квантово-механические расчеты для молекул. Платформа Schrödinger.

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

Задания для самостоятельной работы студента:

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

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

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

ЛИТЕРАТУРА

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

ТЕМА 31

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ НАРКОЗА

Цель занятия: ознакомить студентов с характеристикой, классификацией, химическим строением, свойствами, связью структуры и действия, химическими основами механизма действия, контролем качества и представителями лекарственных средств для наркоза; сформировать у студентов навыки проведения контроля качества лекарственных средств для наркоза.

Требования к исходному уровню знаний: понятие наркоза, его стадии, механизм действия средств для наркоза, реакции на первичные ароматические амины, фториды и бромиды.

Контрольные вопросы. Характеристика, классификация, химическое строение, свойства, связь структуры и действия, химические основы механизма действия, контроль качества и представители лекарственных средств для наркоза: азота закись, галотан, изофлуран, севофлуран, пропофол, кетамина гидрохлорид, эскетамина гидрохлорид, тиопентал натрия, натрия оксибутират.

Задания для самостоятельной работы студента:

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

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

3. Почему для фармацевтической субстанции тиопентал натрия проводят количественное определение как тиопентала, так и натрия?

4. Провизором-аналитиком был проведен контроль качества ФС тиопентала натрия по показателю «Количественное определение» в соответствии с методикой из ЧФС. 150,3 мг испытуемого образца растворили в 5 мл воды, прибавили 2 мл 9,8 % раствора кислоты серной и экстрагировали 4 раза по 10 мл хлороформа. Объединенные экстракты профильтровали, упарили досуха, остаток растворили в 30 мл диметилформамида, предварительно нейтрализованного по 0,2 % метанольному раствору тимолового синего, и оттитровали 0,1 М раствором лития метилата ($k = 0,9876$) до перехода желтой окраски в синюю. Параллельно провели контрольный опыт. На титрование с испытуемым образцом израсходовано 5,40 мл титранта, в контрольном опыте — 0,20 мл. Рассчитайте массовую долю тиопентала ($M = 242,3$ г/моль) в испытуемом образце (потеря в массе при высушивании составляет 2,00 %) в пересчете на сухое вещество с предварительным расчетом титра соответствия. Согласно требованиям ЧФС содержание тиопентала должно составлять не менее 84,0 % и не более 87,0 %. Сделайте заключение о соответствии испытуемого образца требованиям нормативной документации.

Алгоритм выполнения лабораторной работы «Контроль качества тиопентала натрия».

Подлинность. Испытуемый образец (ИО) дает реакцию на барбитураты.

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

Уравнение реакции, эффект, заключение:

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

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

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

Уравнение реакции, расчеты, заключение:

ЛИТЕРАТУРА

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

ТЕМА 32

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ СНОТВОРНЫХ, ПРОТИВОСУДОРОЖНЫХ И ПРОТИВОПАРКИНСОНИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

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

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

Контрольные вопросы:

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

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

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

Задания для самостоятельной работы студента:

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

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

3. Предложите метод количественного определения леводопы в таблетках с карбидопой и энтакапоном.

4. Провизором-аналитиком был проведен контроль качества таблеток фенobarбитала ($M = 232,2$ г/моль) по показателю «Количественное определение». 20 испытуемых таблеток имеют массу 4,0000 г. 150,0 мг порошка растертых таблеток растворили в 10 мл диметилформамида и оттитровали 0,1000 М раствором натрия гидроксида в смеси метанола и бензола. На титрование израсходовано 3,50 мл титранта. Напишите уравнение протекающей реакции. Рассчитайте массу фенobarбитала в таблетке, считая на среднюю массу одной таблетки, с предварительным расчетом титра соответствия.

Алгоритм выполнения лабораторной работы «Идентификация леводопы в таблетках».

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

К 1 мл полученного раствора прибавляют каплю раствора *железа (III) хлорида* P_1 . Раствор окрашивается в зеленый цвет. Прибавляют каплю 25 % *раствора гексаметилентетрамина* P . Раствор окрашивается в голубовато-фиолетовый цвет.

Уравнения реакций, эффект:

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

Уравнения реакций, эффект:

ЛИТЕРАТУРА

1. Лекционный материал.
2. *Фармацевтическая химия* : учеб. / под ред. Т. В. Плетеневой. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2017. – С. 281–285, 292–298.
3. *Фармацевтическая химия* : учеб. / под ред. Г. В. Раменской. – М. : Бином. Лаборатория знаний, 2021. – С. 402–405, 410, 419–420, 510–522, 558–563.
4. *Государственная фармакопея Республики Беларусь (ГФ РБ II)*. В 2 т. Т. 1 : Общие методы контроля качества лекарственных средств / Министерство здравоохранения Республики Беларусь, Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении ; под общ. ред. А. А. Шерякова. – 2-е изд. – Молодечно : Победа, 2012. – 1217 с.
5. *Государственная фармакопея Республики Беларусь (ГФ РБ II)*. В 2 т. Т. 2: Контроль качества субстанций для фармацевтического использования и лекарственного растительного сырья / Министерство здравоохранения Республики Беларусь, Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении ; под общ. ред. С. И. Марченко. – 2-е изд. – Молодечно : Победа, 2016. – С. 172–173, 400–401, 427–429, 580–583, 591–592, 832–834, 1024–1025.

ТЕМА 33

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ НЕЙРОЛЕПТИКОВ И АНКСИОЛИТИКОВ

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

Требования к исходному уровню знаний: повторить понятие шизофрении и других психозов; типичные и атипичные нейролептики; механизмы действия нейролептиков и анксиолитиков; химические основы титрования в неводных средах.

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

Задания для самостоятельной работы студента:

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

2. Сравните типичные нейролептики по выраженности побочных эффектов (седативный, гипотензивный, М-холиноблокирующий, экстрапирамидные расстройства, синтез пролактина и др.): хлорпромазин, тиоридазин, трифлуоперазин, флуфеназин, флупентиксол, зуклопентиксол, галоперидол, дроперидол.

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

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

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

6. Провизором-аналитиком был проведен контроль качества ФС алпразолама ($M = 308,8$ г/моль) по показателю «Количественное определение». 140,0 мг испытуемого образца растворили в 50 мл смеси кислоты уксусной безводной и уксусного ангидрида (3 : 2) и оттитровали 0,1000 М раствором хлорной кислоты потенциометрически (титровали до второй точки перегиба на кривой титрования). На титрование израсходовано 9,05 мл титранта. Напишите уравнение протекающей реакции. Рассчитайте массовую долю алпразолама в испытуемом образце с предварительным расчетом титра соответствия.

Алгоритм выполнения лабораторной работы «Идентификация метоклопрамида гидрохлорида».

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

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

Уравнения реакций, эффект:

Раствор А дает **реакцию (а) на хлориды**. 2 мл раствора, 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, эффект:

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

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

Проявление В: пластинку опрыскивают *раствором* диметиламинобензальдегида P_1 и сушат на воздухе. Наблюдают желтое окрашивание зон, соответствующих метоклопрамида гидрохлориду.

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

Результаты:

ЛИТЕРАТУРА

1. Лекционный материал.
2. *Фармацевтическая химия* : учеб. / под ред. Г. В. Раменской. – М. : Бином. Лаборатория знаний, 2021. – С. 53–54, 553–563.
3. *Государственная фармакопея Республики Беларусь* (ГФ РБ II). В 2 т. Т. 1 : Общие методы контроля качества лекарственных средств / Министерство здравоохранения Республики Беларусь, Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении ; под общ. ред. А. А. Шерякова. – 2-е изд. – Молодечно : Победа, 2012. – 1217 с.
4. *Государственная фармакопея Республики Беларусь* (ГФ РБ II). В 2 т. Т. 2 : Контроль качества субстанций для фармацевтического использования и лекарственного растительного сырья / Министерство здравоохранения Республики Беларусь, Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении ; под общ. ред. С. И. Марченко. – 2-е изд. – Молодечно : Победа, 2016. – С. 315–317, 386–388, 413–415, 542–543, 672–674, 865–867, 919–921.
5. *European Pharmacopeia* / European Directorate for the quality of medicines and healthcare. – 10th ed. // Council of Europe, Strasbourg. – 2019. – Suppl. 10.0. – Vol. 1. – P. 1788–1790, 1825–1826, 1874–1876, 2022–2024, 2189–2191, 2458–2461, 2672–2675, 3410–3414, 3445–3446, 3683–3685, 4095.

ТЕМА 34
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ АНТИДЕПРЕССАНТОВ,
ПСИХОСТИМУЛЯТОРОВ И НООТРОПНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

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

Требования к исходному уровню знаний: повторить причины и виды депрессивных расстройств; обмен моноаминов в ЦНС; химические основы неводной ацидиметрии и алкалиметрии.

Контрольные вопросы:

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

2. Характеристика, классификация, химическое строение, свойства, связь структуры и действия, химические основы механизма действия, контроль качества и представители психостимуляторов: мебикар и ноотропных лекарственных средств: пирацетам, γ -аминомасляная кислота (аминалон) и ее производные (фенибут, гопантеновая кислота), цитиколин натрия, этилметилгидроксипиридина сукцинат. Понятие об антиоксидантах и антигипоксантах (тиоктовая кислота).

Задания для самостоятельной работы студента:

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

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

3. Провизором-аналитиком был проведен контроль качества ФС дулоксетина гидрохлорида по показателю «Количественное определение» методом жидкостной хроматографии. 10,00 мг испытуемого образца растворили в растворителе ацетонитрил–вода (25 : 75), получив 100,0 мл раствора. Затем 5,00 мл этого раствора разбавили до 10,0 мл. Отношение площадей пиков для испытуемого раствора и стандартного раствора дулоксетина гидрохлорида, приготовленного аналогичным образом из 10,21 мг стандартного образца, оказалось равным 0,990. Рассчитайте массовую долю дулоксетина гидрохлорида в испытуемом образце в пересчете на сухое вещество, если потеря в массе при высушивании составляет 0,40 %. Согласно требованиям ЧФС содержание дулоксетина гидрохлорида должно составлять не менее

97,5 % и не более 102,0 %. Сделайте заключение о соответствии испытуемого образца требованиям нормативной документации.

4. Провизором-аналитиком был проведен контроль качества капсул пираретам по показателю «Количественное определение» рефрактометрическим методом. 5,3600 г содержимого капсул поместили в колбу на 50 мл и растворили в 10 мл воды очищенной, слегка подогревая до 40 °С. Раствор охладили до 20 °С и профильтровали через фильтр (синяя лента) в мерную колбу на 25,0 мл. Колбу с осадком промыли 2 раза по 5 мл водой очищенной и промывные воды пропустили через фильтр. Объем мерной колбы довели до метки водой очищенной, перемешали. Показатель преломления полученного раствора оказался равным 1,3656. Рассчитайте массу пираретама (г) в одной капсуле, если средняя масса содержимого одной капсулы равна 0,4400 г, а фактор показателя преломления раствора пираретама равен 0,00163. Согласно требованиям нормативной документации, содержание пираретама в одной капсуле должно составлять от 0,36 г до 0,44 г. Сделайте заключение о соответствии испытуемого образца требованиям нормативной документации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лекционный материал.
2. *Фармацевтическая химия* : учеб. / под ред. Т. В. Плетеневой. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2017. – С. 160–161, 320–329.
3. *Фармацевтическая химия* : учеб. / под ред. Г. В. Раменской. – М. : Бином. Лаборатория знаний, 2021. – С. 231–234, 239–240, 411, 527–537.
4. *Государственная фармакопея Республики Беларусь (ГФ РБ II)*. В 2 т. Т. 1 : Общие методы контроля качества лекарственных средств / Министерство здравоохранения Республики Беларусь, Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении ; под общ. ред. А. А. Шерякова. – 2-е изд. – Молодечно : Победа, 2012. – 1217 с.
5. *Государственная фармакопея Республики Беларусь (ГФ РБ II)*. В 2 т. Т. 2 : Контроль качества субстанций для фармацевтического использования и лекарственного растительного сырья / Министерство здравоохранения Республики Беларусь, Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении ; под общ. ред. С. И. Марченко. – 2-е изд. – Молодечно : Победа, 2016. – С. 187–189, 816–817.
6. *European Pharmacopeia / European Directorate for the quality of medicines and healthcare*. – 10th ed. // Council of Europe, Strasbourg. – 2019. – Suppl. 10.0. – Vol. 1. – P. 2232–2234, 2261–2263, 2481–2483, 2670–2672, 2688–2689, 3177–3178, 3278–3279, 3488–3490, 3779–3781, 4020–4021, 4176–4178.

ТЕМА 35

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ НАРКОТИЧЕСКИХ АНАЛЬГЕТИКОВ, АГОНИСТОВ И АНТАГОНИСТОВ ОПИОИДНЫХ РЕЦЕПТОРОВ

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

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

Контрольные вопросы:

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

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

Задания для самостоятельной работы студента:

1. Спрогнозируйте анальгетическую активность соединения — производного морфина, если у него у атома азота находится фенилметильный заместитель; в 3 положении — метоксигруппа, в 14 положении — гидроксильная группа, в положениях 7,8 — двойная связь, в 6 положении — альдегидная группа. Изобразите формулу этого соединения.

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

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

4. Предложите химические способы идентификации, позволяющие отличить морфин от гидроморфона, декстропропоксифена и кодеина.

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

6. Провизором-аналитиком был проведен контроль качества ФС морфина сульфата по показателю «Испытания». 0,4998 г испытуемого образца, содержащего 12,0 % воды, растворили в *воде, свободной от углерода диоксида*, *P* и довели до объема 25,0 мл этим же растворителем. Угол оптического вращения полученного раствора при толщине слоя 10,0 см оказался равен $-1,90$. Рассчитайте величину удельного оптического вращения морфина сульфата в пересчете на безводное вещество. Согласно требованиям ЧФС допустимое значение удельного оптического вращения для морфина сульфата составляет от -107 до -110 . Сделайте заключение о соответствии испытуемого образца требованиям нормативной документации.

Алгоритм выполнения лабораторной работы «Качественные реакции на вещества опиоидной структуры».

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

Уравнение реакции, эффект:

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

Уравнение реакции, эффект:

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

Уравнение реакции, эффект:

ЛИТЕРАТУРА

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

ТЕМА 36
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ НЕСТЕРОИДНЫХ
ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ,
ПРОСТАГЛАНДИНОВ И ИХ ПРОИЗВОДНЫХ

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

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

Контрольные вопросы:

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

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

Задания для самостоятельной работы студента:

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

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

3. Какой класс НПВС принимается в низкой дозе, имеет длительный период выведения из организма и быстрое начало действия?

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

5. Провизором-аналитиком был проведен контроль качества ФС этодолака ($M = 287,4$ г/моль) по показателю «Количественное определение». 252,3 мг испытуемого образца, содержащего 0,30 % воды и 0,10 % остаточных органических растворителей, растворили в 60 мл метанола и оттитровали 0,1000 М раствором тетрабутиламмония гидроксида потенциометрически. Параллельно провели контрольный опыт. На титрование с испытуемым образцом израсходовано 8,90 мл титранта, в контрольном опыте — 0,05 мл. Напишите уравнение протекающей реакции. Рассчитайте массовую долю этодолака в образце в пересчете на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество с предварительным расчетом титра соответствия. Согласно требованиям ЧФС содержание этодолака должно составлять не менее 98,0 % и не более 102,0 %. Сделайте заключение о соответствии испытуемого образца требованиям нормативной документации.

Алгоритм выполнения лабораторной работы «Количественное определение ибупрофена в капсулах (таблетках)».

Измеряют массу содержимого капсулы ибупрофена 400 мг (или предварительно взвесив таблетку проводят ее измельчение). 0,1000 г содержимого помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, растворяют в 15 мл 96 % *спирта Р*, взбалтывают в течение 5 мин. Доводят объем раствора 96 % *спирта Р* до метки и перемешивают. Раствор фильтруют. 2,5 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, доводят объем раствора 0,1 М *раствором NaOH* до метки и перемешивают. Проводят определение оптической плотности конечного раствора при длине волны 264 нм и толщине поглощающего слоя 1,00 см. В качестве компенсационного раствора используют раствор, состоящий из 0,5 мл

96 % спирта *P* и 9,5 мл 0,1 *M* раствора *NaOH*. Удельный показатель поглощения ибупрофена при 264 нм равен 18. Рассчитывают массу ибупрофена в 1 капсуле. Отклонение в массе не должно превышать ± 15 %.

Расчеты и заключение:

ЛИТЕРАТУРА

1. Лекционный материал.
2. *Фармацевтическая химия* : учеб. / под ред. Т. В. Плетеневой. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2017. – С. 187, 221–229, 244–247, 255–262.
3. *Фармацевтическая химия* : учеб. / под ред. Г. В. Раменской. – М. : Бином. Лаборатория знаний, 2021. – С. 35–36, 366–369, 380–401, 456–463, 467–470.
4. *Государственная фармакопея Республики Беларусь (ГФ РБ II)*. В 2 т. Т. 1 : Общие методы контроля качества лекарственных средств / Министерство здравоохранения Республики Беларусь, Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении ; под общ. ред. А. А. Шерякова. – 2-е изд. – Молодечно : Победа, 2012. – 1217 с.
5. *Государственная фармакопея Республики Беларусь (ГФ РБ II)*. В 2 т. Т. 2 : Контроль качества субстанций для фармацевтического использования и лекарственного растительного сырья / Министерство здравоохранения Республики Беларусь, Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении ; под общ. ред. С. И. Марченко. – 2-е изд. – Молодечно : Победа, 2016. – С. 233–235, 391–393, 429–432, 449–451, 523–528, 647–649, 703–706, 753–755, 1083–1085.
6. *European Pharmacopeia* / European Directorate for the quality of medicines and healthcare. – 10th ed. // Council of Europe, Strasbourg. – 2019. – Suppl. 10.0. – Vol. 1. – P. 1740–1742, 1947–1950, 2431–2432, 2591–2593, 2680–2681, 3204–3207, 3279–3281, 3577–3579, 3939–3940, 3794–3976.

ТЕМА 37

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ ХОЛИНЕРГИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ И МИОРЕЛАКСАНТОВ

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

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

Контрольные вопросы:

1. Характеристика, классификация, химическое строение, свойства, связь структуры и действия, химические основы механизма действия, контроль качества и представители агонистов М-холинорецепторов и ингибиторы ацетилхолинэстеразы: пилокарпина гидрохлорид, неостигмина метилсульфат, пиридостигмина бромид, донепезила гидрохлорид, ипидакрина гидрохлорид моногидрат.

2. Характеристика, классификация, химическое строение, свойства, связь структуры и действия, химические основы механизма действия, контроль качества и представители антагонистов М-холинорецепторов: атропина сульфат, ипратропия бромид, тиотропия бромид моногидрат, тропикамид, оксибутинина гидрохлорид, отилония бромид, солифенацина сукцинат, дименгидринат.

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

4. Характеристика, классификация, химическое строение, свойства, связь структуры и действия, химические основы механизма действия, контроль качества и представители агонистов М,N-холинорецепторов: холина альфосцерат и миорелаксантов: толперизона гидрохлорид, баклофен, тиаколхикозид моногидрат, мебеверина гидрохлорид, альверина цитрат.

Задания для самостоятельной работы студента:

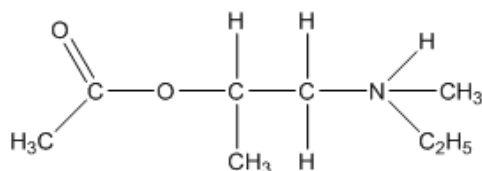
1. Поясните, почему спектр поглощения атропина в УФ области не зависит от pH в отличие от тропикамида.

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

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

4. Напишите реакцию гидролиза пилокарпина по лактонному кольцу. Поясните, почему продукт данного гидролиза будет неактивен. Как пилокарпина гидрохлорид стабилизируют в глазных каплях?

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



6. Провизором-аналитиком был проведен контроль качества ФС неостигмина метилсульфата ($M = 334,4$ г/моль) по показателю «Количественное определение». 142,0 мг (в пересчете на сухое вещество) испытуемого образца растворили в 20 мл воды и подвергли гидролизу действием гидроксида натрия. Выделившийся диметиламин собрали в 50,00 мл 0,01000 М раствора кислоты серной. Избыток кислоты оттитровали 0,02000 М раствором

натрия гидроксида. На титрование израсходовано 29,0 мл титранта. Напишите уравнения протекающих реакций. Рассчитайте массовую долю неостигмина метилсульфата в испытуемом образце с предварительным расчетом титра соответствия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лекционный материал.
2. *Фармацевтическая химия* : учеб. / под ред. Т. В. Плетеневой. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2017. – С. 263, 266–269, 302–309.
3. *Фармацевтическая химия* : учеб. / под ред. Г. В. Раменской. – М. : Бином. Лаборатория знаний, 2021. – С. 464–467, 485–490.
4. *Государственная фармакопея Республики Беларусь (ГФ РБ II)*. В 2 т. Т. 1 : Общие методы контроля качества лекарственных средств / Министерство здравоохранения Республики Беларусь, Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении ; под общ. ред. А. А. Шерякова. – 2-е изд. – Молодечно : Победа, 2012. – 1217 с.
5. *Государственная фармакопея Республики Беларусь (ГФ РБ II)*. В 2 т. Т. 2 : Контроль качества субстанций для фармацевтического использования и лекарственного растительного сырья / Министерство здравоохранения Республики Беларусь, Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении ; под общ. ред. С. И. Марченко. – 2-е изд. – Молодечно : Победа, 2016. – С. 91, 231–233, 810–812.
6. *European Pharmacopeia* / European Directorate for the quality of medicines and healthcare. – 10th ed. // Council of Europe, Strasbourg. – 2019. – Suppl. 10.0. – Vol. 1. – P.1807–1808, 1894–1897, 1921–1922, 2425–2426, 3181–3183, 3343–3344, 3454–3455, 3675–3676, 3740–3742, 3850–3852, 4018–4021, 4051–4052, 4108–4110.

ТЕМА 38
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ АДРЕНЕРГИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ
СРЕДСТВ (АГОНИСТОВ АДРЕНОРЕЦЕПТОРОВ И СИМПАТОМИМЕТИКОВ)

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

Требования к исходному уровню знаний: повторить строение адренергических си-напсов и их принципы работы; метаболизм норадреналина, строение адренорецепторов; химические основы неводного титрования.

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

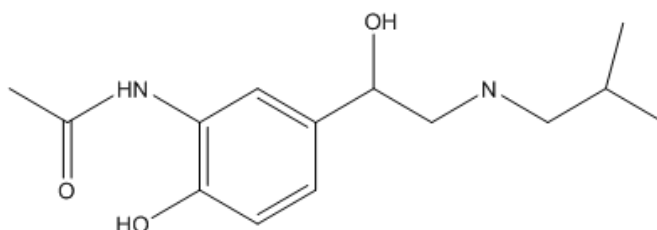
Задания для самостоятельной работы студента:

1. Предложите, какие структурные изменения необходимо внести в молекулы β -адреномиметиков для повышения селективности в отношении β_2 -адренорецепторов (АР) с одновременным уменьшением скорости метаболических превращений и удлинением действия?

2. Поясните, почему добутамин имеет большее сродство к β_1 -АР, а фенотерол — к β_2 -АР? Для пояснения необходимо привлечь знания связи структуры и действия.

3. Как при помощи химических методов можно отличить нафазолина нитрат от ксило-метазолина гидрохлорида; фенилэфрина гидрохлорид от эфедрина гидрохлорида? Ответ поясните уравнениями реакций.

4. Предположите для данного вещества тип рецепторов, с которыми оно будет взаимодействовать ($\alpha_{1,2}$ -АР или $\beta_{1,2,3}$ -АР) и его устойчивость к метаболическим превращениям. Исходя из знаний связи структуры и действия, укажите, какие фрагменты структуры влияют на активность в отношении АР для данного вещества.



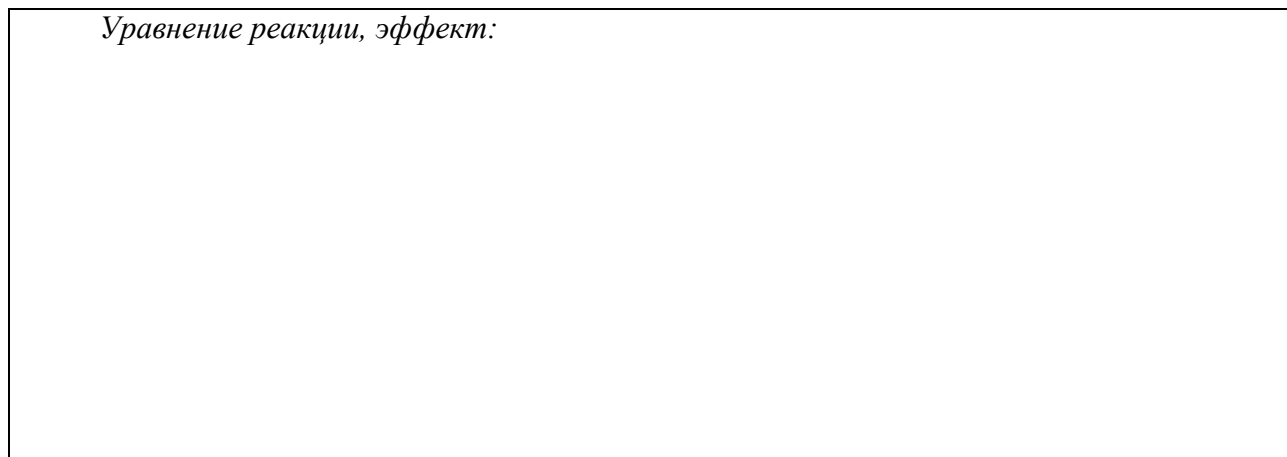
5. Провизором-аналитиком был проведен контроль качества ФС оксиметазолина гидрохлорида ($M = 296,8$ г/моль) по показателю «Количественное определение». 0,2000 г испытуемого образца, содержащего 0,25 % воды, растворили в смеси из 20 мл *кислоты уксусной безводной Р* и 20 мл *ангидрида уксусного Р* и оттитровали 0,1000 М раствором хлорной кислоты потенциометрически. На титрование израсходовано 6,55 мл титранта. Напишите уравнение протекающей реакции. Рассчитайте массовую долю оксиметазолина гидрохлорида в образце в пересчете на безводное вещество с предварительным расчетом титра соответствия. Согласно требованиям ЧФС содержание оксиметазолина гидрохлорида должно составлять не менее 99,0 % и не более 101,0 %. Сделайте заключение о соответствии испытуемого образца требованиям нормативной документации.



Алгоритм выполнения лабораторной работы «Идентификация фенилэфрина гидрохлорида».

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

Уравнение реакции, эффект:



ЛИТЕРАТУРА

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

ТЕМА 39
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ АДРЕНЕРГИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ
СРЕДСТВ (АНТАГОНИСТОВ АДРЕНОРЕЦЕПТОРОВ И СИМПАТОЛИТИКОВ)

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

Требования к исходному уровню знаний: повторить строение адренергических си-напсов и их принципы их работы; метаболизм норадреналина, строение и функции адрено-рецепторов; химические основы неводного титрования.

Контрольные вопросы. Характеристика, классификация, химическое строение, свой-ства, связь структуры и действия, химические основы механизма действия, контроль качества и представители антагонистов адренорецепторов и симпатолитиков: празозина гидрохлорид, тамсулозина гидрохлорид, доксазаина мезилат, теразозина гидрохлорид дигидрат, силодозин, производные эргоалкалоидов (дигидроэргокристина мезилат, ницерголин), пропранолола гидрохлорид, соталола гидрохлорид, тимолола малеат, атенолол, метопролола тартрат, бисо-пролола фумарат, бетаксолола гидрохлорид, небиволола гидрохлорид, карведилол, резерпин.

Задания для самостоятельной работы студента:

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

2. Среди селективных β -адреноблокаторов перечислите липофильные.

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

4. Провизором-аналитиком был проведен контроль качества ФС резерпина по показателю «Испытания». 20,00 мг (в пересчете на сухое вещество) испытуемого образца растворили в хлороформе, получив 10,0 мл раствора. Затем 1,00 мл этого раствора разбавили до 100,0 мл этанолом. Оптическая плотность раствора при 268 нм и толщине слоя 1,00 см оказалась равной 0,550. Рассчитайте величину удельного показателя поглощения резерпина при 268 нм.

Алгоритм выполнения лабораторной работы «Количественное определение тимолола малеата в глазных каплях».

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

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

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

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

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

где A_1 — оптическая плотность испытуемого раствора; A_0 — оптическая плотность раствора PCO тимолола малеата; m_0 — навеска PCO тимолола малеата, в граммах (0,05 г); V —

объем глазных капель, взятый для количественного определения, мл; 0,732 — коэффициент пересчета тимолола малеата на тимолол; 10,0; 100,0; 100,0 — разведение для приготовления испытуемого раствора, мл; 2,00; 50,0; 100,0 — разведение для приготовления раствора РСО, мл; 1000 — коэффициент пересчета г в мг.

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

Расчеты, заключение:

ЛИТЕРАТУРА

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

ТЕМА 40
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ АНТАГОНИСТОВ H_1 -ГИСТАМИНОВЫХ
РЕЦЕПТОРОВ, СТАБИЛИЗАТОРОВ МЕМБРАН ТУЧНЫХ КЛЕТОК
И АНТАГОНИСТОВ ЛЕЙКОТРИЕНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ

Цель занятия: ознакомить студентов с характеристикой, классификацией, химическим строением, свойствами, связью структуры и действия, химическими основами механизма действия, контролем качества и представителями антагонистов H_1 -гистаминовых рецепторов, стабилизаторов мембран тучных клеток и антагонистов лейкотриеновых рецепторов; сформировать у студентов навыки проведения контроля качества антагонистов H_1 -гистаминовых рецепторов, стабилизаторов мембран тучных клеток и антагонистов лейкотриеновых рецепторов.

Требования к исходному уровню знаний: строение, таутомерия и метаболизм гистамина, типы гистаминовых рецепторов; строение основных гетероциклов; механизмы развития аллергических реакций.

Контрольные вопросы. Характеристика, классификация, химическое строение, свойства, связь структуры и действия, химические основы механизма действия, контроль качества и представители стабилизаторов мембран тучных клеток: натрия кромогликат; антагонистов H_1 -рецепторов: дифенгидрамина гидрохлорид, клемастина фумарат, хлоропирамина гидрохлорид, мебгидролин, прометазина гидрохлорид, цетиризина дигидрохлорид, левоцетиризина дигидрохлорид, фенирамина малеат, хлорфенамина малеат, кетотифена гидрофумарат, лоратадин, дезлоратадин, олапатадина гидрохлорид, эбастин, азеластина гидрохлорид, биластин, диметиндена малеат, хифенадина гидрохлорид, сехифенадина гидрохлорид; агонистов H_1 - и антагонистов H_3 -гистаминовых рецепторов: бетагистина дигидрохлорид, бетагистина мезилат; гистаминамиметиков: гистамина дигидрохлорид и антагонистов лейкотриеновых рецепторов: монтелукаст натрия.

Задания для самостоятельной работы студента:

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

2. Провизором-аналитиком был проведен контроль качества ФС лоратадина ($M = 382,9$ г/моль) по показателю «Количественное определение». 300,0 мг (в пересчете на сухое вещество) испытуемого образца растворили в 50 мл кислоты уксусной ледяной и оттитровали 0,1000 М раствором хлорной кислоты потенциометрически. На титрование израсходовано 7,80 мл титранта. Напишите уравнение протекающей реакции. Рассчитайте массовую долю лоратадина в испытуемом образце с предварительным расчетом титра соответствия.

Согласно требованиям ЧФС содержание лоратадина должно составлять не менее 98,5 % и не более 101,5 %. Сделайте заключение о соответствии испытуемого образца требованиям нормативной документации.

4. Провизором-аналитиком был проведен контроль качества таблеток димедрола (M дифенгидрамина гидрохлорида = 291,8 г/моль) по показателю «Количественное определение». 0,5120 г порошка растертых таблеток растворили в 10 мл кислоты уксусной безводной. К раствору прибавили 5 мл раствора ртути (II) ацетата и оттитровали 0,1000 М раствором хлорной кислоты. Параллельно провели контрольный опыт. На титрование с испытуемым образцом израсходовано 5,95 мл титранта, в контрольном опыте — 0,15 мл. Напишите уравнения протекающих реакций. Рассчитайте массу дифенгидрамина гидрохлорида в таблетке, считая на среднюю массу одной таблетки (0,1505 г).

Алгоритм выполнения лабораторной работы «Определение растворимости дифенгидрамина гидрохлорида по ГФ РБ».

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

1. Проверяют растворимость в *воде Р*. 100 мг тонко измельченного ИО помещают в пробирку с пробкой, прибавляют 0,1 мл растворителя и проводят процесс растворения (*энергично встряхивают в течение 1 мин и выдерживают при температуре $(25,0 \pm 0,5) ^\circ\text{C}$ в течение 15 мин. Если ИО 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*). Если ИО полностью растворился он считается **очень легко растворимым**.

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

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

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

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

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

Результаты:

ЛИТЕРАТУРА

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

ТЕМА 41
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ АНТАГОНИСТОВ H_2 -ГИСТАМИНОВЫХ
РЕЦЕПТОРОВ, ИНГИБИТОРОВ ПРОТОННОЙ ПМППЫ
И СЕРОТОНИНЕРГИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Цель занятия: ознакомить студентов с характеристикой, классификацией, химическим строением, свойствами, связью структуры и действия, химическими основами механизма действия, контролем качества и представителями антагонистов H_2 -гистаминовых рецепторов, ингибиторов протонной помпы и серотонинергических лекарственных средств; сформировать у студентов навыки проведения контроля качества антагонистов H_2 -гистаминовых рецепторов, ингибиторов протонной помпы и серотонинергических лекарственных средств.

Требования к исходному уровню знаний: структура, принципы работы и локализация серотониновых синапсов; основы химии эргоалкалоидов; метаболизм серотонина; реакция Ван-Урка, принцип работы протонной помпы.

Контрольные вопросы:

1. Характеристика, классификация, химическое строение, свойства, связь структуры и действия, химические основы механизма действия, контроль качества и представители антагонистов H_2 -гистаминовых рецепторов: ранитидина гидрохлорид, фамотидин и ингибиторов протонной помпы: омепразол магния, эзомепразол магния дигидрат и тригидрат, лансопразол, пантопразол натрия сесквигидрат, рабепразол натрия.

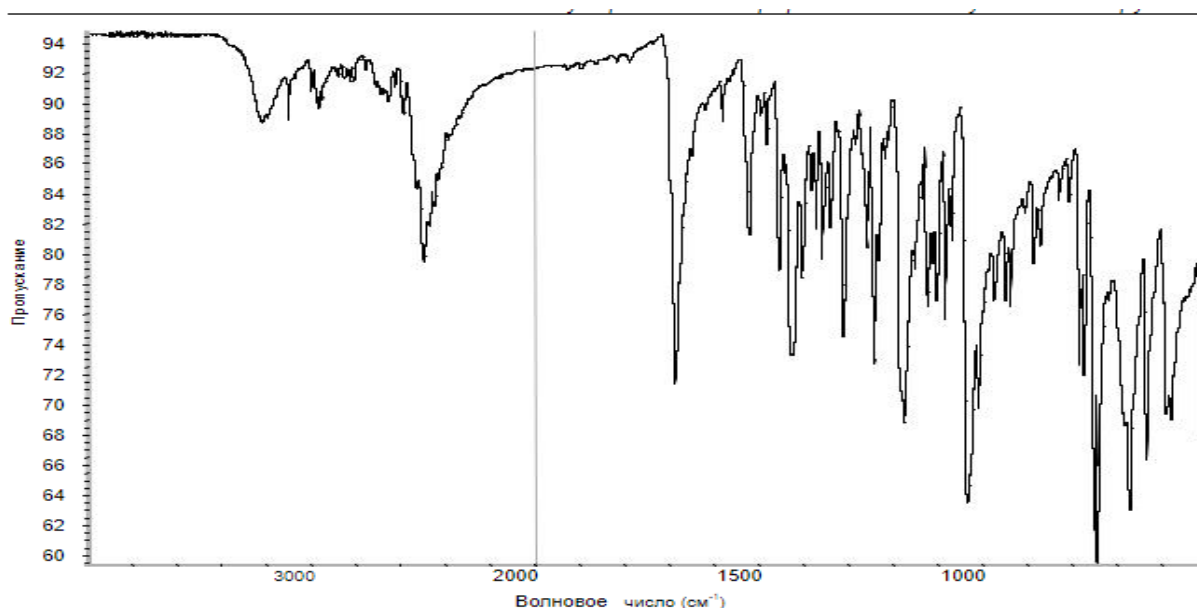
2. Характеристика, классификация, химическое строение, свойства, связь структуры и действия, химические основы механизма действия, контроль качества и представители триптанов (суматриптана сукцинат, золмитриптан, ризатриптана бензоат и др.), серотонина (однансеротона гидрохлорид дигидрат, трописеротона гидрохлорид, гранисеротона гидрохлорид и др.), алкалоидов спорыньи и их производных (метилэргометрина малеат, эрготамина тартрат).

Задания для самостоятельной работы студента:

1. Дайте заключение о соответствии субстанции трописеротона гидрохлорида требованиям ЧФС ГФ РБ по проведенным испытаниям.

Описание: белый порошок, легко растворимый в воде, умеренно растворим в 96 % спирте, очень мало растворим в метилхлориде.

Спектр в ИК области представлен на рисунке:



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

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

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

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

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

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

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

2. Провизором-аналитиком был проведен контроль качества ФС метилэргометрина малеата по показателю «Испытания». Рассчитайте величину удельного оптического вращения метилэргометрина малеата (потеря в массе при высушивании составляет 0,50 %) в пересчете на сухое вещество, если известно, что угол оптического вращения 0,500 % раствора субстанции в воде, свободной от углерода диоксида, находящегося в поляризметрической трубке длиной 20,00 см, равен +0,48°. Согласно требованиям ЧФС удельное оптическое вращение должно находиться в пределах от +44 до +50. Сделайте заключение о соответствии испытуемого образца требованиям нормативной документации.

3. Провизором-аналитиком был проведен контроль качества ФС фамотидина ($M = 337,5$ г/моль) по показателю «Количественное определение». 120,0 мг (в пересчете на сухое вещество) испытуемого растворили в 60 мл кислоты уксусной безводной и оттитровали 0,1 М раствором кислоты хлорной ($k = 1,0240$) потенциометрически. На титрование израсходовано 6,90 мл титранта. Напишите уравнение протекающей реакции. Рассчитайте массовую долю фамотидина в испытуемом образце. Согласно требованиям ЧФС содержание фамотидина должно составлять не менее 98,5 % и не более 101,5 %. Сделайте заключение о соответствии испытуемого образца требованиям нормативной документации.

Алгоритм выполнения лабораторной работы «Количественное определение омепразола в капсулах».

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

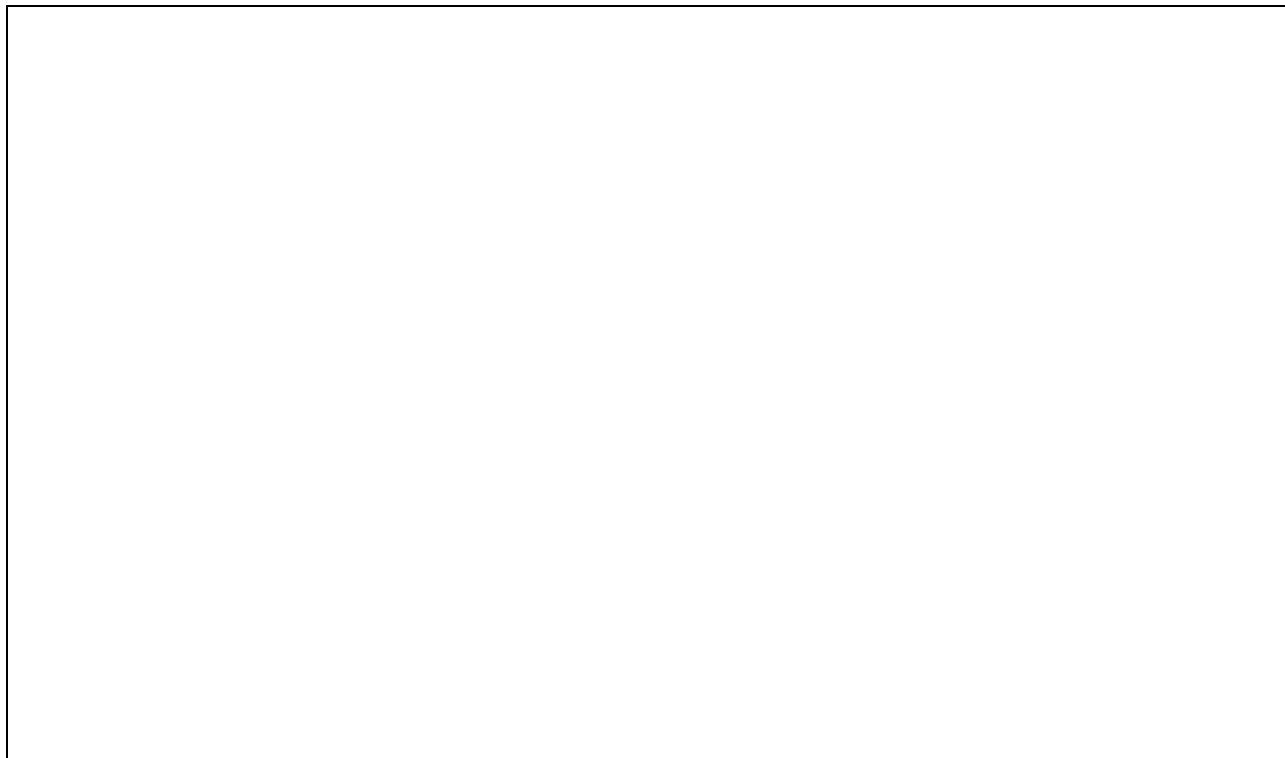
Удельный показатель поглощения (УПП) омепразола равен 452. Рассчитывают массу (дозировку) омепразола в одной капсуле. Отклонение в дозировке должны составлять $\pm 15\%$ от заявленной на упаковке.

Расчеты и заключение:

Провести статистическую обработку результатов анализа

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

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



ЛИТЕРАТУРА

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

ТЕМА 42
**ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ ИНГИБИТОРОВ ФОСФОДИЭСТЕРАЗЫ,
ПРОТИВОКАШЛЕВЫХ, ОТХАРКИВАЮЩИХ И МУКОЛИТИЧЕСКИХ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ**

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

Требования к исходному уровню знаний: строение и функции фосфодиэстераз; лекарственные растения отхаркивающего и муколитического действия.

Контрольные вопросы:

1. Характеристика, классификация, химическое строение, свойства, связь структуры и действия, химические основы механизма действия, контроль качества и представители ингибиторов фосфодиэстеразы: цилостазол, дипиридамо́л, винпоцетин, силденафи́ла цитрат, тадалафил.

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

Задания для самостоятельной работы студента:

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

2. Соотнесите фармакокинетические параметры (биодоступность, связывание с БПК, объем распределения, период полувыведения и т. п.) силденафи́ла, варденафи́ла и тадалафи́ла с их липофильностью и способностью к метаболизму.

3. На анализ поступила фармацевтическая субстанция силденафила цитрата.

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

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

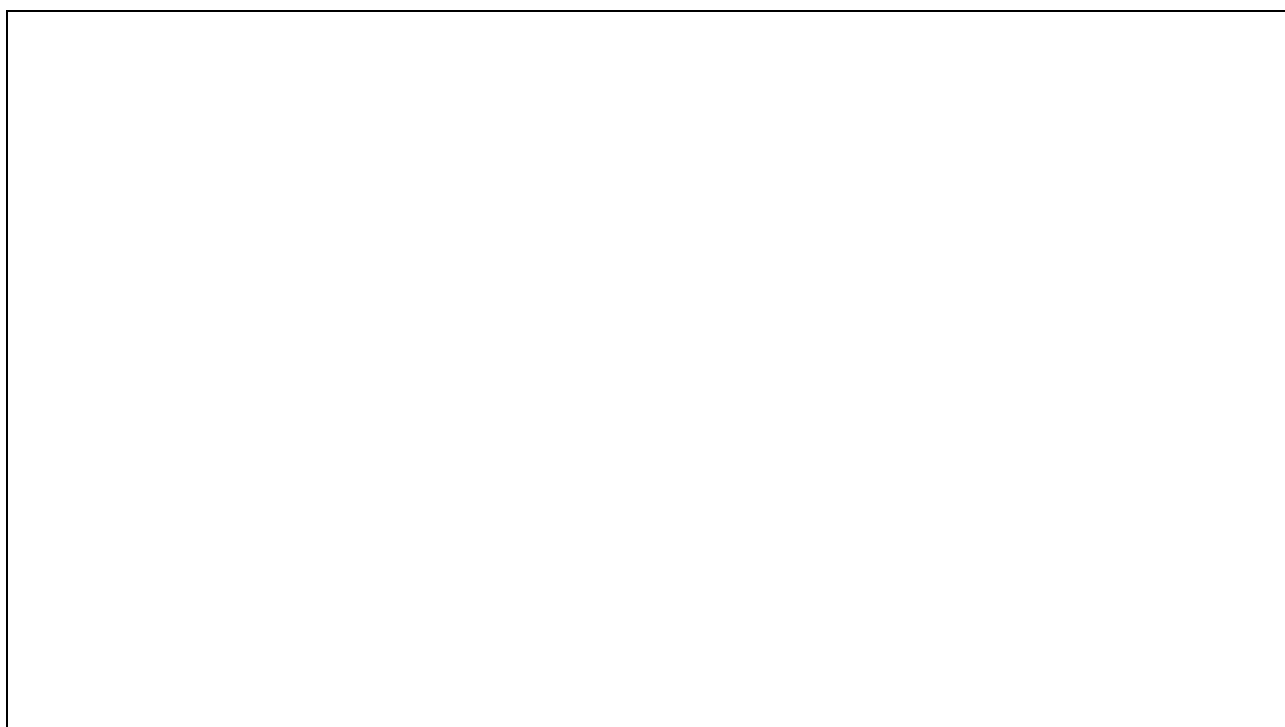
При определении сульфатной золы масса тигля — 5,006 г; тигля с образцом — 6,007 г; тигля с золой — 5,010 г.

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

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

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

Сделайте заключение о качестве субстанции.



4. Провизором-аналитиком был проведен контроль качества микстуры, содержащей кодеина фосфат, настой корневищ с корнями валерианы и натрия бромид по показателю «Количественное определение». Содержание кодеина фосфата ($M = 424,4$ г/моль) определяли по следующей методике. В делительную воронку поместили 5,00 мл микстуры, прибавили 3 капли раствора натрия гидроксида и извлекли основание кодеина хлороформом 3 раза по 10 мл, взбалтывая по 2 минуты. Хлороформные извлечения профильтровали через фильтр, содержащий 1 г безводного натрия сульфата, в сухую колбу, фильтр промыли 5 мл хлороформа и хлороформ отогнали. Остаток растворили в 1 мл 96%-ного этанола, нейтрализованного по метиловому красному, и добавили 5 мл свежепрокипяченной охлажденной воды. Полученный раствор оттитровали 0,02000 М раствором хлористоводородной кислоты. Напишите уравнения протекающих реакций. Рассчитайте массу кодеина фосфата в 200 мл микстуры, если на титрование израсходовано 0,45 мл титранта. Предварительно рассчитайте титр соответствия.



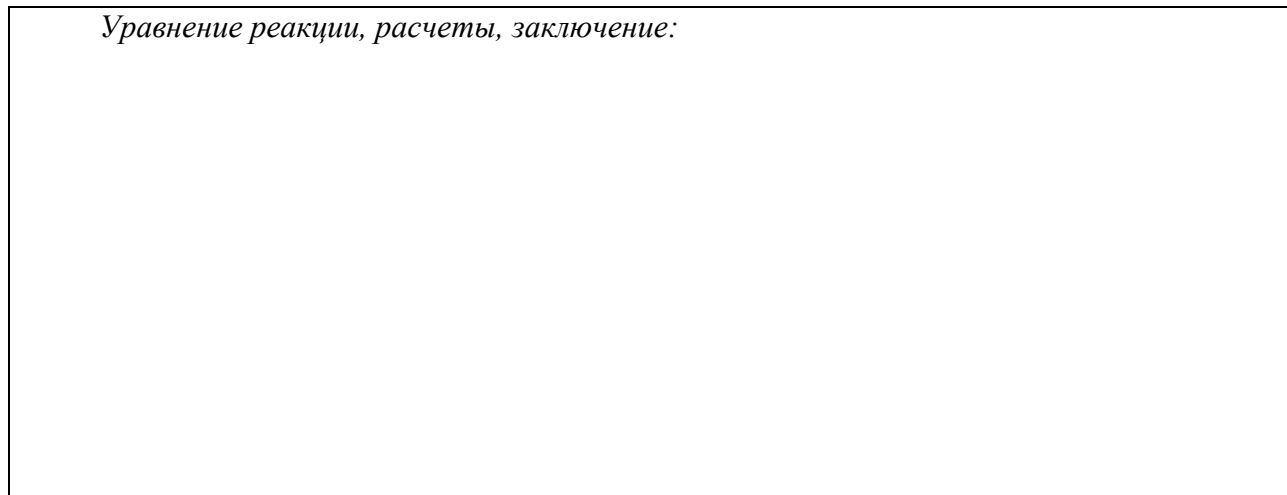
Алгоритм выполнения лабораторной работы «Количественное определение ацетилцистеина».

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

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

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

Уравнение реакции, расчеты, заключение:



ЛИТЕРАТУРА

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

ТЕМА 43
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ
ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ СЕРДЦА

Цель занятия: ознакомить студентов с характеристикой, классификацией, химическим строением, свойствами, связью структуры и действия, химическими основами механизма действия и связывания (воздействия) с мишенью, контролем качества и представителями лекарственных средств для лечения заболеваний сердца; сформировать у студентов навыки проведения контроля качества лекарственных средств для лечения заболеваний сердца.

Требования к исходному уровню знаний: повторить понятие о потенциале действия, механизмы действия антиаритмических лекарственных препаратов, понятие о стенокардии, механизмы действия антиангинальных лекарственных препаратов; понятие о сердечных гликозидах, реакции на лактонное кольцо, стероидную структуру и дезоксисахар.

Контрольные вопросы:

1. Характеристика, классификация, химическое строение, свойства, связь структуры и действия, химические основы механизма действия, контроль качества и представители сердечных гликозидов: дигоксин, строфантин-Г; нитратов: глицерил тринитрат, изосорбида моонитрат и динитрат и прочих лекарственных средств для лечения заболеваний сердца: триметазидина дигидрохлорид, ивабрадина гидрохлорид, молсидомин, мельдоний дигидрат.

2. Характеристика, классификация, химическое строение, свойства, связь структуры и действия, химические основы механизма действия, контроль качества и представители антиаритмических лекарственных средств: прокаинамида гидрохлорид, пропafenона гидрохлорид, этацизина гидрохлорид, амиодарона гидрохлорид.

Задания для самостоятельной работы студента:

1. Что представляет из себя фармацевтическая субстанция глицерила тринитрата? Почему она в отличие от динамита не взрывается при ударе?

2. Сравните пути введения и фармакокинетические характеристики дигоксина и строфантина-Г. Объясните, как особенности структуры этих лекарственных средств объясняют эти различия.

3. Объясните различия во времени наступления эффекта в ряду глицерила тринитрат, изосорбида моонитрат и изосорбида динитрат.

4. Почему при приеме молсидомина не развивается толерантность, характерная для органических нитратов?

5. Почему реакции на ненасыщенное лактонное кольцо сердечных гликозидов с нитро-соединениями проводятся в щелочной среде?

6. Провизором-аналитиком был проведен контроль качества ФС триметазида дигидрохлорида ($M = 339,3$ г/моль) по показателю «Количественное определение». 120,0 мг испытуемого образца растворили в 50,0 мл воды. К полученному раствору прибавили 1 мл кислоты азотной разведенной и оттитровали его стандартным раствором серебра нитрата с потенциометрическим обнаружением конечной точки титрования. Напишите уравнение протекающей реакции. Какой объем раствора серебра нитрата, титр которого по натрия хлориду ($M = 58,44$ г/моль) равен 5,800 мг/мл, потребуется для титрования? Массовая доля триметазида дигидрохлорида в испытуемом образце составляет 98,9 % (в пересчете на сухое вещество). Потеря в массе при высушивании для испытуемого образца равна 2,00 %.

Алгоритм выполнения лабораторной работы «Количественное определение амиодарона гидрохлорида в таблетках».

Испытуемый раствор. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают точную навеску порошка растертых таблеток массой 50,0 мг, прибавляют 35 мл 96 % спирта, выдерживают на ультразвуковой бане в течение 10 мин, охлаждают до комнатной температуры, доводят объем раствора тем же растворителем до метки, перемешивают и фильтруют. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 0,500 мл полученного раствора и доводят объем раствора 96 % спиртом до метки.

Раствор стандартного образца амиодарона гидрохлорида. В мерную колбу вместимостью 20 мл помещают около 10 мг (точная навеска) стандартного образца амиодарона гидрохлорида, прибавляют 15 мл спирта 96 %, растворяют, выдерживая на ультразвуковой бане, охлаждают до комнатной температуры и доводят объем раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объем раствора спиртом 96 % до метки.

Компенсационный раствор. 96 % спирт.

Измеряют оптическую плотность испытуемого раствора и раствора стандартного образца амиодарона гидрохлорида на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 242 нм в кювете с толщиной слоя 1,00 см.

Содержание амиодарона гидрохлорида в лекарственном препарате в процентах от заявленного количества (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{A_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot G \cdot 100 \cdot 0,5 \cdot 50}{A_0 \cdot a_1 \cdot L \cdot 1 \cdot 20 \cdot 50} = \frac{A_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot G \cdot 2,5}{A_0 \cdot a_1 \cdot L},$$

где A_1 — оптическая плотность испытуемого раствора; A_0 — оптическая плотность раствора стандартного образца амиодарона гидрохлорида; a_1 — навеска порошка растертых таблеток, мг; a_0 — навеска стандартного образца амиодарона гидрохлорида, мг (50 мг); P — содержание амиодарона гидрохлорида в стандартном образце амиодарона гидрохлорида, % (99,5 %); G — средняя масса одной таблетки, мг; L — заявленное количество амиодарона гидрохлорида в одной таблетке, мг (200 мг).

Содержание не должно отклоняться от номинального более, чем на 15 %.

Расчеты, заключение:

ЛИТЕРАТУРА

1. Лекционный и информационный материал.
2. *Фармацевтическая химия* : учеб. / под ред. Т. В. Плетеневой. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2017. — С. 192–193.
3. *Фармацевтическая химия* : учеб. / под ред. Г. В. Раменской. — М. : Бином. Лаборатория знаний, 2021. — С. 208–209, 340–350, 553–558.
4. *Государственная фармакопея Республики Беларусь (ГФ РБ II)*. В 2 т. Т. 1 : Общие методы контроля качества лекарственных средств / Министерство здравоохранения Республики Беларусь, Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении ; под общ. ред. А. А. Шерякова. — 2-е изд. — Молодечно : Победа, 2012. — 1217 с.
5. *Государственная фармакопея Республики Беларусь (ГФ РБ II)*. В 2 т. Т. 2 : Контроль качества субстанций для фармацевтического использования и лекарственного растительного сырья / Министерство здравоохранения Республики Беларусь, Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении ; под общ. ред. С. И. Марченко. — 2-е изд. — Молодечно : Победа, 2016. — С. 184–187, 388–390, 440–445, 649–651, 838–839, 991–993.
6. *European Pharmacopeia / European Directorate for the quality of medicines and healthcare*. — 10th ed. // Council of Europe, Strasbourg. — 2019. — Suppl. 10.0. — Vol. 1. — P. 1823–1825, 2410–2413, 2775–2777, 3006–3009, 3288–3290, 3641–3642, 3652–3654, 4100–4101.

ТЕМА 44

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ БЛОКАТОРОВ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ И ИНГИБИТОРОВ АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА

Цель занятия: ознакомить студентов с характеристикой, классификацией, химическим строением, свойствами, связью структуры и действия, химическими основами механизма действия, контролем качества и представителями блокаторов кальциевых каналов и ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента; сформировать у студентов навыки проведения контроля качества блокаторов кальциевых каналов и ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента.

Требования к исходному уровню знаний: повторить строение кальциевых каналов, регуляцию потенциала действия, окислительно-восстановительное титрование; строение и функции ренин-ангиотензиновой системы, роль ангиотензина I в регуляции артериального давления.

Контрольные вопросы:

1. Характеристика, классификация, химическое строение, свойства, связь структуры и действия, химические основы механизма действия, контроль качества и представители блокаторов кальциевых каналов: нифедипин, амлодипина бесилат, нимодипин, лерканидипина гидрохлорид, верапамила гидрохлорид, дилтиазема гидрохлорид, циннаризин.

2. Характеристика, классификация, химическое строение, свойства, связь структуры и действия, химические основы механизма действия, контроль качества и представители ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента: каптоприл, эналаприла малеат, лизиноприл дигидрат, периндоприл трет-бутиламин, рамиприл.

Задания для самостоятельной работы студента:

1. Соотнесите длительность действия, пероральную биодоступность и период полувыведения производных 1,4-дигидропиридина с их липофильностью.

--

2. Какие структурные особенности бензотиазепинов определяют их способность связываться с кальциевыми каналами?

--

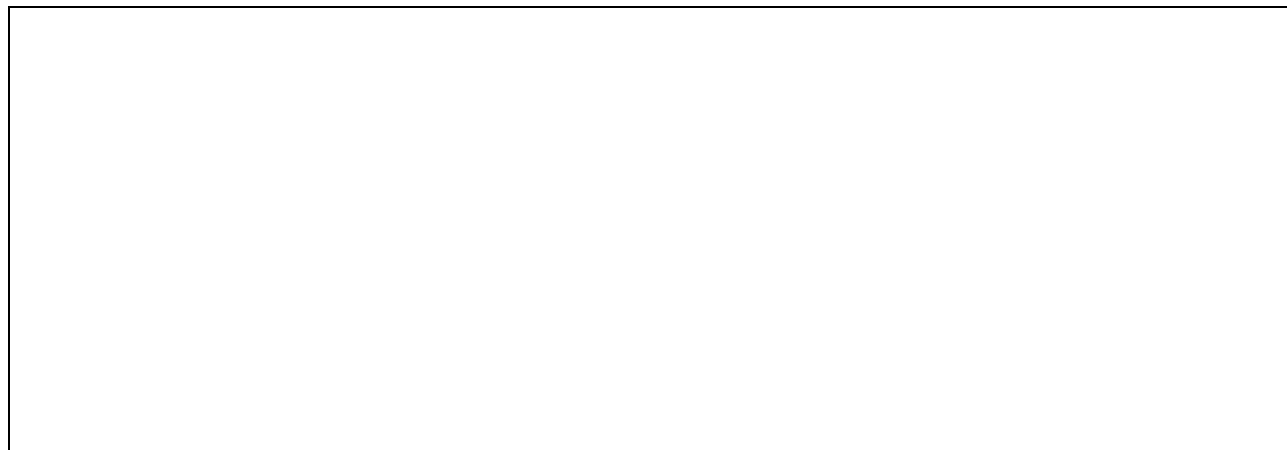
3. Почему каптоприл в отличие от дикарбоксилатов имеет короткую продолжительность действия?

--

4. Почему лизиноприл не выпускается в виде сложного эфира?

5. Провизором-аналитиком был проведен контроль качества ФС нифедипина ($M = 346,3$ г/моль) по показателю «Количественное определение». 130,0 мг (в пересчете на сухое вещество) испытуемого образца растворили в смеси 25 мл 2-метилпропанола-2 и 25 мл раствора кислоты хлорной и оттитровали 0,1000 М раствором аммония-церия (IV) сульфата с использованием ферроина в качестве индикатора. Параллельно провели контрольный опыт. На титрование с испытуемым образцом израсходовано 7,70 мл титранта, в контрольном опыте — 0,20 мл. Напишите уравнение протекающей реакции. Рассчитайте массовую долю нифедипина в образце в пересчете на сухое вещество с предварительным расчетом титра соответствия. Согласно требованиям ЧФС содержание нифедипина должно составлять не менее 98,0 % и не более 102,0 %. Сделайте заключение о соответствии испытуемого образца требованиям нормативной документации.

6. Провизором-аналитиком был проведен контроль качества ФС циннаризина ($M = 368,5$ г/моль) по показателю «Количественное определение». 150,0 мг испытуемого образца растворили в смеси *кислоты уксусной безводной Р* и *метилэтилкетона Р* (1:7, об/об) и оттитровали 0,1 М раствором кислоты хлорной ($k = 0,9855$), используя в качестве индикатора 0,2 мл раствора *нафтолбензеина Р*. На титрование израсходовано 8,10 мл титранта. Напишите уравнение протекающей реакции. Рассчитайте массовую долю циннаризина в образце (потеря в массе при высушивании составляет 0,10 %) в пересчете на сухое вещество с предварительным расчетом титра соответствия. Согласно требованиям ЧФС содержание циннаризина должно составлять не менее 99,0 % и не более 101,0 %. Сделайте заключение о соответствии испытуемого образца требованиям нормативной документации.



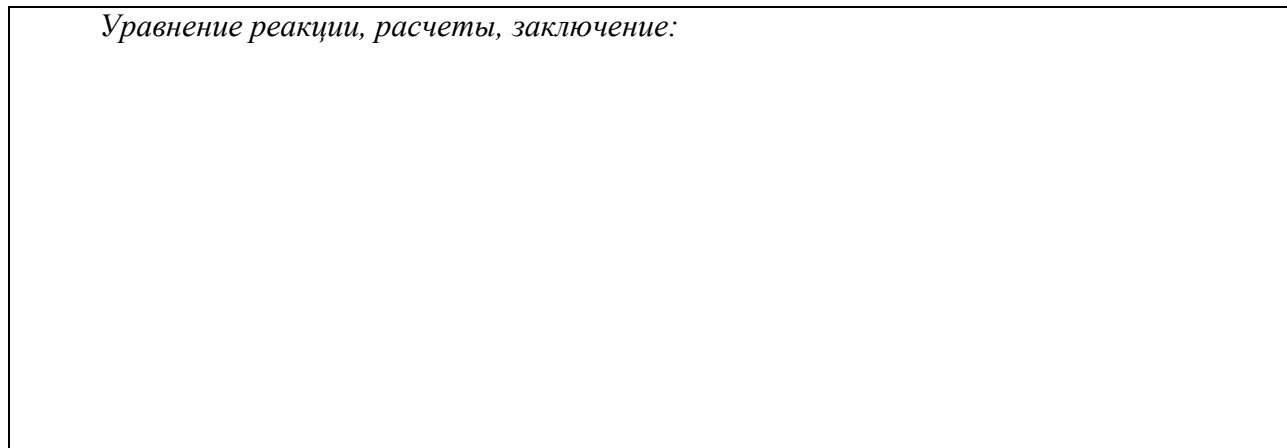
Алгоритм выполнения лабораторной работы «Количественное определение каптоприла».

Порядок проведения: 4 таблетки каптоприла измельчают в ступке, растворяют в 30 мл воды *P*, фильтруют и титруют 0,05 *M* раствором йода. В данной лабораторной работе в качестве индикатора используют свежеприготовленный раствор крахмала *P*.

1 мл 0,05 *M* раствора йода соответствует 21,73 мг каптоприла.

Содержание не должно отклоняться от заявленного (в пересчете на 4 таблетки) более, чем на 10 %.

Уравнение реакции, расчеты, заключение:



ЛИТЕРАТУРА

1. Лекционный и информационный материал.
2. *Фармацевтическая химия* : учеб. / под ред. Т. В. Плетеневой. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2017. – С. 273.
3. *Фармацевтическая химия* : учеб. / под ред. Г. В. Раменской. – М. : Бином. Лаборатория знаний, 2021. – С. 21, 402–405, 409, 476–478, 484–485.
4. *Государственная фармакопея Республики Беларусь (ГФ РБ II)*. В 2 т. Т. 1 : Общие методы контроля качества лекарственных средств / Министерство здравоохранения Республики Беларусь, Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении ; под общ. ред. А. А. Шерякова. – 2-е изд. – Молодечно : Победа, 2012. – 1217 с.
5. *Государственная фармакопея Республики Беларусь (ГФ РБ II)*. В 2 т. Т. 2 : Контроль качества субстанций для фармацевтического использования и лекарственного растительного сырья / Министерство здравоохранения Республики Беларусь, Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении ; под общ. ред. С. И. Марченко. – 2-е изд. – Молодечно : Победа, 2016. – С. 189–191, 292–295, 511–514, 603–605, 759–761, 806–810, 825–855, 1130–1132, 1150–1152.
6. *European Pharmacopeia* / European Directorate for the quality of medicines and healthcare. – 10th ed. // Council of Europe, Strasbourg. – 2019. – Suppl. 10.0. – Vol. 1. – P. 1827–1829, 2075–2078, 2221–2222, 2423–2425, 2497–2500, 3103–3104, 3360–3363, 3369–3371, 3512–3515, 3705–3708, 4178–4180.

ТЕМА 45

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ АНТАГОНИСТОВ АНГИОТЕНЗИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ И ДИУРЕТИКОВ

Цель занятия: ознакомить студентов с характеристикой, классификацией, химическим строением, свойствами, связью структуры и действия, химическими основами механизма действия, контролем качества и представителями антагонистов ангиотензиновых рецепторов и диуретиков; сформировать у студентов навыки проведения контроля качества антагонистов ангиотензиновых рецепторов и диуретиков.

Требования к исходному уровню знаний: повторить строение и функции ренин-ангиотензиновой системы, роль ангиотензина I в регуляции артериального давления и строение ангиотензиновых рецепторов; точки действия диуретиков.

Контрольные вопросы:

1. Характеристика, классификация, химическое строение, свойства, связь структуры и действия, химические основы механизма действия, контроль качества и представители антагонистов ангиотензиновых рецепторов: лозартан калия, валсартан, ингибитор неприлизина (сакубитрил), кандесартана целексетил, телмисартан, ирбесартан, олмесартана медоксомил, азилсартана медоксомил.

2. Характеристика, классификация, химическое строение, свойства, связь структуры и действия, химические основы механизма действия, контроль качества и представители диуретиков: фуросемид, торасемид, индапамид, хлорталидон, гидрохлортиазид, спиронолактон, эплеренон, ацетазоламид и противоглаукомных лекарственных препаратов: бринзоламид, дорзоламида гидрохлорид.

Задания для самостоятельной работы студента:

1. Укажите различия в фармакокинетических параметрах для сартанов. Как они связаны с различиями в их структурах?

2. В молекулах фуросемида, торасемида, индапамида, хлорталидона и гидрохлортиазида укажите основные и кислотные центры.

3. Изобразите схему процесса биоактивации спиронолактона в организме человека. Как называется активный метаболит?

4. В чем состоит отличие в механизме действия гидрохлортиазида и ацетазоламида?

5. Провизором-аналитиком был проведен контроль качества ФС телмисартана ($M = 514,6$ г/моль) по показателю «Количественное определение». 0,1923 г испытуемого образца растворили в 5 мл *кислоты муравьиной безводной*, прибавили 75 мл *уксусного ангидрида* и оттитровали 0,1000 М раствором кислоты хлорной потенциометрически. Параллельно провели контрольный опыт. На титрование с испытуемым образцом израсходовано 7,68 мл титранта, в контрольном опыте — 0,20 мл. Напишите уравнение протекающей реакции. Рассчитайте массовую долю телмисартана в образце (потеря в массе при высушивании составляет 0,20 %) в пересчете на сухое вещество с предварительным расчетом титра соответствия. Согласно требованиям ЧФС, содержание телмисартана должно составлять не менее 99,0 % и не более 101,0 %. Сделайте заключение о соответствии испытуемого образца требованиям нормативной документации.

6. Провизором-аналитиком был проведен контроль качества ФС ацетазоламида по показателю «Количественное определение». 203,5 мг испытуемого образца растворили в 25 мл *диметилформамида* и оттитровали *0,1 М раствором натрия гидроксида этанольного* ($k = 0,9312$) потенциометрически. Параллельно провели контрольный опыт. На титрование с испытуемым образцом израсходовано 9,90 мл титранта, в контрольном опыте — 0,10 мл. Напишите уравнение протекающей реакции. Рассчитайте массовую долю ацетазоламида в образце (потеря в массе при высушивании составляет 0,50 %) в пересчете на сухое вещество с учетом того, что 1 мл *0,1 М раствора натрия гидроксида этанольного* соответствует 22,22 мг ацетазоламида. Согласно требованиям ЧФС, содержание ацетазоламида должно составлять не менее 98,5 % и не более 101,0 %. Сделайте заключение о соответствии испытуемого образца требованиям нормативной документации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лекционный и информационный материал.
2. *Фармацевтическая химия* : учеб. / под ред. Г. В. Раменской. – М. : Бином. Лаборатория знаний, 2021. – С. 36–37, 42–44, 402–405, 409, 426–429, 433–440, 445–451, 476–478, 484–485.
3. *Государственная фармакопея Республики Беларусь* (ГФ РБ II). В 2 т. Т. 1 : Общие методы контроля качества лекарственных средств / Министерство здравоохранения Республики Беларусь, Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении ; под общ. ред. А. А. Шерякова. – 2-е изд. – Молодечно : Победа, 2012. – 1217 с.
4. *Государственная фармакопея Республики Беларусь* (ГФ РБ II). В 2 т. Т. 2 : Контроль качества субстанций для фармацевтического использования и лекарственного растительного сырья / Министерство здравоохранения Республики Беларусь, Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении ; под общ. ред. С. И. Марченко. – 2-е изд. – Молодечно : Победа, 2016. – С. 281–283, 336–338, 446–449, 912–915, 1051–1053.
5. *European Pharmacopeia* / European Directorate for the quality of medicines and healthcare. – 10th ed. // Council of Europe, Strasbourg. – 2019. – Suppl. 10.0. – Vol. 1. – P. 1074–1076, 2070–2072, 2191–2193, 2516–2518, 2718–2719, 2879–2881, 2932–2934, 2990–2991, 3117–3120, 3415–3417, 3881–3883, 3970–3972, 4073–4074, 4167–4168.

ТЕМА 46

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ И ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ВЛИЯЮЩИХ НА СИСТЕМУ КРОВИ

Цель занятия: ознакомить студентов с характеристикой, классификацией, химическим строением, свойствами, связью структуры и действия, химическими основами механизма действия, контролем качества и представителями гиполипидемических лекарственных средств и лекарственных средств, влияющих на систему крови; сформировать у студентов навыки проведения контроля качества гиполипидемических лекарственных средств и лекарственных средств, влияющих на систему крови.

Требования к исходному уровню знаний: повторить метаболизм холестерина, нарушения жирового обмена, механизм действия статинов; понятие об антикоагулянтах прямого и непрямого действия, отличия антиагрегантов и антикоагулянтов, понятие о гемостатиках.

Контрольные вопросы:

1. Характеристика, классификация, химическое строение, свойства, связь структуры и действия, химические основы механизма действия, контроль качества и представители статинов: аторвастатин кальция тригидрат, розувастатин кальция, питавастатин кальция и прочих гиполипидемических лекарственных средств: орлистат, фибраты (фенофибрат), эзетемиб.

2. Характеристика, классификация, химическое строение, свойства, связь структуры и действия, химические основы механизма действия, контроль качества и представители антикоагулянтов, антиагрегантов: варфарин натрия, фениндион, клопидогреля гидросульфат, гидрохлорид, бесилат, тикагрелор, ривароксабан и гемостатических средств: транексамовая кислота, этамзилат и др.

Задания для самостоятельной работы студента:

1. Укажите фармакофор в молекулах статинов. В чем преимущества синтетических статинов по сравнению с природными?

2. Какие структурные модификации молекулы варфарина позволяют увеличить его активность?

3. Каким образом в организме происходит активация клопидогреля? С какой мишенью связывается его активный метаболит?

4. Объясните механизм гемостатического действия транексамовой кислоты.

5. Величина рН водного раствора является одним из показателей качества субстанции варфарина натрия. В *воде, свободной от углерода диоксида*, растворили 1,0 г испытуемого образца субстанции варфарина натрия и довели до объема 100,0 мл этим же растворителем. Рассчитайте теоретическую величину рН приготовленного раствора, если pK_a варфарина равен 4,5, а молярная масса варфарина натрия — 330,3 г/моль.

6. Провизором-аналитиком был проведен контроль качества ФС фениндиона ($M = 222,2$ г/моль) по показателю «Количественное определение». 300,0 мг испытуемого образца растворили при нагревании в 50 мл 96 % *спирта*. После охлаждения к раствору прибавили 10 мл 10 % (об/об) *раствора брома в 96 % спирте*. Через 10 минут к смеси прибавили 1 г 2-*нафтола* и перемешивали до исчезновения окраски брома. После удаления остатков паров брома прибавили 50 мл *воды*, 10 мл разведенного раствора *калия иодида* и оттитровали выделившийся иод 0,1 М *раствором натрия тиосульфата* ($k = 0,9820$). На титрование израсходовано 27,3 мл титранта. Напишите уравнения протекающих реакций. Рассчитайте массовую долю фениндиона в испытуемом образце (потеря в массе при высушивании составляет 0,70 %) в пересчете на сухое вещество.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лекционный и информационный материал.
2. *Фармацевтическая химия* : учеб. / под ред. Г. В. Раменской. – М. : Бином. Лаборатория знаний, 2021. – С. 36–37, 382–383, 429, 433–440, 445–451.
3. *Государственная фармакопея Республики Беларусь* (ГФ РБ II). В 2 т. Т. 1 : Общие методы контроля качества лекарственных средств / Министерство здравоохранения Республики Беларусь, Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении ; под общ. ред. А. А. Шерякова. – 2-е изд. – Молодечно : Победа, 2012. – 1217 с.
4. *Государственная фармакопея Республики Беларусь* (ГФ РБ II). В 2 т. Т. 2 : Контроль качества субстанций для фармацевтического использования и лекарственного растительного сырья / Министерство здравоохранения Республики Беларусь, Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении ; под общ. ред. С. И. Марченко. – 2-е изд. – Молодечно : Победа, 2016. – С. 228–233, 288–292, 446–448, 545–548, 611–614, 899–901.

ТЕМА 47
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ
ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ
И ПЕРОРАЛЬНЫХ ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Цель занятия: ознакомить студентов с характеристикой, классификацией, химическим строением, свойствами, связью структуры и действия, химическими основами механизма действия, контролем качества и представителями лекарственных средств для лечения заболеваний щитовидной железы и пероральных гипогликемических лекарственных средств; сформировать у студентов навыки проведения контроля качества лекарственных средств для лечения заболеваний щитовидной железы и пероральных гипогликемических лекарственных средств.

Требования к исходному уровню знаний: повторить типы сахарного диабета, точки приложения действия гипогликемических средств, строение SUR-рецепторов; обмен тиреоидных гормонов, механизм действия анти тиреоидных средств.

Контрольные вопросы:

1. Характеристика, классификация, химическое строение, свойства, связь структуры и действия, химические основы механизма действия, контроль качества и представители лекарственных средства с активностью гормонов щитовидной железы: левотироксин натрия, лиотиронин натрия и анти тиреоидных лекарственных средств: пропилтиоурацил, тиамазол.

2. Характеристика, классификация, химическое строение, свойства, связь структуры и действия, химические основы механизма действия, контроль качества и представители пероральных гипогликемических лекарственных средств: глибенкламид, гликвидон, гликлазид, глипизид, метформина гидрохлорид, репаглинид, ситаглиптина фосфат моногидрат, вилдаглиптин, линаглиптин, эмпаглифлозин, дапаглифлозин пропандиол моногидрат.

Задания для самостоятельной работы студента:

1. Объясните, как период полувыведения левотироксина и лиотиронина связаны со структурными константами и строением этих гормонов.

2. Почему удаление гидроксильной группы в молекулах тиреоидных гормонов не приводит к полной утрате активности, в то время как ее замена на метильную полностью устраняет эффект?

3. Какие структурные фрагменты определяют длительность и селективность действия производных сульфанилмочевины?

4. Какая молекула послужила прототипом к созданию класса меглитинидов? В чем их терапевтическое преимущество?

5. Провизором-аналитиком был проведен контроль качества ФС глибенкламида ($M = 494,0$ г/моль) по показателю «Количественное определение». 400,0 мг испытуемого образца растворили при нагревании в 100 мл 96 % спирта и оттитровали 0,1 М раствором натрия гидроксида ($k = 0,9865$), используя в качестве индикатора фенолфталеин. В результате анализа установлено, что массовая доля глибенкламида в испытуемом образце составляет 100,2 % в пересчете на сухое вещество (потеря в массе при высушивании составляет 0,60 %). Напишите уравнение протекающей реакции. Какой объем титранта израсходован провизором на титрование? Предварительно рассчитайте титр соответствия.

Алгоритм выполнения лабораторной работы «Количественное определение метформина гидрохлорида в таблетках».

Пробу массой 45,0 мг порошка растертых таблеток метформина гидрохлорида (средняя масса одной таблетки — 590,0 мг при дозировке 500 мг) поместить в мерную колбу вместимостью 50,0 мл, прибавить 30 мл воды P и взбалтывать в течение 15 мин, после чего довести водой P до 50,0 мл. Содержимое колбы профильтровать, отбрасывая первые 10 мл фильтрата. Фильтрат объемом 5,0 мл разбавить водой P до 50,0 мл, затем 5,0 мл полученного раствора также разбавить водой P до 50,0 мл.

Измерить оптическую плотность конечного раствора на спектрофотометре при длине волны 232 нм в кювете с толщиной рабочего слоя 10 мм ($УПП = 798$). В качестве компенсационного раствора используют воду P .

Необходимо рассчитать массу метформина гидрохлорида в таблетке, считая на среднюю массу одной таблетки.

Масса метформина в одной таблетке должна составлять от 0,450 до 0,550 г, считая на среднюю массу одной таблетки. При использовании таблеток других дозровок, значения средней массы таблетки и нормы содержания изменяют эквивалентно используемой дозировке.

Расчеты и результат:

Проводят статистическую обработку результатов количественного определения мет-формина гидрохлорида в таблетках, учитывая данные всех групп на курсе.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Лекционный и информационный материал.
2. *Фармацевтическая химия* : учеб. / под ред. Г. В. Раменской. – М. : Бином. Лаборатория знаний, 2021. – С. 208–209, 340–350, 553–558.
3. *Государственная фармакопея Республики Беларусь (ГФ РБ II)*. В 2 т. Т. 1 : Общие методы контроля качества лекарственных средств / Министерство здравоохранения Республики Беларусь, Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении; под общ. ред. А. А. Шерякова. – 2-е изд. – Молодечно : Победа, 2012. – 1217 с.
4. *Государственная фармакопея Республики Беларусь (ГФ РБ II)*. В 2 т. Т. 2 : Контроль качества субстанций для фармацевтического использования и лекарственного растительного сырья / Министерство здравоохранения Республики Беларусь, Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении ; под общ. ред. С. И. Марченко. – 2-е изд. – Молодечно : Победа, 2016. – С. 348–352, 594–596, 682–685.
5. *European Pharmacopeia / European Directorate for the quality of medicines and healthcare*. – 10th ed. // Council of Europe, Strasbourg. – 2019. – Suppl. 10.0. – Vol. 1. – P. 2746–2749, 2751–2753, 3094–3095, 3101–3103, 3213–3214, 3665–3666, 3714–3715, 3872–3873, 4011–4012.

ТЕМА 48

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ КОРТИКОСТЕРОИДОВ

Цель занятия: ознакомить студентов с характеристикой, классификацией, химическим строением, свойствами, связью структуры и действия, химическими основами механизма действия, контролем качества и представителями кортикостероидов; сформировать у студентов навыки проведения контроля качества кортикостероидов.

Требования к исходному уровню знаний: повторить строение, номенклатуру и классификацию стероидов; их взаимодействие с рецепторами, фармакологические и побочные эффекты кортикостероидов.

Контрольные вопросы. Характеристика, классификация, химическое строение, свойства, связь структуры и действия, химические основы механизма действия, контроль качества и представители минералокортикоидов: дезоксикортиона ацетат, флудрокортизона ацетат и глюкокортикоидов системного, топического и местного действия: гидрокортизон, гидрокортизона ацетат, гидрокортизона гидросукцинат, преднизолон, преднизолона ацетат, преднизолона натрия фосфат, преднизолона пивалат, метилпреднизолон, метилпреднизолона ацетат, метилпреднизолона гидросукцинат, бетаметазон, бетаметазона валериат, бетаметазона дипропионат, бетаметазона ацетат, бетаметазона натрия фосфат, дексаметазон, дексаметазона натрия фосфат, дексаметазона ацетат, дексаметазона изоникотинат, триамцинолон, триамцинолона ацетонид, триамцинолона гексацетонид, флуоцинолона ацетонид, беклометазона дипропионат, клобетазола пропионат, флутиказона фуруат, флутиказона пропионат, мометазона фуруат, будесонид, эноксолон.

Задания для самостоятельной работы студента:

1. Перечислите структурные особенности кортикостероидов, которые способствуют увеличению их глюкокортикоидной активности.

2. Почему у флутиказона и мометазона системные побочные эффекты выражены слабее, чем у других глюкокортикоидов?

3. Сопоставьте дексаметазон, триамцинолон и триамцинолона ацетонид по их способности проникать через и внутрь кожи. Объясните, какие фрагменты структуры обуславливают различия.

4. Глюкокортикоиды можно идентифицировать по характеристическому максимуму при 245 нм в спектрах поглощения. Какой фрагмент структуры обуславливает эту полосу в спектре?

5. Провизором-аналитиком был проведен контроль качества таблеток метилпреднизолона по показателю «Количественное определение». Пробу порошка растертых таблеток суспендировали с 10 мл *воды*. Метилпреднизолон экстрагировали из полученной суспензии четырьмя порциями *хлороформа*. Полученные экстракты промыли водой, профильтровали, фильтраты объединили и довели *хлороформом* до 250,0 мл. Затем 25,0 мл хлороформного раствора выпарили почти досуха. Остаток растворили *96 % спирте, свободном от альдегидов*, получив 25,0 мл раствора (раствор А). В мерную колбу вместимостью 25,0 мл поместили 10,0 мл раствора А, 2 мл раствора *трифенилтетразолия хлорида*. Воздух из колбы удалили с помощью *азота, свободного от кислорода*, после чего колбу закрыли и нагревали на водяной бане при 30 °С в течение 1 часа. Затем содержимое колбы быстро охладили и довели *этанолом абсолютным, свободным от альдегидов*, до 25,0 мл (раствор В). Оптическая плотность раствора В при 485 нм оказалась равной в 1,02 раза больше оптической плотности аналогично приготовленного раствора, содержащего продукт реакции стандартного образца метилпреднизолона (концентрация в конечном растворе — 16,0 мкг/мл) с трифенилтетразолия хлоридом. Рассчитайте массу (мг) метилпреднизолона в испытуемом образце. Все измерения проводились в кюветах с одинаковой толщиной поглощающего слоя.

Алгоритм выполнения лабораторной работы «Идентификация преднизолона в таблетках методом тонкослойной хроматографии».

Основная зона адсорбции на хроматограмме испытуемого раствора Б по положению, интенсивности поглощения и величине должна соответствовать зоне раствора стандартного образца преднизолона.

Пластика: ТСХ пластинка со слоем силикагеля F₂₅₄.

Подвижная фаза (ПФ): Вода – этанол – эфир – метилхлорид (1,2 : 8 : 15 : 77, об/об/об/об).

Растворитель. Этанол – хлороформ (1 : 9, об/об).

Испытуемый раствор А. Навеску порошка растертых таблеток, содержащую около 25 мг преднизолона, помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, прибавляют 8 мл растворителя, обрабатывают ультразвуком в течение 10 мин, охлаждают, доводят объем раствора растворителем до метки и фильтруют.

Испытуемый раствор Б. 4,0 мл испытуемого раствора А помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл и доводят объем раствора растворителем до метки.

Раствор стандартного образца преднизолона. Около 10 мг стандартного образца преднизолона, помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, растворяют в растворителе и доводят объем раствора растворителем до метки.

Раствор сравнения А. 2,0 мл испытуемого раствора А помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводят объем раствора растворителем до метки.

Раствор сравнения Б. 5,0 мл раствора сравнения А помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл и доводят объем раствора растворителем до метки.

Раствор сравнения В. 5,0 мл раствора сравнения Б помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл и доводят объем раствора растворителем до метки.

Раствор для проверки разделительной способности хроматографической системы. Около 10 мг стандартного образца преднизолона и 10 мг стандартного образца гидрокортизона помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в 50 мл растворителя и доводят объем раствора растворителем до метки.

Раствор для проверки чувствительности хроматографической системы. 1,0 мл раствора стандартного образца преднизолона помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл и доводят объем раствора растворителем до метки.

На линию старта пластинки наносят 20 мкл (50 мкг) испытуемого раствора А, 5 мкл (5 мкг) испытуемого раствора Б, 5 мкл (5 мкг) раствора стандартного образца преднизолона, 10 мкл (1 мкг) раствора сравнения А, 25 мкл (0,5 мкг) раствора сравнения Б, 25 мкл (0,25 мкг) раствора сравнения В, 5 мкл раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы и 2 мкл (0,2 мкг) раствора для проверки чувствительности хроматографической системы.

Пластику с нанесенными пробами высушивают на воздухе в течение 5 мин, помещают в камеру с подвижной фазой и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт подвижной фазы пройдет около 80–90 % длины пластинки от линии старта, ее вынимают из камеры, сушат до удаления следов растворителей и просматривают в УФ-свете при длине волны 254 нм.

Хроматографическая система считается пригодной, если на хроматограмме раствора для проверки разделительной способности хроматографической системы четко видны две зоны адсорбции.

Хроматографическая система считается пригодной, если на хроматограмме раствора для проверки чувствительности хроматографической системы четко видна зона адсорбции.

На хроматограмме испытуемого раствора А допускается наличие дополнительных зон адсорбции, каждая из которых по величине и интенсивности поглощения не должна превышать зону адсорбции на хроматограмме раствора сравнения Б (не более 1,0 %).

На хроматограмме испытуемого раствора А допускается наличие только одной дополнительной зоны адсорбции на уровне зоны адсорбции раствора сравнения А, не превышающей его по интенсивности поглощения и величине (не более 2,0 %).

Суммарное содержание примесей, оцененное по совокупности величины и интенсивности поглощения их зон адсорбции на хроматограмме испытуемого раствора А в сравнении с зонами адсорбции на хроматограмме растворов сравнения, не должно превышать 3,0 %.

Зону адсорбции на линии старта при оценке не учитывают.

Результат:

ЛИТЕРАТУРА

1. Лекционный и информационный материал.
2. *Фармацевтическая химия* : учеб. / под ред. Г. В. Раменской. – М. : Бином. Лаборатория знаний, 2021. – С. 56–57, 325–327, 331–336.
3. *Государственная фармакопея Республики Беларусь* (ГФ РБ II). В 2 т. Т. 1 : Общие методы контроля качества лекарственных средств / Министерство здравоохранения Республики Беларусь, Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении ; под общ. ред. А. А. Шерякова. – 2-е изд. – Молодечно : Победа, 2012. – 1217 с.
4. *Государственная фармакопея Республики Беларусь* (ГФ РБ II). В 2 т. Т. 2 : Контроль качества субстанций для фармацевтического использования и лекарственного растительного сырья / Министерство здравоохранения Республики Беларусь, Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении ; под общ. ред. С. И. Марченко. – 2-е изд. – Молодечно : Победа, 2016. – С. 265–270, 326–332, 374–377, 834–836, 987–989, 1037–1040.
5. *European Pharmacopeia* / European Directorate for the quality of medicines and healthcare. – 10th ed. // Council of Europe, Strasbourg. – 2019. – Suppl. 10.0. – Vol. 1. – P. 1926–1929, 1964–1970, 2009–2011, 2253–2255, 2367–2373, 2504–2505, 2654–2655, 2662–2665, 2683–2685, 2883–2888, 3239–3240, 3290–3293, 3627–3631, 4083–4086.

ТЕМА 49

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ ГЕСТАГЕНОВ, АНДРОГЕНОВ И ЭСТРОГЕНОВ

Цель занятия: ознакомить студентов с характеристикой, классификацией, химическим строением, свойствами, связью структуры и действия, химическими основами механизма действия, контролем качества и представителями гестагенов, андрогенов и эстрогенов; сформировать у студентов навыки проведения контроля качества гестагенов, андрогенов и эстрогенов.

Требования к исходному уровню знаний: повторить строение мужских и женских половых гормонов; понятие об анаболических стероидах, первичных и вторичных половых признаках, реакциях на стероидное ядро.

Контрольные вопросы:

1. Характеристика, классификация, химическое строение, свойства, связь структуры и действия, химические основы механизма действия, контроль качества и представители гестагенов и прогестинов: прогестерон, медроксипрогестерона ацетат, дидрогестерон, норэтистерон, норэтистерона ацетат, левоноргестрел, линестренол, диеногест, гестоден, дезогестрел, дроспиренон, номегестрола ацетат, хлормадинона ацетат и антагонистов прогестерона: мефипристон, улипристала ацетат.

2. Характеристика, классификация, химическое строение, свойства, связь структуры и действия, химические основы механизма действия, контроль качества и представители андрогенов и анаболических стероидов: тестостерон, тестостерона деканоат, тестостерона энантат, метилтестостерон, метандиенон, нандролона деканоат. Стероидные и нестероидные анаболические средства.

3. Характеристика, классификация, химическое строение, свойства, связь структуры и действия, химические основы механизма действия, контроль качества и представители эстрогенов: эстрон, эстрадиол гемигидрат, эстрадиола валерат, эстрадиола бензоат, эстриол, этинилэстрадиол, нестероидных синтетических аналогов эстрогенов.

Задания для самостоятельной работы студента:

1. Почему биодоступность прогестерона при пероральном приеме очень низкая? Ответ сопроводите схемами.

2. В чем терапевтическое преимущество норэтистерона перед этистероном?

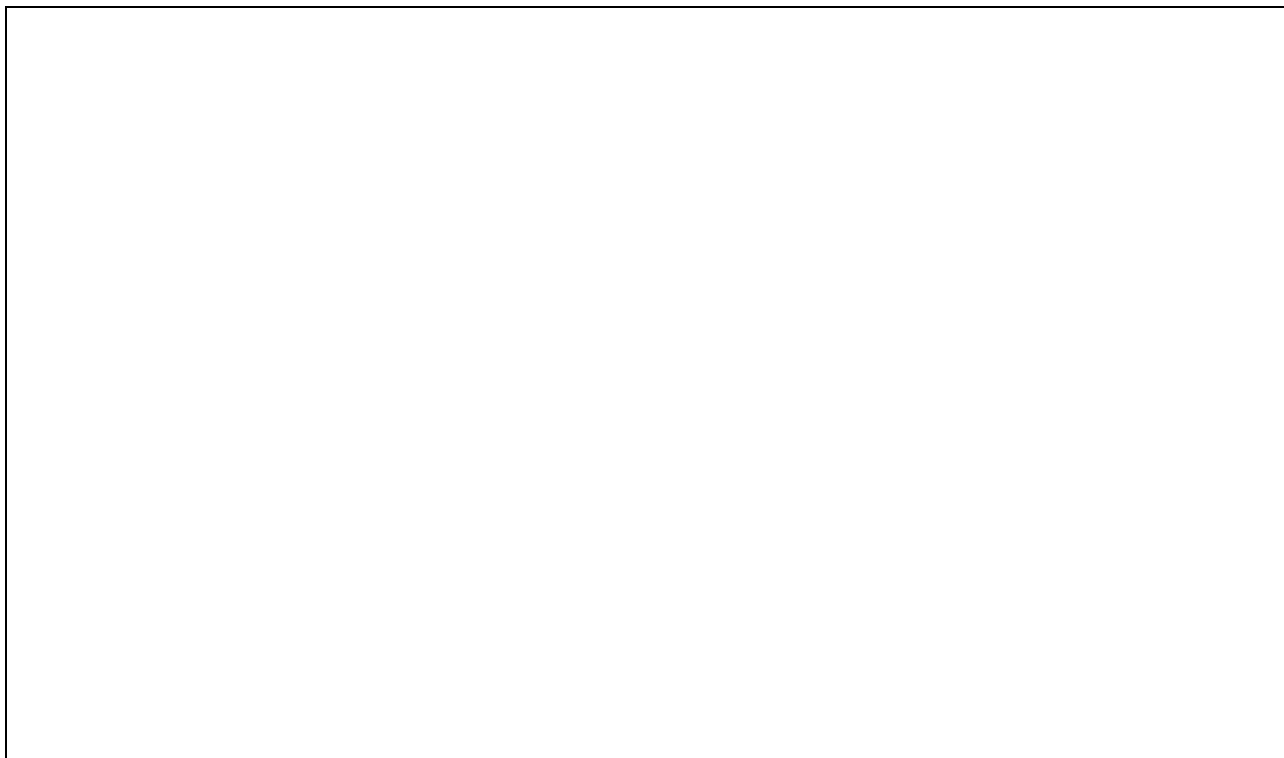
3. Почему метилтестостерон принимают внутрь, а тестостерон — парентерально?

4. Приведите примеры нестероидных анаболических средств.

5. Провизором-аналитиком был проведен контроль качества ФС нандролона деканоата по показателю «Испытания». Угол оптического вращения 1 % раствора субстанции в этаноле оказался равным $0,72^\circ$ при толщине слоя 20,0 см. Рассчитайте величину удельного оптического вращения нандролона деканоата в пересчете на сухое вещество (потеря в массе при высушивании составляет 0,20 %). Согласно требованиям ЧФС, допустимое значение удельного оптического вращения составляет от +35 до +40. Сделайте заключение о соответствии испытуемого образца требованиям нормативной документации.

6. Провизором-аналитиком был проведен контроль качества ФС гексэстрола ($M = 270,4$ г/моль) по показателю «Количественное определение». Около 501,1 мг испытуемого образца поместили в колбу, снабженную обратным холодильником, прибавили 5 мл 12 % раствора *уксусного ангидрида* в *пиридине* и нагревали при кипении в течение 45 мин. Раствор охладили, прибавили 25 мл *воды*, 0,1 мл 1 % раствора *фенолфталеина* и оттитровали 0,5 М раствором *натрия гидроксида*. Параллельно провели контрольный опыт. На титрование с испытуемым образцом израсходовано 13,0 мл титранта, в контрольном опыте — 20,3 мл. Напишите уравнения протекающих реакций. Рассчитайте массовую долю гексэстрола в испытуемом образце в пересчете на сухое вещество (потеря в массе при высушивании составляет 0,80 %) с предварительным расчетом титра соответствия. Согласно требованиям ЧФС, содержание гексэстрола должно составлять не менее 99,0 % и не более 100,5 %. Сделайте заключение о соответствии испытуемого образца требованиям нормативной документации.

7. Провизором-аналитиком был проведен контроль качества ФС этинилэстрадиола ($M = 296,4$ г/моль) по показателю «Количественное определение». 200,3 мг испытуемого образца растворили в 40 мл *тетрагидрофурана, очищенного от перекисных соединений*, прибавили 5,0 мл 10 % раствора *серебра нитрата* и оттитровали 0,1 М раствором натрия гидроксида ($k = 0,9425$) потенциометрически. Параллельно провели контрольный опыт. На титрование с испытуемым образцом израсходовано 7,13 мл титранта, в контрольном опыте — 0,10 мл. Напишите уравнения протекающих реакций. Рассчитайте массовую долю этинилэстрадиола в испытуемом образце в пересчете на сухое вещество (потеря в массе при высушивании составляет 0,60 %) с предварительным расчетом титра соответствия. Согласно требованиям ЧФС, содержание этинилэстрадиола должно составлять не менее 97,0 % и не более 102,0 %. Сделайте заключение о соответствии испытуемого образца требованиям нормативной документации.



ЛИТЕРАТУРА

1. Лекционный и информационный материал.
2. *Фармацевтическая химия* : учеб. / под ред. Г. В. Раменской. – М. : Бином. Лаборатория знаний, 2021. – С. 322–325, 327–340.
3. *Государственная фармакопея Республики Беларусь (ГФ РБ II)*. В 2 т. Т. 1 : Общие методы контроля качества лекарственных средств / Министерство здравоохранения Республики Беларусь, Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении ; под общ. ред. А. А. Шерякова. – 2-е изд. – Молодечно : Победа, 2012. – 1217 с.
4. *Государственная фармакопея Республики Беларусь (ГФ РБ II)*. В 2 т. Т. 2 : Контроль качества субстанций для фармацевтического использования и лекарственного растительного сырья / Министерство здравоохранения Республики Беларусь, Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении ; под общ. ред. С. И. Марченко. – 2-е изд. – Молодечно : Победа, 2016. – С. 954–956.
5. *European Pharmacopeia / European Directorate for the quality of medicines and healthcare*. – 10th ed. // Council of Europe, Strasbourg. – 2019. – Suppl. 10.0. – Vol. 1. – P. 2180–2182, 2363–2364, 2381, 2400–2403, 2480–2481, 2578–2580, 2744–2746, 2555–2557, 2559–2561, 3091–3094, 3125–3126, 3184–3187, 3249–3250, 3328–3330, 3385–3388, 3644–3646, 3989–3995.

ТЕМА 50
ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА АНТИБИОТИКОВ.
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ БЕТА-ЛАКТАМНЫХ АНТИБИОТИКОВ

Цель занятия: ознакомить студентов с характеристикой, классификацией, химическим строением, свойствами, связью структуры и действия, химическими основами механизма действия, контролем качества и представителями бета-лактамных антибиотиков; сформировать у студентов навыки проведения контроля качества бета-лактамных антибиотиков.

Требования к исходному уровню знаний: повторить строение клеточной стенки грам(+) и грам(–) бактерий; методы контроля качества антибиотиков, классификацию антибиотиков, механизмы действия бета-лактамных антибиотиков.

Контрольные вопросы:

1. Характеристика, классификация, химическое строение, свойства, связь структуры и действия, химические основы механизма действия, контроль качества и представители пенициллинов (пенамы). Природные пенициллины: соли бензилпенициллина (бензатина, калия, натрия, прокаина); феноксиметилпенициллин, бензатина феноксиметилпенициллин, калия феноксиметилпенициллин. Полусинтетические пенициллины: оксациллин натрия моногидрат, ампициллин, ампициллин тригидрат и ампициллин натрия, амоксициллин тригидрат, пиперациллин, пиперациллин натрия.

2. Характеристика, классификация, химическое строение, свойства, связь структуры и действия, химические основы механизма действия, контроль качества и представители цефалоспоринов (цефемы): цефазолин натрия, цефалексин моногидрат, цефоперазон натрия, цефотаксим натрия, цефуроксим натрия, цефуроксим аксетил, цефтриаксон натрия, цефтазидим пентагидрат, цефподоксима проксетил, цефдинир, цефпрозил моногидрат, цефепима дигидрохлорид моногидрат.

3. Характеристика, классификация, химическое строение, свойства, связь структуры и действия, химические основы механизма действия, контроль качества и представители монобактамов: азтреонам; ингибиторов бета-лактамаз: сульбактам натрия, тазобактам натрия, калия клавуланат и карбапенемов: имипенем моногидрат, меропенем тригидрат, дорипенем моногидрат, ингибитор дегидропептидазы (циластатин).

Задания для самостоятельной работы студента:

1. Сравните активность и устойчивость к гидролизу бензилпенициллина и феноксиметилпенициллина. Объясните различия, проанализировав структуры этих антибиотиков.

2. Укажите терапевтическое преимущество оксациллина по сравнению с бензилпенициллином. С каким структурным фрагментом молекулы оно связано?

3. За счет каких структурных особенностей ампициллин приобретает устойчивость к действию кислот?

4. Объясните, почему цефазолин не принимается внутрь? Какие метаболические превращения при этом происходят? Какие еще цефалоспорины принимаются исключительно парентерально?

5. Почему меропенем и дорипенем не комбинируют с циластатином, в отличие от имипенема? Ответ сопроводите схемами.

6. Провизором-аналитиком был проведен контроль качества ФС имипенема моногидрата по показателю «Количественное определение» методом жидкостной хроматографии. 25,0 мг испытуемого образца, содержащего 7,0 % воды, поместили в мерную колбу вместимостью 25,0 мл и довели объем раствора растворителем (*ацетонитрил – буферный раствор pH 6,8 0,7 : 99,3*) до метки. Отношение площадей пиков имипенема для испытуемого раствора и стандартного раствора (концентрация в конечном растворе 1,05 мг/мл), оказалось равным 0,88. Рассчитайте массовую долю имипенема в испытуемом образце в пересчете на сухое вещество. Согласно требованиям ЧФС, содержание имипенема должно составлять не менее 98,0 % и не более 102,0 %. Сделайте заключение о соответствии испытуемого образца требованиям нормативной документации.

Алгоритм выполнения лабораторной работы «Количественное определение цефтриаксона натрия в лиофилизированном порошке для инъекций».

Построение градуировочного графика: готовят серию водных растворов цефтриаксона натрия.

1. Навеску 0,050 г стандартного образца растворяют в 50 мл *воды Р* в мерной колбе вместимостью 100 мл и доводят до метки *водой Р* (концентрация исходного раствора 0,5 мг/мл).

2. Последовательным разбавлением *водой Р* в 10; 2; 2,5; 2 и 5 раз готовят серии растворов цефтриаксона с концентрациями 1–50 мкг/мл (50, 25, 10, 5 и 1 мкг/мл).

3. Производят спектрофотометрическое определение оптических плотностей концентраций (разведений) при 240 нм. Компенсационный раствор — *вода Р*.

4. Вносят данные в Microsoft Excel, строят градуировочный (калибровочный) график и с помощью данного программного обеспечения получают уравнение, описывающее построенный график.

Количественное определение: точную навеску около 0,05 г испытуемого образца цефтриаксона натрия (лиофилизированный порошок для инъекций) растворяют в 50 мл *воды Р* в мерной колбе вместимостью 100 мл и доводят до метки *водой Р*. 1,00 мл полученного раствора переносят в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводят *водой Р* до метки. Измеряют оптическую плотность полученного раствора при длине волны 240 нм (компенсационный раствор — *вода Р*). Используя полученное выше уравнение, производят расчет массовой доли цефтриаксона натрия в испытуемом образце. Удельный показатель поглощения цефтриаксона при 240 нм составляет 611. Потеря в массе при высушивании — 10,0 %.

Содержание: не менее 96,0 % и не более 102,0 % (в пересчете на безводное вещество).

Расчеты и заключение:

ЛИТЕРАТУРА

1. Лекционный и информационный материал.
2. *Фармацевтическая химия* : учеб. / под ред. Т. В. Плетеневой. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2017. – С. 335–340, 348–358.
3. *Фармацевтическая химия* : учеб. / под ред. Г. В. Раменской. – М. : Бином. Лаборатория знаний, 2021. – С. 39–40, 241–270, 283–286.
4. *Государственная фармакопея Республики Беларусь (ГФ РБ II)*. В 2 т. Т. 1 : Общие методы контроля качества лекарственных средств / Министерство здравоохранения Республики Беларусь, Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении ; под общ. ред. А. А. Шерякова. – 2-е изд. – Молодечно : Победа, 2012. – 1217 с.
5. *Государственная фармакопея Республики Беларусь (ГФ РБ II)*. В 2 т. Т. 2 : Контроль качества субстанций для фармацевтического использования и лекарственного растительного сырья / Министерство здравоохранения Республики Беларусь, Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении ; под общ. ред. С. И. Марченко. – 2-е изд. – Молодечно : Победа, 2016. – С. 193–205, 253–258, 483–487, 654–656, 768–771, 1026–1028, 1098–1105, 1108–1116, 1119–1121.
6. *European Pharmacopeia / European Directorate for the quality of medicines and healthcare*. – 10th ed. // Council of Europe, Strasbourg. – 2019. – Suppl. 10.0. – Vol. 1. – P. 1838–1840, 1844–1849, 1950–1957, 2108–2109, 2114–2119, 2120–2122, 2126–2130, 2132–2136, 2138–2139, 2212–2214, 2930–2931, 3203–3204, 3440–3442, 3530–3533, 3567–3568, 3599–3602, 3915–3917.

ТЕМА 51

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ ОСНОВНЫХ ГРУПП АНТИБИОТИКОВ

Цель занятия: ознакомить студентов с характеристикой, классификацией, химическим строением, свойствами, связью структуры и действия, химическими основами механизма действия, контролем качества и представителями антибиотиков; сформировать у студентов навыки проведения контроля качества антибиотиков.

Требования к исходному уровню знаний: повторить химическое строение основных групп антибиотиков и их механизм действия (тетрациклины, аминогликозиды, макролиды и др.), методы контроля качества антибиотиков.

Контрольные вопросы. Характеристика, классификация, химическое строение, свойства, связь структуры и действия, химические основы механизма действия, контроль качества и представители аминогликозидов: стрептомицина сульфат, гентамицина сульфат, тобрамицин, амикацина сульфат, неомицина сульфат, фрамицетина сульфат; макролидов, азалидов: эритромицин и его эфиры (эстолат, этилсукцинат, лактобионат, стеарат), кларитромицин, азитромицин, спирамицин, джозамицина пропионат; линкозамидов: линкомицина гидрохлорид, клиндамицин гидрохлорид и фосфат; тетрациклины: тетрациклин, доксициклина гиклат и антибиотиков других групп: гликопептидов (ванкомицина гидрохлорид), бацитрацин.

Задания для самостоятельной работы студента:

1. Какая структурная модификация гентамицина позволяет расширить спектр его действия? За счет чего это достигается? Приведите пример модифицированного антибиотика.

2. Почему эритромицин не устойчив в кислой среде желудка? Какие существуют способы увеличения его устойчивости? Напишите схемы реакций и примеры модифицированных соединений.

3. Изобразите метаболические превращения тетрациклина в организме. Какие метаболиты усиливают его гепатотоксичность? Какая модификация его структуры способствует повышению устойчивости антибиотика в организме?

4. Провизором-аналитиком был проведен контроль качества глазных капель, содержащих левомицетин ($M = 323,1$ г/моль) и борную кислоту, по показателю «Количественное определение». К 5,00 мл испытуемого образца прибавили 5 мл 10 % раствора натрия гидроксида и 2 мл пергидроля. Колбу накрыли воронкой и прокипятили раствор в течение 15 минут. После охлаждения к раствору добавили необходимое количество кислоты азотной и дифенилкарбазона и оттитровали 0,05000 М раствором ртути (II) нитрата потенциометрически. На титрование израсходовано 0,95 мл титранта. Рассчитайте содержание (мг/мл) левомицетина в испытуемом образце глазных капель с предварительным расчетом титра соответствия.

5. Провизором-аналитиком был проведен контроль качества 30 % раствора для инъекций линкомицина гидрохлорида по показателю «Количественное определение» рефрактометрическим методом. Показатель преломления данного раствора равен 1,3961. Рассчитайте концентрацию (мг/мл) анализируемого раствора для инъекций с учетом того, что входящие в состав вспомогательные вещества не мешают количественному рефрактометрическому определению линкомицина гидрохлорида, а фактор показателя преломления равен 0,002093.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лекционный и информационный материал.
2. *Фармацевтическая химия* : учеб. / под ред. Т. В. Плетеневой. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2017. – С. 341–347, 358–371.
3. *Фармацевтическая химия* : учеб. / под ред. Г. В. Раменской. – М. : Бином. Лаборатория знаний, 2021. – С. 286–300, 373–380, 402–405, 412, 421–423.
4. *Государственная фармакопея Республики Беларусь (ГФ РБ II)*. В 2 т. Т. 1 : Общие методы контроля качества лекарственных средств / Министерство здравоохранения Республики Беларусь, Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении ; под общ. ред. А. А. Шерякова. – 2-е изд. – Молодечно : Победа, 2012. – 1217 с.
5. *Государственная фармакопея Республики Беларусь (ГФ РБ II)*. В 2 т. Т. 2 : Контроль качества субстанций для фармацевтического использования и лекарственного растительного сырья / Министерство здравоохранения Республики Беларусь, Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении ; под общ. ред. С. И. Марченко. – 2-е изд. – Молодечно : Победа, 2016. – С. 161–165, 176–182, 321–323, 401–403, 445–446, 535–537, 539–541, 609–611, 871–873, 916–918, 960–961, 1061, 1064, 1156–1162.
6. *European Pharmacopeia* / European Directorate for the quality of medicines and healthcare. – 10th ed. // Council of Europe, Strasbourg. – 2019. – Suppl. 10.0. – Vol. 1. – P. 1813, 1904–1911, 1913–1917, 2238–2241, 2247–2248, 2472–2476, 2527–2540, 2714–2715, 2742–2744, 3021–3023, 3098–3101, 3340–3342, 3877–3880, 3902–3904, 4000–4001, 4055–4068, 4168–4172.

ТЕМА 52

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ СИНТЕТИЧЕСКИХ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ И ПРОТИВОГЕЛЬМИНТНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Цель занятия: ознакомить студентов с характеристикой, классификацией, химическим строением, свойствами, связью структуры и действия, химическими основами механизма действия, контролем качества и представителями синтетических антибактериальных и противогельминтных лекарственных средств; сформировать у студентов навыки проведения контроля качества синтетических антибактериальных и противогельминтных лекарственных средств.

Требования к исходному уровню знаний: повторить механизмы действия и химическое строение антибактериальных и противоглистных лекарственных средств.

Контрольные вопросы:

1. Характеристика, классификация, химическое строение, свойства, связь структуры и действия, химические основы механизма действия, контроль качества и представители фторхинолонов: ципрофлоксацина гидрохлорид, пефлоксацина мезилат, норфлоксацин, офлоксацин, левофлоксацин, ломефлоксацина гидрохлорид, моксифлоксацина гидрохлорид; производных 8-гидроксихинолина: нитроксолин, хлорхинальдол; оксазолидинонов: линезолид и антисептических лекарственных препаратов местного действия (бензоксония хлорид, грамицидин С, цетилпиридиния хлорид, биклотимол, хлоргексидина диацетат и диглюконат и др.). Новые механизмы действия антибактериальных лекарственных средств.

2. Характеристика, классификация, химическое строение, свойства, связь структуры и действия, химические основы механизма действия, контроль качества и представители противогельминтных лекарственных средств: альбендазол, мебендазол, пиперазина адипинат, пирантела эмбонат, левамизола гидрохлорид.

Задания для самостоятельной работы студента:

1. Почему ципрофлоксацин может использоваться при инфекциях мягких тканей, в отличие от налидиксовой кислоты?

2. Почему фторхинолоны не рекомендуется принимать с антацидами, содержащими магний и алюминий? Напишите схемы реакций.

3. Отметьте кислотные и основные центры в молекуле линезолида.

4. Провизором-аналитиком был проведен контроль качества ФС альбендазола ($M = 265,3$ г/моль) по показателю «Количественное определение». 250,2 мг испытуемого образца растворили в 3 мл *кислоты муравьиной безводной Р*, прибавили 40 мл *кислоты уксусной безводной Р* и оттитровали 0,1000 М раствором *кислоты хлорной* потенциометрически. На титрование израсходовано 9,40 мл титранта. Напишите уравнение протекающей реакции. Рассчитайте массовую долю альбендазола в испытуемом образце (потеря в массе при высушивании составляет 0,20 %) в пересчете на сухое вещество с предварительным расчетом титра соответствия. Согласно требованиям ЧФС, содержание альбендазола должно составлять не менее 98,0 % и не более 102,0 %. Сделайте заключение о соответствии испытуемого образца требованиям нормативной документации.

Алгоритм выполнения лабораторной работы «Количественное определение ципрофлоксацина в таблетках».

На аналитических весах взвешивают и измельчают 1 таблетку. Пробу массой около 0,2 г (точная навеска) порошка растертых таблеток помещают в мерную колбу вместимостью 100,0 мл, прибавляют 70 мл *воды Р* и взбалтывают в течение 15 мин, после чего доводят содержимое колбы *водой Р* до 100,0 мл. Фильтруют через бумажный фильтр «синяя лента», отбрасывая первые 20 мл фильтрата. Фильтрат объемом 5,00 мл разбавляют *водой Р* до 50,0 мл, затем 2,00 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 50,0 мл, прибавляют 5,0 мл 0,1 М раствора *HCl*, доводят *водой Р* до метки и перемешивают.

Измеряют оптическую плотность конечного раствора при длине волны 278 нм в кюветах с толщиной слоя 1,00 см относительно компенсационного раствора: 0,1 М раствор *HCl*.

Массу ципрофлоксацина в таблетке, считая на среднюю массу одной таблетки, рассчитывают по формуле:

$$m = \frac{A \cdot 50,00 \cdot 50,00 \cdot m_{\text{ср}}}{1080 \cdot 2,00 \cdot 5,00 \cdot g},$$

где A — оптическая плотность испытуемого раствора; 1080 — удельный показатель поглощения ципрофлоксацина при длине волны 278 нм; g — масса испытуемой пробы; $m_{\text{ср}}$ — средняя масса одной таблетки.

Масса ципрофлоксацина в одной таблетке должна составлять от 0,225 до 0,275 г в пересчёте на среднюю массу таблетки.

Расчеты и заключение:

ЛИТЕРАТУРА

1. Лекционный и информационный материал.
2. *Фармацевтическая химия* : учеб. / под ред. Т. В. Плетеневой. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2017. – С. 235–244, 249–255, 264.
3. *Фармацевтическая химия* : учеб. / под ред. Г. В. Раменской. – М. : Бином. Лаборатория знаний, 2021. – С. 43–44, 425–427, 430, 445, 464–467, 495–500.
4. *Государственная фармакопея Республики Беларусь (ГФ РБ II)*. В 2 т. Т. 1 : Общие методы контроля качества лекарственных средств / Министерство здравоохранения Республики Беларусь, Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении ; под общ. ред. А. А. Шерякова. – 2-е изд. – Молодечно : Победа, 2012. – 1217 с.
5. *Государственная фармакопея Республики Беларусь (ГФ РБ II)*. В 2 т. Т. 2 : Контроль качества субстанций для фармацевтического использования и лекарственного растительного сырья / Министерство здравоохранения Республики Беларусь, Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении ; под общ. ред. С. И. Марченко. – 2-е изд. – Молодечно : Победа, 2016. – С. 167–168, 642–644, 679–682, 687–689, 757–759, 761–763, 785–787, 812–816, 926–931, 993–996, 1050–1051, 1132–1136.
6. *European Pharmacopeia / European Directorate for the quality of medicines and healthcare*. – 10th ed. // Council of Europe, Strasbourg. – 2019. – Suppl. 10.0. – Vol. 1. – P. 1773–1774, 2161–2163, 2174–2178, 2223–2225, 2785–2787, 3074–3075, 3085–3086, 3180–3181, 3303–3308, 3388–3390, 3408–3410, 3493–3494, 3570–3572.

ТЕМА 53

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ ПРОТИВОВИРУСНЫХ И ПРОТИВОГРИБКОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Цель занятия: ознакомить студентов с характеристикой, классификацией, химическим строением, свойствами, связью структуры и действия, химическими основами механизма действия, контролем качества и представителями противовирусных и противогрибковых лекарственных средств; сформировать у студентов навыки проведения контроля качества противовирусных и противогрибковых лекарственных средств.

Требования к исходному уровню знаний: повторить классификацию и жизненный цикл вирусов; строение клеточной стенки грибов, механизмы противовирусного и противогрибкового действия лекарственных препаратов.

Контрольные вопросы:

1. Характеристика, классификация, химическое строение, свойства, связь структуры и действия, химические основы механизма действия, контроль качества и представители противовирусных лекарственных средств: противогерпетические средства — производные гуанина (ацикловир, ганцикловир, пенцикловир и их пролекарства), бутаминофен, инозина пранобекс, антиретровирусные средства — зидовудин, ламивудин, тенофовира дисопроксил фумарат, невирапин, ритонавир, саквинавира мезилат, противогриппозные лекарственные средства — осельтамивира фосфат, римантадина гидрохлорид, умифеновира гидрохлорид и противовирусные лекарственные средства расширенного спектра действия — рибавирин.

2. Характеристика, классификация, химическое строение, свойства, связь структуры и действия, химические основы механизма действия, контроль качества и представители противогрибковых лекарственных средств: клотримазол, миконазола нитрат, бутоконазола нитрат, сертоконазола нитрат, изоконазола нитрат, бифоназол, кетоконазол, флуконазол, вориконазол, итраконазол, тербинафина гидрохлорид, аморолфин, циклопирокс, микафунгин натрия, гризеофульвин, полиеновые антибиотики.

Задания для самостоятельной работы студента:

1. В чем терапевтическое преимущество ганцикловира и пенцикловира по сравнению с ацикловиром?

2. Какой механизм противовирусного действия бутаминофена?

3. В чем основные недостатки использования ингибиторов обратной транскриптазы первого поколения?

4. В чем состоят структурные различия занамивира и осельтамивира? Структурное сходство с каким природным соединением они имеют?

5. Объясните, почему азолы являются мощными ингибиторами изоформ цитохрома P450 человека?

6. Провизором-аналитиком был проведен контроль качества ФС кетоконазола ($M = 531,4$ г/моль) по показателю «Количественное определение». 202,5 мг испытуемого образца растворили в 70 мл смеси кислоты уксусной безводной и метилэтилкетона (1 : 7, об/об) и оттитровали 0,1 М раствором кислоты хлорной ($k = 0,9919$). В результате анализа установлено, что массовая доля кетоконазола в испытуемом образце составляет 99,1 % в пересчете на сухое вещество (потеря в массе при высушивании равна 0,35 %). Напишите уравнение протекающей реакции. Какой объем титранта израсходован провизором на титрование?

ЛИТЕРАТУРА

1. Лекционный и информационный материал.
2. *Фармацевтическая химия* : учеб. / под ред. Т. В. Плетеневой. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2017. – С. 287–289, 299–302.
3. *Фармацевтическая химия* : учеб. / под ред. Г. В. Раменской. – М. : Бином. Лаборатория знаний, 2021. – С. 522–526, 530–538.
4. *Государственная фармакопея Республики Беларусь (ГФ РБ II)*. В 2 т. Т. 1 : Общие методы контроля качества лекарственных средств / Министерство здравоохранения Республики Беларусь, Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении ; под общ. ред. А. А. Шерякова. – 2-е изд. – Молодечно : Победа, 2012. – 1217 с.
5. *Государственная фармакопея Республики Беларусь (ГФ РБ II)*. В 2 т. Т. 2 : Контроль качества субстанций для фармацевтического использования и лекарственного растительного сырья / Министерство здравоохранения Республики Беларусь, Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении ; под общ. ред. С. И. Марченко. – 2-е изд. – Молодечно : Победа, 2016. – С. 205–208, 238–241, 521–523, 548–550, 685–687, 755–757, 783–785, 858–860, 951–952, 1035–1037.
6. *European Pharmacopeia / European Directorate for the quality of medicines and healthcare*. – 10th ed. // Council of Europe, Strasbourg. – 2019. – Suppl. 10.0. – Vol. 1. – P. 1836–1838, 1977–1979, 2208–2210, 2273–2275, 2649–2650, 2735–2737, 2788–2789, 2993–2994, 3013–3015, 3033–3035, 3060–3063, 3074–3075, 3266–3267, 3346–3347, 3401–3405, 3437–3439, 3673–3674, 3717–3720, 3732–3736, 3978–3979, 4236–4238.

ТЕМА 54
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫХ
И ПРОТИВОМАЛЯРИЙНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Цель занятия: ознакомить студентов с характеристикой, классификацией, химическим строением, свойствами, связью структуры и действия, химическими основами механизма действия, контролем качества и представителями противотуберкулезных и противомалярийных лекарственных средств; сформировать у студентов навыки проведения контроля качества противотуберкулезных и противомалярийных лекарственных средств.

Требования к исходному уровню знаний: повторить строение хинолиновых алкалоидов, механизмы действия противотуберкулезных и противомалярийных лекарственных средств, жизненный цикл малярийного плазмодия, строение клеточной стенки микобактерий.

Контрольные вопросы:

1. Характеристика, классификация, химическое строение, свойства, связь структуры и действия, химические основы механизма действия, контроль качества и представители противотуберкулезных лекарственных средств: изониазид, протионамид, пиразинамид, этамбутола гидрохлорид, рифампицин, натрия аминосалицилат дигидрат, бедаквилина фумарат, претоманид. Комбинации противотуберкулезных лекарственных средств. Новые мишени действия противотуберкулезных лекарственных средств.

2. Характеристика, классификация, химическое строение, свойства, связь структуры и действия, химические основы механизма действия, контроль качества и представители противомалярийных лекарственных средств: соли хинина, хлорохина фосфат и сульфат, гидроксихлорохина сульфат, мефлохина гидрохлорид, примахина дифосфат, пириметамин, прогуанила гидрохлорид, артемизинин и его производные. Комбинации противомалярийных лекарственных средств.

Задания для самостоятельной работы студента:

1. Какой механизм действия изониазида? Какие известны его пролекарства и в чем их особенности?

2. Какие продукты образуются при гидролитическом расщеплении протионамида в щелочной среде? Напишите уравнение реакции.

3. Какие известны модификации природных рифамицинов, которые используются в качестве лекарственных средств?

4. В чем особенности и различия солей хинина, используемых в медицине?

5. Провизором-аналитиком был проведен контроль качества ФС изониазида ($M = 137,1$ г/моль) по показателю «Количественное определение». 102,0 мг (в пересчете на сухое вещество) испытуемого образца поместили в коническую колбу вместимостью 500 мл с притертой пробкой и растворили в 100 мл *воды*. К раствору прибавили 2 г *натрия гидрокарбоната*, 50,0 мл 0,05 М *раствора иода* и оставили на 30 минут при 40 °С в темном месте. После этого колбу поместили на 10 минут в баню со льдом, затем прибавили 20 мл *кислоты хлороводородной* и оттитровали 0,1000 М *раствором натрия тиосульфата*. Параллельно провели контрольный опыт. На титрование с испытуемым образцом израсходовано 20,0 мл титранта, в контрольном опыте — 49,5 мл. Напишите уравнения протекающих реакций. Рассчитайте массовую долю изониазида в испытуемом образце в пересчете на сухое вещество с предварительным расчетом титра соответствия.

6. Провизором-аналитиком был проведен контроль качества ФС хинина сульфата (M безводного вещества = 747,0 г/моль) по показателю «Количественное определение». 300,0 мг испытуемого образца растворили в смеси, состоящей из 10 мл *хлороформа Р* и 20 мл *уксусного ангидрида Р*, и оттитровали 0,1 *М* раствором кислоты хлорной потенциометрически. На титрование раствора израсходовано 11,5 мл титранта. Напишите уравнение протекающей реакции. Рассчитайте массовую долю хинина сульфата в испытуемом образце (потеря в массе при высушивании составляет 4,00 %) в расчете на безводное вещество. Согласно требованиям ЧФС, содержание хинина сульфата должно составлять не менее 99,0 % и не более 101,0 %. Сделайте заключение о соответствии испытуемого образца требованиям нормативной документации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лекционный и информационный материал.
2. *Фармацевтическая химия* : учеб. / под ред. Т. В. Плетеневой. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2017. – С. 269–270, 274–278, 309–314.
3. *Фармацевтическая химия* : учеб. / под ред. Г. В. Раменской. – М. : Бином. Лаборатория знаний, 2021. – С. 473–474, 476–482, 491–495, 497–498.
4. *Государственная фармакопея Республики Беларусь (ГФ РБ II)*. В 2 т. Т. 1 : Общие методы контроля качества лекарственных средств / Министерство здравоохранения Республики Беларусь, Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении ; под общ. ред. А. А. Шерякова. – 2-е изд. – Молодечно : Победа, 2012. – 1217 с.
5. *Государственная фармакопея Республики Беларусь (ГФ РБ II)*. В 2 т. Т. 2 : Контроль качества субстанций для фармацевтического использования и лекарственного растительного сырья / Министерство здравоохранения Республики Беларусь, Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении ; под общ. ред. С. И. Марченко. – 2-е изд. – Молодечно : Победа, 2016. – С. 436–437, 706–708, 869–871, 1057–1060.
6. *European Pharmacopeia* / European Directorate for the quality of medicines and healthcare. – 10th ed. // Council of Europe, Strasbourg. – 2019. – Suppl. 10.0. – Vol. 1. – P. 2184–2187, 2571–2573, 2896–2898, 3000–3001, 3187–3189, 3637–3639, 3646–3647, 3674–3675, 3724–3725, 3801–3802.

ТЕМА 55
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ,
ПРОТИВОПОДАГРИЧЕСКИХ И ИММУНОСУПРЕССИВНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ
СРЕДСТВ

Цель занятия: ознакомить студентов с характеристикой, классификацией, химическим строением, свойствами, связью структуры и действия, химическими основами механизма действия, контролем качества и представителями противоопухолевых, противовоспалительных и иммуносупрессивных лекарственных средств; сформировать у студентов навыки проведения контроля качества противоопухолевых, противовоспалительных и иммуносупрессивных лекарственных средств.

Требования к исходному уровню знаний: повторить стадии развития и виды опухолей, механизмы противоопухолевого действия, строение природных противоопухолевых лекарственных препаратов.

Контрольные вопросы:

1. Характеристика, классификация, химическое строение, свойства, связь структуры и действия, химические основы механизма действия, контроль качества и представители противоопухолевых лекарственных средств. Алкилирующие противоопухолевые лекарственные средства: мелфалан, циклофосфамид, темозоломид, бендамустин, комплексные соединения платины (цисплатин, карбоплатин, оксалиплатин). Антиметаболиты: фторурацил и его пролекарства (тегафур, капецитабин гидрохлорид), метотрексат, флударабин фосфат, меркаптопурин. Лекарственные средства, полученные при модификации структуры меркаптопурина. Ингибиторы протеинкиназы: иматиниба мезилат, нилотиниба гидрохлорид моногидрат, сунитиниба малеат и др. Природные соединения и их производные, противоопухолевые антибиотики: таксаны (паклитаксел, доцетаксел тригидрат), винбластин сульфат, иринотекан гидрохлорид тригидрат, этопозид, доксорубин гидрохлорид, эпирубин гидрохлорид, блеомицин сульфат. Антагонисты гормонов: флутамид, ципротерона ацетат, тамоксифен цитрат, фулвестрант, анастрозол, летрозол, финастерид, дутастерид. Прочие противоопухолевые препараты: бортезомиб, брентуксимаб ведотин. Новые мишени действия противоопухолевых лекарственных средств.

2. Характеристика, классификация, химическое строение, свойства, связь структуры и действия, химические основы механизма действия, контроль качества и представители противовоспалительных лекарственных средств: аллопуринол, фебуксостат и иммуносупрессантов: азатиоприн, циклоспорин, микофенолат мофетил.

Задания для самостоятельной работы студента:

1. Какие структурные особенности молекулы мелфалана позволяют увеличить его устойчивость и проникающую способность внутрь клеток?

2. Почему лигандный обмен цисплатина происходит преимущественно внутри клеток?

3. Каким образом замена атома водорода на фтор в молекуле урацила определяет действие фторурацила как антиметаболита?

4. Каким метаболическим превращениям в организме подвергается меркаптопурин? Какие из его метаболитов обладают противоопухолевой активностью?

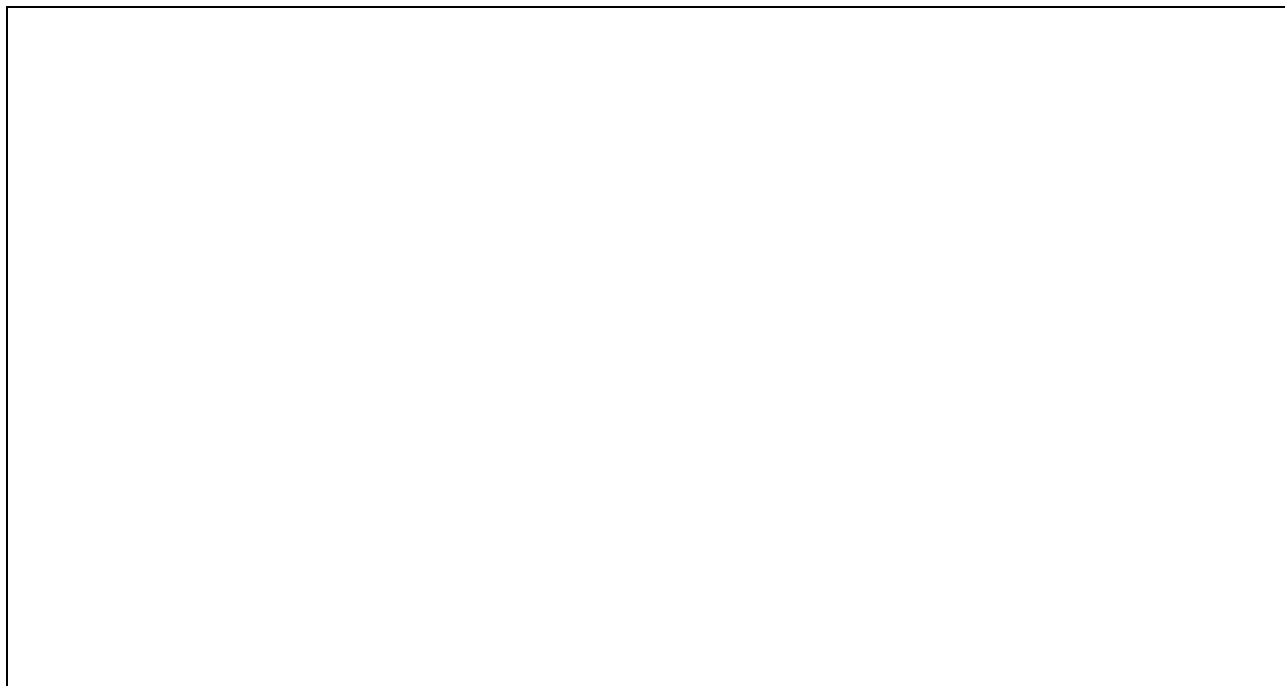
5. Соотнесите природные противоопухолевые средства с их химическими классами (дитерпеноиды, алкалоиды, лигнаны, производные антрацена).

6. Перечислите возможные механизмы цитотоксического действия доксорубина. С каким из них может быть связана его кардиотоксичность?

7. За счет чего аллопуринол усиливает цитотоксичность меркаптопурина?

8. Объясните преимущество комбинации фторурацила и метотрексата.

9. Провизором-аналитиком был проведен контроль качества ФС фебуксостата по показателю «Количественное определение». 250,2 мг испытуемого образца растворили в 50 мл этанола и оттитровали 0,1 М раствором натрия гидроксида ($k = 0,9687$) потенциометрически. Параллельно провели контрольный опыт. На титрование с испытуемым образцом израсходовано 8,10 мл титранта, в контрольном опыте — 0,10 мл. Рассчитайте массовую долю фебуксостата в испытуемом образце (потеря в массе при высушивании составляет 0,30 %) в пересчете на сухое вещество с учетом того, что 1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида соответствует 31,64 мг фебуксостата. Согласно требованиям ЧФС, содержание фебуксостата должно составлять не менее 98,5 % и не более 101,5 %. Сделайте заключение о соответствии испытуемого образца требованиям нормативной документации.



ЛИТЕРАТУРА

1. Лекционный и информационный материал.
2. *Фармацевтическая химия* : учеб. / под ред. Т. В. Плетеневой. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2017. – С. 134–135, 213, 286–287, 298–299, 324.
3. *Фармацевтическая химия* : учеб. / под ред. Г. В. Раменской. – М. : Бином. Лаборатория знаний, 2021. – С. 47–48, 180, 193, 522–526, 530–538.
4. *Государственная фармакопея Республики Беларусь (ГФ РБ II)*. В 2 т. Т. 1 : Общие методы контроля качества лекарственных средств / Министерство здравоохранения Республики Беларусь, Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении ; под общ. ред. А. А. Шерякова. – 2-е изд. – Молодечно : Победа, 2012. – 1217 с.
5. *Государственная фармакопея Республики Беларусь (ГФ РБ II)*. В 2 т. Т. 2 : Контроль качества субстанций для фармацевтического использования и лекарственного растительного сырья / Министерство здравоохранения Республики Беларусь, Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении ; под общ. ред. С. И. Марченко. – 2-е изд. – Молодечно : Победа, 2016. – С. 208–210, 404–405, 408–413, 417–419, 514–516, 656, 676–679, 765–768, 787–791, 1032–1035, 1040–1041, 1048–1050, 1122–1126, 1137–1139.
6. *European Pharmacopeia* / European Directorate for the quality of medicines and healthcare. – 10th ed. // Council of Europe, Strasbourg. – 2019. – Suppl. 10.0. – Vol. 1. – P. 1784–1786, 1852–1853, 1901–1902, 1989–1990, 2072–2075, 2089–2090, 2231–2232, 2326–2327, 2453–2455, 2471–2472, 2483–2485, 2596–2597, 2636–2637, 2652–2654, 2669–2670, 2682–2683, 2716–2718, 2926–2929, 2991–2994, 3070–3071, 3194–3196, 3201–3203, 3225–3231, 3365–3367, 3312–3314, 3442–3445, 3469–3474, 3961–3964, 4181–4182.

ТЕМА 56
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ КОНТРАСТНЫХ,
РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, СОРБЕНТОВ

Цель занятия: ознакомить студентов с характеристикой, классификацией, химическим строением, свойствами, связью структуры и действия, химическими основами механизма действия, контролем качества и представителями контрастных и радиофармацевтических лекарственных средств, сорбентов; сформировать у студентов навыки проведения контроля качества контрастных и радиофармацевтических лекарственных средств, сорбентов.

Требования к исходному уровню знаний: повторить понятие о радиоактивном распаде, общие принципы диагностики с использованием лекарственных препаратов.

Контрольные вопросы:

1. Характеристика, классификация, химическое строение, свойства, связь структуры и действия, химические основы механизма действия, контроль качества и представители контрастных лекарственных средств. Йодсодержащие рентгеноконтрастные лекарственные средства: амидотризоевая кислота и ее соли, йогексол. Магнитно-резонансные контрастные лекарственные средства: гадопентетат димеглюмина, гадодиамид гидрат. Контрастные лекарственные средства для ультразвукового исследования: галактоза.

2. Характеристика, классификация, химическое строение, свойства, связь структуры и действия, химические основы механизма действия, контроль качества и представители радиофармацевтических лекарственных средств. Диагностические радиофармацевтические лекарственные средства (соединения ^{99m}Tc и др.). Терапевтические радиофармацевтические лекарственные средства (соединения ^{89}Sr , ^{131}I , ^{32}P и др.).

3. Сорбенты как лекарственные препараты. Химическая природа угольных (уголь активированный) и неугольных (диосмектит и др.) сорбентов. Определение сорбционных характеристик.

Задания для самостоятельной работы студента:

1. Объясните, чем обусловлено рентгеноконтрастное действие йодсодержащих соединений? Какие еще лекарственные средства применяются с этой целью?

2. В чем заключается механизм действия препаратов ^{131}I ? В каких случаях они применяются?

3. Перечислите недостатки активированного угля как энтеросорбента.

4. Провизором-аналитиком был проведен контроль качества ФС гадодиамида гидрата по показателю «Испытания». При определении свободного гадолиния (III) 1000,0 мг испытуемого образца поместили в коническую колбу вместимостью 125 мл, прибавили 25 мл буферного раствора, 0,1 мл раствора индикатора (*арсеназо III*) и перемешали до растворения. Зеленовато-голубой цвет индикатора свидетельствовал о присутствии свободного гадолиния (III). Оттитровали полученный раствор *0,2 мМ раствором натрия эдетата* до фиолетово-розового окрашивания. На титрование израсходовано 0,92 мл титранта. Напишите уравнение протекающей реакции. Рассчитайте содержание свободного гадолиния в испытуемом образце (суммарное содержание воды и остаточных органических растворителей составляет 6,10 %) в пересчете на безводное и свободное от остаточных органических растворителей вещество с учетом того, что 1,0 мл *0,2 мМ раствора натрия эдетата* соответствует 31,45 мкг свободного гадолиния. Согласно требованиям ЧФС, содержание свободного гадолиния должно составлять не более 0,005 %. Сделайте заключение о соответствии испытуемого образца требованиям нормативной документации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лекционный и информационный материал.
2. *Фармацевтическая химия* : учеб. / под ред. Т. В. Плетеневой. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2017. – С. 55, 62–63, 136–144, 183.
3. *Фармацевтическая химия* : учеб. / под ред. Г. В. Раменской. – М. : Бином. Лаборатория знаний, 2021. – С. 152, 157–158, 180–181, 194, 219–222.
4. *Государственная фармакопея Республики Беларусь (ГФ РБ II)*. В 2 т. Т. 1 : Общие методы контроля качества лекарственных средств / Министерство здравоохранения Республики Беларусь, Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении ; под общ. ред. А. А. Шерякова. – 2-е изд. – Молодечно : Победа, 2012. – 1217 с.
5. *Государственная фармакопея Республики Беларусь (ГФ РБ II)*. В 2 т. Т. 2 : Контроль качества субстанций для фармацевтического использования и лекарственного растительного сырья / Министерство здравоохранения Республики Беларусь, Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении ; под общ. ред. С. И. Марченко. – 2-е изд. – Молодечно : Победа, 2016. – С. 314–315.
6. *European Pharmacopeia / European Directorate for the quality of medicines and healthcare*. – 10th ed. // Council of Europe, Strasbourg. – 2019. – Suppl. 10.0. – Vol. 1. – P. 1812–1821, 2974–2978, 2728–2731, 1237–1259, 1242–1244.

ПЕРЕЧЕНЬ ВОПРОСОВ ДЛЯ ПОДГОТОВКИ К ЗАЧЕТУ (VII СЕМЕСТР)

1. Основные разделы фармацевтической химии, области исследования и связь с другими науками. Классификация и номенклатура лекарственных средств.
2. Система контроля качества лекарственных средств в Республике Беларусь. Проблема фальсификации лекарственных средств. Нормативная документация, регламентирующая качество фармацевтических субстанций и лекарственных средств.
3. Государственная фармакопея Республики Беларусь (ГФ РБ), фармакопейные статьи. Региональные и национальные фармакопеи, Международная фармакопея Всемирной организации здравоохранения.
4. Факторы окружающей среды (физические, химические, микробиологические), влияющие на стабильность лекарственных средств. Типы химических реакций, приводящих к изменению структуры и свойств лекарственных веществ: окисление, гидролиз, полимеризация, изомеризация и др.
5. Кинетические закономерности разрушения лекарственных веществ. Способы повышения стабильности лекарственных средств.
6. Долгосрочные, ускоренные и стрессовые испытания стабильности лекарственных средств. Прогнозирование сроков годности лекарственных средств на основании метода «ускоренного старения». Требования к контейнерам для хранения и условиям хранения отдельных групп лекарственных средств.
7. Фармацевтический анализ как составная часть фармацевтической химии и раздел прикладной аналитической химии. Особенности фармацевтического анализа. Виды фармацевтического анализа. Основные принципы фармакопейного анализа. Унификация и стандартизация однотипных испытаний.
8. Валидация аналитических методик, используемых в фармацевтическом анализе.
9. Свойства фармацевтических субстанций: агрегатное состояние, внешний вид, окраска, гигроскопичность, кристалличность, полиморфизм, растворимость, кислотно-основные свойства.
10. Общая фармакопейная статья ГФ РБ «Реакции подлинности (идентификации) на ионы и функциональные группы».
11. Применение спектрометрических методов для идентификации фармацевтических субстанций и лекарственных средств. Критерии идентификации. Примеры применения в фармакопейном анализе.
12. Применение хроматографических методов для идентификации фармацевтических субстанций и лекарственных средств: тонкослойная хроматография, жидкостная хроматография (ВЭЖХ), газовая хроматография. Критерии идентификации. Примеры применения в фармакопейном анализе.
13. Температура плавления. Способы определения. Применение в фармакопейном анализе.
14. Температура каплепадения и температура затвердевания. Методика определения. Применение в фармакопейном анализе.
15. Температурные пределы перегонки и температура кипения. Методика определения. Применение в фармакопейном анализе.
16. Плотность жидкостей. Виды плотности: плотность (ρ), относительная плотность (d). Определение плотности жидкостей с помощью ареометра, пикнометра. Особенности определения плотности твёрдых жиров и воска. Применение плотности в фармакопейном анализе.
17. Вязкость жидкостей. Виды вязкости: динамическая, кинематическая, относительная, удельная, приведенная, характеристическая, структурная. Определение вязкости методами капиллярной и ротационной вискозиметрии, а также с помощью вискозиметра с падающим шариком. Применение вязкости в фармакопейном анализе.

18. Оптическое вращение. Угол оптического вращения и удельное оптическое вращение. Факторы, влияющие на величину оптического вращения. Методика измерения оптического вращения и расчёт удельного оптического вращения. Применение в фармакопейном анализе.
19. Показатель преломления (индекс рефракции). Абсолютный и относительный показатель преломления. Факторы, влияющие на величину показателя преломления. Принцип измерения показателя преломления. Применение в фармакопейном анализе.
20. Определение прозрачности и степени мутности жидкостей. Применение в фармакопейном анализе.
21. Определение степени окрашивания жидкостей. Применение в фармакопейном анализе.
22. Потенциометрическое определение pH. Применение в фармакопейном анализе.
23. Определение летучих веществ и воды. Методы определения воды: метод отгонки, полумикрометод, микроопределение. Определение потери в массе при высушивании. Применение в фармакопейном анализе.
24. Определение общей и сульфатной золы. Применение в фармакопейном анализе.
25. Понятие примеси в фармацевтических субстанциях. Виды примесей: идентифицируемая примесь, неидентифицируемая примесь, специфицированная примесь, неспецифицированная примесь, потенциальная примесь, сопутствующие примеси. Классификация примесей в зависимости от химической природы. Классификация примесей в зависимости от токсичности.
26. Общая характеристика фармакопейных методов определения примесей. Общие и частные методы определения примесей. Эталонный и безэталонный способы определения примесей.
27. Общая фармакопейная статья ГФ РБ «Испытания на предельное содержание примесей».
28. Определение остаточных органических растворителей в фармацевтических субстанциях, вспомогательных веществах и лекарственных средствах.
29. Определение микробиологической чистоты фармацевтических субстанций.
30. Применение методов кислотно-основного титрования для количественного анализа фармацевтических субстанций.
31. Применение методов окислительно-восстановительного титрования для количественного анализа фармацевтических субстанций.
32. Применение комплексонометрического и осадительного титрования для количественного анализа фармацевтических субстанций.
33. Применение спектрометрических методов для количественного анализа фармацевтических субстанций.
34. Применение хроматографических методов для количественного анализа фармацевтических субстанций.
35. Особенности фармакопейного контроля качества лекарственных средств промышленного производства. Разделы, включаемые в фармакопейные статьи для различных лекарственных форм.
36. Особенности контроля качества лекарственных средств аптечного изготовления. Нормативные правовые акты, регламентирующие контроль качества лекарственных средств аптечного изготовления.

ПЕРЕЧЕНЬ ВОПРОСОВ ДЛЯ ПОДГОТОВКИ К ЭКЗАМЕНУ (VIII СЕМЕСТР)

1. Основные разделы фармацевтической химии, области исследования и связь с другими науками. Классификация и номенклатура лекарственных средств.
2. Система контроля качества лекарственных средств в Республике Беларусь. Проблема фальсификации лекарственных средств. Нормативная документация, регламентирующая качество фармацевтических субстанций и лекарственных средств.
3. Государственная фармакопея Республики Беларусь (ГФ РБ), фармакопейные статьи. Региональные и национальные фармакопеи, Международная фармакопея Всемирной организации здравоохранения.
4. Факторы окружающей среды (физические, химические, микробиологические), влияющие на стабильность лекарственных средств. Типы химических реакций, приводящих к изменению структуры и свойств лекарственных веществ: окисление, гидролиз, полимеризация, изомеризация и др.
5. Кинетические закономерности разрушения лекарственных веществ. Способы повышения стабильности лекарственных средств.
6. Долгосрочные, ускоренные и стрессовые испытания стабильности лекарственных средств. Прогнозирование сроков годности лекарственных средств на основании метода «ускоренного старения». Требования к контейнерам для хранения и условиям хранения отдельных групп лекарственных средств.
7. Фармацевтический анализ как составная часть фармацевтической химии и раздел прикладной аналитической химии. Особенности фармацевтического анализа. Виды фармацевтического анализа. Основные принципы фармакопейного анализа. Унификация и стандартизация однотипных испытаний.
8. Валидация аналитических методик, используемых в фармацевтическом анализе.
9. Свойства фармацевтических субстанций: агрегатное состояние, внешний вид, окраска, гигроскопичность, кристалличность, полиморфизм, растворимость, кислотно-основные свойства.
10. Общая фармакопейная статья ГФ РБ «Реакции подлинности (идентификации) на ионы и функциональные группы».
11. Применение спектрометрических методов для идентификации фармацевтических субстанций и лекарственных средств. Критерии идентификации. Примеры применения в фармакопейном анализе.
12. Применение хроматографических методов для идентификации фармацевтических субстанций и лекарственных средств: тонкослойная хроматография, жидкостная хроматография (ВЭЖХ), газовая хроматография. Критерии идентификации. Примеры применения в фармакопейном анализе.
13. Температура плавления. Способы определения. Применение в фармакопейном анализе.
14. Температура каплепадения и температура затвердевания. Методика определения. Применение в фармакопейном анализе.
15. Температурные пределы перегонки и температура кипения. Методика определения. Применение в фармакопейном анализе.
16. Плотность жидкостей. Виды плотности: плотность (ρ), относительная плотность (d). Определение плотности жидкостей с помощью ареометра, пикнометра. Особенности определения плотности твёрдых жиров и воска. Применение плотности в фармакопейном анализе.
17. Вязкость жидкостей. Виды вязкости: динамическая, кинематическая, относительная, удельная, приведенная, характеристическая, структурная. Определение вязкости методами капиллярной и ротационной вискозиметрии, а также с помощью вискозиметра с падающим шариком. Применение вязкости в фармакопейном анализе.

18. Оптическое вращение. Угол оптического вращения и удельное оптическое вращение. Факторы, влияющие на величину оптического вращения. Методика измерения оптического вращения и расчёт удельного оптического вращения. Применение в фармакопейном анализе.
19. Показатель преломления (индекс рефракции). Абсолютный и относительный показатель преломления. Факторы, влияющие на величину показателя преломления. Принцип измерения показателя преломления. Применение в фармакопейном анализе.
20. Определение прозрачности и степени мутности жидкостей. Применение в фармакопейном анализе.
21. Определение степени окрашивания жидкостей. Применение в фармакопейном анализе.
22. Потенциометрическое определение pH. Применение в фармакопейном анализе.
23. Определение летучих веществ и воды. Методы определения воды: метод отгонки, полумикрометод, микроопределение. Определение потери в массе при высушивании. Применение в фармакопейном анализе.
24. Определение общей и сульфатной золы. Применение в фармакопейном анализе.
25. Понятие примеси в фармацевтических субстанциях. Виды примесей: идентифицируемая примесь, неидентифицируемая примесь, специфицированная примесь, неспецифицированная примесь, потенциальная примесь, сопутствующие примеси. Классификация примесей в зависимости от химической природы. Классификация примесей в зависимости от токсичности.
26. Общая характеристика фармакопейных методов определения примесей. Общие и частные методы определения примесей. Эталонный и безэталонный способы определения примесей.
27. Общая фармакопейная статья ГФ РБ «Испытания на предельное содержание примесей».
28. Определение остаточных органических растворителей в фармацевтических субстанциях, вспомогательных веществах и лекарственных средствах.
29. Определение микробиологической чистоты фармацевтических субстанций.
30. Применение методов кислотно-основного титрования для количественного анализа фармацевтических субстанций.
31. Применение методов окислительно-восстановительного титрования для количественного анализа фармацевтических субстанций.
32. Применение комплексонометрического и осадительного титрования для количественного анализа фармацевтических субстанций.
33. Применение спектрометрических методов для количественного анализа фармацевтических субстанций.
34. Применение хроматографических методов для количественного анализа фармацевтических субстанций.
35. Особенности фармакопейного контроля качества лекарственных средств промышленного производства. Разделы, включаемые в фармакопейные статьи для различных лекарственных форм.
36. Особенности контроля качества лекарственных средств аптечного изготовления. Нормативные правовые акты, регламентирующие контроль качества лекарственных средств аптечного изготовления.
37. Виды воды в Государственной фармакопее Республики Беларусь. Производство, свойства, испытания, хранение.
38. Способы получения, свойства, контроль качества и условия хранения фармацевтических субстанций, содержащих соединения магния.
39. Способы получения, свойства, контроль качества и условия хранения фармацевтических субстанций, содержащих соединения кальция.

40. Способы получения, свойства, контроль качества и условия хранения фармацевтических субстанций, содержащих соединения бария, натрия и калия.
41. Способы получения, свойства, контроль качества и условия хранения натрия гидрокарбоната, борной кислоты и натрия тетрабората.
42. Способы получения, свойства, контроль качества и условия хранения фармацевтических субстанций, содержащих неорганические соединения хлора.
43. Способы получения, свойства, контроль качества и условия хранения фармацевтических субстанций, содержащих неорганические соединения брома.
44. Способы получения, свойства, контроль качества и условия хранения фармацевтических субстанций, содержащих неорганические соединения йода.
45. Способы получения, свойства, контроль качества и условия хранения серы для наружного применения, натрия тиосульфата и растворов водорода пероксида.
46. Способы получения, свойства, контроль качества и условия хранения фармацевтических субстанций, содержащих соединения алюминия и висмута.
47. Способы получения, свойства, контроль качества и условия хранения фармацевтических субстанций, содержащих соединения цинка, меди и марганца.
48. Способы получения, свойства, контроль качества и условия хранения фармацевтических субстанций, содержащих соединения железа и серебра.
49. Способы получения, свойства, контроль качества и условия хранения фармацевтических субстанций, содержащих углеводороды, спирты и простые эфиры.
50. Способы получения, свойства, контроль качества и условия хранения фармацевтических субстанций, содержащих сульфоксиды, альдегиды и карбоновые кислоты.
51. Способы получения, свойства, контроль качества и условия хранения фармацевтических субстанций, содержащих углеводы.
52. Способы получения, свойства, контроль качества и условия хранения фармацевтических субстанций, содержащих монотерпеноиды.
53. Способы получения, свойства, контроль качества и условия хранения фармацевтических субстанций, содержащих аминокислоты.
54. Способы получения, свойства, контроль качества и условия хранения фармацевтических субстанций, содержащих фенолы.
55. Способы получения, свойства, контроль качества и условия хранения фармацевтических субстанций, содержащих ароматические кислоты и фенилалкиламины.
56. Способы получения, свойства, контроль качества и условия хранения фармацевтических субстанций, содержащих производные сульфаниловой кислоты.
57. Способы получения, свойства, контроль качества и условия хранения фармацевтических субстанций, содержащих производные нитрофурана.
58. Способы получения, свойства, контроль качества и условия хранения фармацевтических субстанций, содержащих производные нитроимидазола.
59. Способы получения, свойства, контроль качества и условия хранения фармацевтических субстанций, содержащих производные фурана.
60. Способы получения, свойства, контроль качества и условия хранения фармацевтических субстанций, содержащих производные бензопирана.
61. Способы получения, свойства, контроль качества и условия хранения фармацевтических субстанций, содержащих производные пиразола и бензимидазола.
62. Способы получения, свойства, контроль качества и условия хранения фармацевтических субстанций, содержащих производные пиридина.
63. Способы получения, свойства, контроль качества и условия хранения фармацевтических субстанций, содержащих производные изохинолина.
64. Способы получения, свойства, контроль качества и условия хранения фармацевтических субстанций, содержащих производные пурина.

65. Способы получения, свойства, контроль качества и условия хранения фармацевтических субстанций, содержащих производные птеридина.
66. Способы получения, свойства, контроль качества и условия хранения фармацевтических субстанций, содержащих производные изоаллоксазина.
67. Способы получения, свойства, контроль качества и условия хранения витаминов, производных терпеноидов.
68. Способы получения, свойства, контроль качества и условия хранения витаминов, производных циклогексанолэтиленгидриндана.
69. Способы получения, свойства, контроль качества и условия хранения витаминов, производных нафтохинона.
70. Способы получения, свойства, контроль качества и условия хранения витаминов, производных хромана.
71. Способы получения, свойства, контроль качества и условия хранения сложноэфирных местных анестетиков.
72. Способы получения, свойства, контроль качества и условия хранения амидных местных анестетиков.

ПЕРЕЧЕНЬ ВОПРОСОВ ДЛЯ ПОДГОТОВКИ К ЗАЧЕТУ (IX СЕМЕСТР)

1. Понятие оригинального лекарственного средства. Основные этапы создания оригинальных лекарственных средств. Разработка нового фармакологически активного соединения. Понятие соединения-лидера и требования, предъявляемые к нему.
2. Основные стратегии поиска соединения-лидера. Эмпирический и рациональный пути. Примеры использования случайных открытий, изучения природных соединений, биохимических процессов, побочного действия лекарственных средств классического скрининга для создания новых лекарственных средств.
3. Комбинаторный синтез. Основные понятия. Комбинаторные библиотеки. Методы комбинаторного синтеза. Определение фармакологической активности веществ, полученных путём комбинаторного синтеза.
4. Компьютерное моделирование. Молекулярный докинг. Основные понятия. Виды и алгоритмы докинга. Оценочные функции. Основные этапы докинга. Компьютерные программы для докинга.
5. Количественная корреляция активности с дескрипторами структуры или свойств (QSAR). Основные понятия. Этапы исследований. Типы дескрипторов. Современные разновидности QSAR.
6. Пролекарства. Мягкие лекарства. Двойные лекарства. Классификация. Цели создания.
7. Биоизостеризм. Основные понятия. Классификация. Примеры использования. Stereoхимические аспекты действия лекарственных средств.
8. Особенности биофармацевтического анализа. Объекты и основные этапы биофармацевтического анализа.
9. Методы разделения и концентрирования, используемые в биофармацевтическом анализе.
10. Применение хроматографических, спектрометрических, белоксвязывающих и других методов для определения лекарственных веществ и их метаболитов в биологических жидкостях.
11. Биоэквивалентные исследования генерических лекарственных средств. Понятия терапевтической, фармацевтической и биологической эквивалентности лекарственных средств. Основные этапы биоэквивалентных исследований генерических лекарственных средств. Особенности аналитического этапа биоэквивалентных исследований.
12. Общая характеристика, классификация и строение лекарственных средств для наркоза.
13. Общая характеристика, классификация и строение снотворных лекарственных средств и анксиолитиков.
14. Общая характеристика и классификация противосудорожных лекарственных средств.
15. Общая характеристика и классификация противопаркинсонических лекарственных средств.
16. Общая характеристика, классификация и строение нейролептиков.
17. Общая характеристика, классификация и строение антидепрессантов.
18. Общая характеристика, классификация и строение психостимуляторов и ноотропных лекарственных средств.
19. Общая характеристика, классификация и строение наркотических анальгетиков.
20. Общая характеристика, классификация и строение нестероидных противовоспалительных лекарственных средств.
21. Лекарственные средства для ингаляционного наркоза: связь структуры и действия.
22. Производные 1,4-бензодиазеина: связь структуры и действия.
23. Барбитураты: связь структуры и действия.

24. Производные фенотиазина и тиоксантена: связь структуры и действия.
25. Антидепрессанты: связь структуры и действия.
26. Анксиолитики: связь структуры и действия.
27. Наркотические анальгетики с сохранённой циклической структурой морфина: связь структуры и действия.
28. Наркотические анальгетики, образованные путём удаления из молекулы морфина одного или нескольких циклов: связь структуры и действия.
29. Контроль качества лекарственных средств для ингаляционного наркоза.
30. Контроль качества лекарственных средств для неингаляционного наркоза.
31. Контроль качества снотворных лекарственных средств.
32. Контроль качества противосудорожных лекарственных средств.
33. Контроль качества противопаркинсонических лекарственных средств.
34. Контроль качества нейролептиков и прокинетиков.
35. Контроль качества анксиолитиков.
36. Контроль качества антидепрессантов.
37. Контроль качества психостимуляторов и ноотропных лекарственных средств.
38. Контроль качества наркотических анальгетиков с сохранённой циклической структурой морфина и антагонистов опиоидных рецепторов.
39. Контроль качества наркотических анальгетиков, полученных путём удаления из молекулы морфина одного или нескольких циклов, и лекарственных средств, близких по структуре к наркотическим анальгетикам.
40. Контроль качества нестероидных противовоспалительных лекарственных средств.

ПЕРЕЧЕНЬ ВОПРОСОВ ДЛЯ ПОДГОТОВКИ К ЭКЗАМЕНУ (X СЕМЕСТР)

1. Понятие оригинального лекарственного средства. Основные этапы создания оригинальных лекарственных средств. Разработка нового фармакологически активного соединения. Понятие соединения-лидера и требования, предъявляемые к нему.
2. Основные стратегии поиска соединения-лидера. Эмпирический и рациональный пути. Примеры использования случайных открытий, изучения природных соединений, биохимических процессов, побочного действия лекарственных средств классического скрининга для создания новых лекарственных средств.
3. Комбинаторный синтез. Основные понятия. Комбинаторные библиотеки. Методы комбинаторного синтеза. Определение фармакологической активности веществ, полученных путём комбинаторного синтеза.
4. Компьютерное моделирование. Молекулярный докинг. Основные понятия. Виды и алгоритмы докинга. Оценочные функции. Основные этапы докинга. Компьютерные программы для докинга.
5. Количественная корреляция активности с дескрипторами структуры или свойств (QSAR). Основные понятия. Этапы исследований. Типы дескрипторов. Современные разновидности QSAR.
6. Пролекарства. Мягкие лекарства. Двойные лекарства. Классификация. Цели создания.
7. Биоизостеризм. Основные понятия. Классификация. Примеры использования. Стероохимические аспекты действия лекарственных средств.
8. Особенности биофармацевтического анализа. Объекты и основные этапы биофармацевтического анализа. Методы разделения и концентрирования, используемые в биофармацевтическом анализе.
9. Применение хроматографических, спектрометрических, белоксвязывающих и других методов для определения лекарственных веществ и их метаболитов в биологических жидкостях.
10. Биоэквивалентные исследования генерических лекарственных средств. Понятия терапевтической, фармацевтической и биологической эквивалентности лекарственных средств. Основные этапы биоэквивалентных исследований генерических лекарственных средств. Особенности аналитического этапа биоэквивалентных исследований.
11. Общая характеристика, классификация и строение лекарственных средств для наркоза.
12. Общая характеристика, классификация и строение снотворных лекарственных средств и анксиолитиков.
13. Общая характеристика и классификация противосудорожных лекарственных средств.
14. Общая характеристика и классификация противопаркинсонических лекарственных средств.
15. Общая характеристика, классификация и строение нейролептиков.
16. Общая характеристика, классификация и строение антидепрессантов.
17. Общая характеристика, классификация и строение психостимуляторов и ноотропных лекарственных средств.
18. Общая характеристика, классификация и строение наркотических анальгетиков.
19. Общая характеристика, классификация и строение нестероидных противовоспалительных лекарственных средств.
20. Общая характеристика, классификация и строение агонистов холинорецепторов и ингибиторов ацетилхолинэстеразы.
21. Общая характеристика, классификация и строение антагонистов холинорецепторов.
22. Общая характеристика, классификация и строение агонистов адренорецепторов и симпатомиметиков.
23. Общая характеристика, классификация и строение антагонистов адренорецепторов и симпатолитиков.

24. Общая характеристика, классификация и строение серотонинергических лекарственных средств. Биосинтез, метаболизм и основные эффекты действия серотонина.
25. Общая характеристика, классификация и строение эргоалкалоидов и их производных. Химическое строение. Связь структуры и действия.
26. Общая характеристика, классификация и строение гистаминергических лекарственных средств. Биосинтез, метаболизм, свойства и основные эффекты действия гистамина.
27. Общая характеристика, классификация и строение антагонистов H₁-гистаминовых рецепторов.
28. Общая характеристика и строение антагонистов H₂-гистаминовых рецепторов.
29. Общая характеристика и строение ингибиторов протонной помпы.
30. Общая характеристика, классификация и строение ингибиторов фосфодиэстеразы.
31. Общая характеристика, классификация и строение противокашлевых и отхаркивающих лекарственных средств.
32. Общая характеристика, классификация и строение лекарственных средств для лечения заболеваний сердца.
33. Общая характеристика, классификация и строение блокаторов кальциевых каналов.
34. Общая характеристика, классификация и строение лекарственных средств, влияющих на ренин-ангиотензиновую систему.
35. Общая характеристика, классификация и строение гиполипидемических лекарственных средств.
36. Общая характеристика, классификация и строение диуретиков.
37. Общая характеристика, классификация и строение антикоагулянтов и антиагрегантов.
38. Общая характеристика, классификация и строение лекарственных средств для лечения заболеваний щитовидной железы.
39. Общая характеристика, классификация и строение пероральных гипогликемических лекарственных средств.
40. Общая характеристика, классификация и строение кортикостероидов.
41. Общая характеристика, классификация и строение гестагенов.
42. Общая характеристика, классификация и строение андрогенов и анаболических лекарственных средств.
43. Общая характеристика, классификация и строение эстрогенов.
44. Лекарственные средства для ингаляционного наркоза: связь структуры и действия.
45. Производные 1,4-бензодиазепина: связь структуры и действия.
46. Барбитураты: связь структуры и действия.
47. Производные фенотиазина и тиоксантена: связь структуры и действия.
48. Анксиолитики: связь структуры и действия.
49. Антидепрессанты: связь структуры и действия.
50. Наркотические анальгетики с сохранённой циклической структурой морфина: связь структуры и действия.
51. Наркотические анальгетики, образованные путём удаления из молекулы морфина одного или нескольких циклов: связь структуры и действия.
52. Агонисты M-холинорецепторов и ингибиторы ацетилхолинэстеразы: связь структуры и действия.
53. Антагонисты M-холинорецепторов: связь структуры и действия.
54. Адреномиметики: связь структуры и действия.
55. Адреноблокаторы: связь структуры и действия.
56. Триптаны, сетроны и эргоалкалоиды: связь структуры и действия.
57. Антагонисты H₁-гистаминовых рецепторов: связь структуры и действия.
58. Антагонисты H₂-гистаминовых рецепторов и ингибиторы протонной помпы: связь структуры и действия.
59. Блокаторы кальциевых каналов — производные 1,4-дигидропиридина и бензотиазепина: связь структуры и действия.

60. Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента: связь структуры и действия.
61. Диуретики: связь структуры и действия.
62. Антикоагулянты — производные 4-гидроксикумарина: связь структуры и действия.
63. Лекарственные средства с активностью гормонов щитовидной железы: связь структуры и действия.
64. Производные сульфонилмочевины: связь структуры и действия.
65. Кортикостероиды: связь структуры и действия.
66. Гестагены и прогестины: связь структуры и действия.
67. Андрогены и эстрогены: связь структуры и действия.
68. Контроль качества лекарственных средств для ингаляционного наркоза.
69. Контроль качества лекарственных средств для неингаляционного наркоза.
70. Контроль качества снотворных лекарственных средств.
71. Контроль качества противосудорожных лекарственных средств.
72. Контроль качества противопаркинсонических лекарственных средств.
73. Контроль качества нейролептиков и прокинетиков.
74. Контроль качества антидепрессантов.
75. Контроль качества анксиолитиков.
76. Контроль качества психостимуляторов и ноотропных лекарственных средств.
77. Контроль качества наркотических анальгетиков с сохранённой циклической структурой морфина и антагонистов опиоидных рецепторов.
78. Контроль качества наркотических анальгетиков, полученных путём удаления из молекулы морфина одного или нескольких циклов, и лекарственных средств, близких по структуре к наркотическим анальгетикам.
79. Контроль качества нестероидных противовоспалительных лекарственных средств.
80. Контроль качества агонистов холинорецепторов и ингибиторов ацетилхолинэстеразы.
81. Контроль качества антагонистов *M*-холинорецепторов, миорелаксантов и ганглиоблокаторов.
82. Контроль качества агонистов адренорецепторов и симпатомиметиков.
83. Контроль качества антагонистов адренорецепторов и симпатолитиков.
84. Контроль качества серотонинергических лекарственных средств.
85. Контроль качества эргоалкалоидов и их производных.
86. Контроль качества антагонистов H_1 -гистаминовых рецепторов и стабилизаторов мембран тучных клеток.
87. Контроль качества антагонистов H_2 -гистаминовых рецепторов.
88. Контроль качества ингибиторов протонной помпы.
89. Контроль качества ингибиторов фосфодиэстеразы.
90. Контроль качества противокашлевых и отхаркивающих лекарственных средств
91. Контроль качества сердечных гликозидов.
92. Контроль качества лекарственных средств для лечения заболеваний сердца (органические нитраты, триметазидина дигидрохлорид, антиаритмические лекарственные средства).
93. Контроль качества блокаторов кальциевых каналов.
94. Контроль качества лекарственных средств, влияющих на ренин-ангиотензиновую систему.
95. Контроль качества статинов.
96. Контроль качества диуретиков.
97. Контроль качества антикоагулянтов и антиагрегантов.
98. Контроль качества лекарственных средств для лечения заболеваний щитовидной железы.
99. Контроль качества пероральных гипогликемических лекарственных средств.
100. Контроль качества кортикостероидов.
101. Контроль качества гестагенов, андрогенов и эстрогенов.

ПЕРЕЧЕНЬ ВОПРОСОВ ДЛЯ ПОДГОТОВКИ К ЗАЧЕТУ (XI СЕМЕСТР)

1. Общая характеристика и классификация антибиотиков.
2. Пенициллины и цефалоспорины: строение, связь структуры и действия, способы получения, контроль качества.
3. Карбапенемы и ингибиторы бета-лактамаз: строение, связь структуры и действия, способы получения, контроль качества.
4. Аминогликозиды: строение, связь структуры и действия, способы получения, контроль качества.
5. Макролиды и азалиды: строение, связь структуры и действия, способы получения, контроль качества.
6. Тетрациклины и линкозамиды: строение, связь структуры и действия, способы получения, контроль качества.
7. Фторхинолоны: общая характеристика, строение, связь структуры и действия, контроль качества.
8. Противогерпетические средства: общая характеристика, строение, связь структуры и действия, контроль качества.
9. Противогриппозные средства и противовирусные средства расширенного спектра действия: общая характеристика, строение, связь структуры и действия, контроль качества.
10. Антиретровирусные лекарственные средства: общая характеристика, строение, связь структуры и действия, контроль качества.
11. Противогрибковые лекарственные средства: общая характеристика, строение, связь структуры и действия, контроль качества.
12. Противотуберкулёзные лекарственные средства: общая характеристика, строение, связь структуры и действия, контроль качества.
13. Противомаларийные лекарственные средства: общая характеристика, строение, связь структуры и действия, контроль качества.
14. Противогельминтные лекарственные средства: общая характеристика, строение, связь структуры и действия, контроль качества.
15. Общая характеристика и классификация противоопухолевых лекарственных средств.
16. Антиметаболиты: строение, связь структуры и действия, контроль качества.
17. Алкилирующие противоопухолевые лекарственные средства: строение, связь структуры и действия, контроль качества.
18. Ингибиторы протеинкиназы и антагонисты гормонов: строение, связь структуры и действия, контроль качества.
19. Цитостатические средства растительного происхождения: строение, связь структуры и действия, контроль качества.
20. Цитостатические антибиотики: строение, связь структуры и действия, контроль качества.
21. Йодсодержащие рентгеноконтрастные лекарственные средства, магнитно-резонансные контрастные лекарственные средства и контрастные лекарственные средства для ультразвукового исследования: строение, связь структуры и действия, контроль качества.
22. Радиофармацевтические средства: строение, связь структуры и действия, контроль качества.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Учебно-учетная карта	3
Предисловие.....	6
Общие правила проведения лабораторных работ	6
Правила техники безопасности	7
Правила противопожарной безопасности	9
Меры первой помощи при несчастных случаях	10
Тема 1. Введение в учебную дисциплину «Фармацевтическая химия». Способы и источники получения лекарственных средств.....	11
Тема 2. Обеспечение качества фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов. Общая характеристика фармацевтического анализа. Фармакопейный анализ	13
Тема 3. Стабильность, сроки годности и современные подходы к деградации, обезвреживанию и утилизации лекарственных средств	14
Тема 4. Реактивы, используемые в фармакопейном анализе. Свойства фармацевтических субстанций	16
Тема 5. Титриметрические методы, используемые в фармацевтическом анализе. Гравиметрия	18
Тема 6. Спектрометрические и термические методы, используемые в фармацевтическом анализе.....	21
Тема 7. Хроматографические и биологические методы, используемые в фармацевтическом анализе.....	25
Тема 8. Методы идентификации неорганических катионов и анионов, используемые в фармакопейном анализе.....	28
Тема 9. Методы идентификации органических ионов и функциональных групп, используемые в фармакопейном анализе. Инструментальные методы идентификации	30
Тема 10. Фармакопейные испытания фармацевтических субстанций.....	32
Тема 11. Фармакопейные испытания фармацевтических субстанций и электрохимические методы, используемые в фармацевтическом анализе	36
Тема 12. Примеси в фармацевтических субстанциях	39
Тема 13. Статистическая обработка результатов химического эксперимента, валидация методик и принцип выбора метода количественного определения.....	42
Тема 14. Фармакопейный контроль качества воды.....	44
Тема 15. Фармакопейный анализ фармацевтических субстанций неорганической природы: s-элементов.....	47
Тема 16. 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	51
Тема 17. 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	55
Тема 18. Фармакопейный анализ фармацевтических субстанций неорганической природы производных d-элементов.....	59
Тема 19. Фармакопейный контроль качества фармацевтических субстанций алифатической природы: алканов, спиртов, эфиров, альдегидов, сульфоксидов	63

Тема 20. Фармакопейный контроль качества фармацевтических субстанций алифатической природы: углеводов, терпеноидов	67
Тема 21. Фармакопейный контроль качества фармацевтических субстанций алифатической природы: карбоновых кислот, аминокислот	70
Тема 22. Фармакопейный контроль качества фармацевтических субстанций ароматической природы: фенолов, ароматических кислот	73
Тема 23. Фармакопейный контроль качества фармацевтических субстанций ароматической природы: фенилалкиламинов, сульфаниловой кислоты	77
Тема 24. Фармакопейный контроль качества фармацевтических субстанций гетероциклической природы: производных фурана, нитрофурана и нитроимидазола	80
Тема 25. Фармакопейный контроль качества фармацевтических субстанций гетероциклической природы: производных фурана, бензопирана, пиразола, бензимидазола, пиридина, пиримидотиазола, коррина	85
Тема 26. Фармакопейный контроль качества фармацевтических субстанций гетероциклической природы: производных изохинолина, пурина, птеридина, изоаллоксазина	88
Тема 27. Фармакопейный контроль качества и фармацевтическая химия производных терпеноидов, хромона, секопроизводных эргостерина и нафтохинона, относящихся к жирорастворимым витаминам и их производным	92
Тема 28. Фармакопейный контроль качества и фармацевтическая химия производных ароматических аминокислот, относящихся к лекарственным средствам для местной анестезии	95
Тема 29. Контроль качества лекарственных препаратов аптечного изготовления. Контроль качества лекарственных препаратов промышленного производства	97
Тема 30. Современная методология создания оригинальных лекарственных средств. Определение лекарственных средств и их метаболитов в биологических объектах	101
Тема 31. Фармацевтическая химия лекарственных средств для наркоза	103
Тема 32. Фармацевтическая химия снотворных, противосудорожных и противопаркинсонических лекарственных средств	106
Тема 33. Фармацевтическая химия нейролептиков и анксиолитиков	109
Тема 34. Фармацевтическая химия антидепрессантов, психостимуляторов и ноотропных лекарственных средств	113
Тема 35. Фармацевтическая химия наркотических анальгетиков, агонистов и антагонистов опиоидных рецепторов	115
Тема 36. Фармацевтическая химия нестероидных противовоспалительных лекарственных средств, простагландинов и их производных	118
Тема 37. Фармацевтическая химия холинергических лекарственных средств и миорелаксантов	121
Тема 38. Фармацевтическая химия адренергических лекарственных средств (агонистов адренорецепторов и симпатомиметиков)	124
Тема 39. Фармацевтическая химия адренергических лекарственных средств (антагонистов адренорецепторов и симпатолитиков)	127
Тема 40. Фармацевтическая химия антагонистов H ₁ -гистаминовых рецепторов, стабилизаторов мембран тучных клеток и антагонистов лейкотриеновых рецепторов	130
Тема 41. Фармацевтическая химия антагонистов H ₂ -гистаминовых рецепторов, ингибиторов протонной помпы и серотонинергических лекарственных средств	133

Тема 42. Фармацевтическая химия ингибиторов фосфодиэстеразы, противокашлевых, отхаркивающих и муколитических лекарственных средств	137
Тема 43. Фармацевтическая химия лекарственных средств для лечения заболеваний сердца	140
Тема 44. Фармацевтическая химия блокаторов кальциевых каналов и ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента.....	143
Тема 45. Фармацевтическая химия антагонистов ангиотензиновых рецепторов и диуретиков	146
Тема 46. Фармацевтическая химия гиполипидемических лекарственных средств и лекарственных средств, влияющих на систему крови.....	149
Тема 47. Фармацевтическая химия лекарственных средств для лечения заболеваний щитовидной железы и пероральных гипогликемических лекарственных средств.....	151
Тема 48. Фармацевтическая химия кортикостероидов	154
Тема 49. Фармацевтическая химия гестагенов, андрогенов и эстрогенов.....	158
Тема 50. Общая характеристика антибиотиков. Фармацевтическая химия бета-лактамов антибиотиков	161
Тема 51. Фармацевтическая химия основных групп антибиотиков.....	164
Тема 52. Фармацевтическая химия синтетических антибактериальных и противогельминтных лекарственных средств.....	167
Тема 53. Фармацевтическая химия противовирусных и противогрибковых лекарственных средств	170
Тема 54. Фармацевтическая химия противотуберкулезных и противомаларийных лекарственных средств	172
Тема 55. Фармацевтическая химия противоопухолевых, противоподагрических и иммуносупрессивных лекарственных средств	175
Тема 56. Фармацевтическая химия контрастных, радиофармацевтических лекарственных средств, сорбентов	178
Перечень вопросов для подготовки к зачету (VII семестр).....	180
Перечень вопросов для подготовки к экзамену (VIII семестр).....	182
Перечень вопросов для подготовки к зачету (IX семестр).....	186
Перечень вопросов для подготовки к экзамену (X семестр).....	188
Перечень вопросов для подготовки к зачету (XI семестр).....	191

Учебное издание

Горбачевич Глеб Иванович
Лукашов Роман Игоревич
Мандрик Наталья Ивановна
Терлецкая Виктория Анатольевна

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

Практикум для студентов заочной формы получения образования

Ответственный за выпуск Р. И. Лукашов
В авторской редакции
Компьютерная вёрстка Н. М. Федорцовой

Подписано в печать 13.06.25. Формат 60×84/8. Бумага писчая «Снегурочка».
Ризография. Гарнитура «Times».
Усл. печ. л. 22,78. Уч.-изд. л. 9,0. Тираж 107 экз. Заказ 435.

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.

