

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

Р. И. Лукашов, Н. И. Мандрик

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

Практикум для студентов 3-го курса фармацевтического факультета

В двух частях

Часть 1

3-е издание, исправленное



Минск БГМУ 2025

УДК 615.1:54(076.5)(075.8)
ББК 52.82+24я73
Л84

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

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

Лукашов, Р. И.

Л84 Фармацевтическая химия : практикум для студентов 3-го курса фармацевтического
факультета. В 2 ч. Ч. 1 / Р. И. Лукашов, Н. И. Мандрик. – 3-е изд., испр. – Минск : БГМУ,
2025. – 88 с.

ISBN 978-985-21-1914-6.

Включены методические рекомендации к лабораторным занятиям по фармацевтической химии. Со-
держатся контрольные вопросы по темам занятий, алгоритмы выполнения лабораторных работ, задания
для самостоятельной работы студента, перечни литературы к каждому занятию. Первое издание вышло
в 2023 году.

Предназначен для студентов 3-го курса фармацевтического факультета.

УДК 615.1:54(076.5)(075.8)
ББК 52.82+24я73

ISBN 978-985-21-1914-6 (Ч. 1)
ISBN 978-985-21-1915-3

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

УЧЕБНО-УЧЕТНАЯ КАРТА

Студента _____ группы _____
(ФИО)

№ п/п	Тема лабораторного занятия	Оценка	Подпись преподава- теля
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		
5	Титриметрические методы, используемые в фармацевтическом анализе		
6	Спектрометрические и термические методы, используемые в фармацевтическом анализе		
7	Хроматографические и биологические методы, используемые в фармацевтическом анализе		
8	Итоговое занятие по темам «Общие вопросы фармацевтической химии и методы, используемые в фармацевтическом анализе»		
9	Методы идентификации неорганических катионов и анионов, используемые в фармакопейном анализе		
10	Методы идентификации органических ионов и функциональных групп, используемые в фармакопейном анализе. Инструментальные методы идентификации		
11	Фармакопейные испытания фармацевтических субстанций		
12	Фармакопейные испытания фармацевтических субстанций и электрохимические методы, используемые в фармацевтическом анализе		
13	Примеси в фармацевтических субстанциях		
14	Итоговое занятие «Методы фармакопейного анализа»		
15	Фармакопейный контроль качества воды		
16	Фармакопейный анализ фармацевтических субстанций неорганической природы: s-элементов		
17	Статистическая обработка результатов химического эксперимента, валидация методик и принцип выбора метода количественного определения. Зачет. Практический навык		

ПРЕДИСЛОВИЕ

Практикум является примером дидактического подхода к организации лабораторного занятия по фармацевтической химии, так как оптимизирует работу под контролем преподавателя и увеличивает продуктивность изучения насыщенного объема материала по вопросам фармакопейного контроля качества лекарственных средств, изучаемых на 3 курсе студентами фармацевтического факультета.

Цель практикума: облегчить и ускорить усвоение студентами материала по фармакопейному контролю качества лекарственных средств. В практикуме указаны темы лабораторных занятий, а также требования, предъявляемые кафедрой, и техника безопасности.

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

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

АЛГОРИТМ ПРОВЕДЕНИЯ ЗАНЯТИЯ (общее время занятия — 3 ч).

В начале занятия разбирают вопросы, вызвавшие затруднение у студентов при самоподготовке по теме занятия. Далее следует устное обсуждение со студентами контрольных вопросов по теме занятия. После перерыва со студентами разбирают ход выполнения лабораторной работы, и затем они приступают к ее выполнению под руководством преподавателя. После подведения итогов лабораторной работы следует выходной контроль знаний. Подводя итоги занятия, проводится разбор вопросов, которые вызвали затруднения у студентов. В конце занятия нужно проверить и **подписать практикум** и выставить отметки в журнал. Также в конце занятия преподавателю необходимо предоставить решенные задачи для домашнего выполнения. При возникновении вопросов задать их преподавателю. К итоговому занятию допускаются только студенты, подписавшие практикум и задачник.

Хронокарта лабораторного занятия:

Отметка отсутствующих, формулирование плана проведения лабораторного занятия, его цели и задач, значения для профессиональной деятельности провизора — 5 минут;

Ответы на вопросы студентов, возникшие при подготовке к занятию, — 5 минут;

Обсуждение контрольных вопросов по теме занятия, устный опрос — 50 минут

Перерыв — 15 минут

Разбор алгоритма выполнения лабораторной работы, ответы на вопросы по решению ситуационных задач — 10 мин

Выполнение лабораторной работы — 40 минут

Подведение итогов лабораторного занятия. Проверка практикумов, задачников, формульников с выходным контролем знаний и выставлением отметок в электронный журнал — 10 минут

Требования, предъявляемые кафедрой фармацевтической химии к студентам:

1. Соблюдать правила техники безопасности в аудиториях кафедры (инструктаж по технике безопасности проведен), выполнять правила внутреннего трудового распорядка УО «БГМУ». Правила охраны труда и техники безопасности изложены в приложении к практикуму.

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

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

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

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

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

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

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

ТРЕБОВАНИЯ ПОЖАРНОЙ БЕЗОПАСНОСТИ

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

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

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

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

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

С требованиями кафедры ознакомлен(а) _____ 202__ г. _____
(подпись)

Занятие 1

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

Цель занятия: ознакомить студентов с основными разделами, областями исследования, важнейшими терминами фармацевтической химии и ее связи с другими науками; видами названий фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов, способами классификации лекарственных веществ, используемыми в фармацевтической химии; основными источниками и способами получения лекарственных веществ.

Требования к исходному уровню знаний: повторить основные термины и определения в области обращения лекарственных средств в Республике Беларусь и Евразийском экономическом союзе; принципы классификация химических веществ; способы получения химических веществ, используемых в медицине и фармации.

Контрольные вопросы по теме занятия

1. Основные разделы фармацевтической химии, направления исследований и связь с другими науками. 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.

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. Примеры лекарственных средств, полученных данными способами.

7. Примеры полного химического синтеза фармацевтических субстанций. 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. Примеры лекарственных средств, полученных таким образом.

9. Метаболомика и протеомика в получении современных лекарственных препаратов. Лекарственные средства *ex homine*.

Задания для самостоятельной работы студента

1. Укажите источники и способы получения следующих лекарственных препаратов: калия хлорид, кислота борная, калия перманганат, формальдегид, хлоралгидрат, камфора, глюкоза, лактоза, глицин, салициловая кислота, резорцин, сульфациламид натрия, рутин, аскорбиновая кислота, бендазол, кофеин, фолиевая кислота, тоцилизумаб, инсулин, цианокоболамин, стрептомицин, паклитаксел, иринотекан, токоферола ацетат и рибофлавин.

2. Укажите международные непатентованные, торговые, национальные непатентованные и др. названия среди приведенных ниже лекарственных препаратов (ЛП):

Азеластин-Ксантис, Аллергодил, Азеластин, Димисто, Момат Рино Адванс;

Виagra®, Виасан-ЛФ, Виасил, Визарсин®, Визарсин®, Ку-таб®, Вилдегра®, Джент®, Динамико, Максигра, Ревацио®, Риджамп®, Силденафил-ФПО®, Сеалекс®, Силденафил, Силденафил ВЕРТЕКС, Силденафил-Ксантис, Силденафил Кардио, Силденафил-СЗ, Силденафил, Реневал ЭФФЕКС®, Силденафил Ювена;

Таксотер®, Таутакс®, Доцетаксел безводный, Доцетаксел-Филаксис, Доцетера, Новотакс®, Доцетаксел, Доцетаксел Сандоз®, Доцетаксела тригидрат-Лонг Шенг Фарма Лимитед, Доцетаксел-Келун-Казфарм, Доцетаксела тригидрат, Такселен, Доцетаксел-Фарм-Синтез, ДОЦЕТАКСЕЛ-ПРОМОМЕД.

Задания для выполнения на занятии

1. Заполните таблицу.

	Анти-септи-ческий	Биоло-гиче-ский	Биотех-нологиче-ский	Имму-нологиче-ский	Орфан-ный	Радио-фарма-цевтиче-ский	Гомео-пати-ческий	Ориги-наль-ный/гене-рический
Лантус			+					Ориги-нальный
Альбумин-биофарма								
Мастодинон								
Йодопол								
Осциллокок-цинум								
ПолтехМИБИ								
Альдуразим								
Мукосанин								
Вакцина ту-беркуле зная (БЦЖ)								
Генферон								
Силденафил-20 максфарма								

2. Найдите и расшифруйте код анатомо-терапевтическо-химической классификации (АТХ) для следующих фармацевтических субстанций (ФС): ацикловир, карведилол, тетрациклин, клозапин, мелфалан, глицерила тринитрат, ибупрофен, триамцинолона ацетонид, ципрофлоксацин и 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-З с изм. и доп.
3. *Беликов, В. Г.* Фармацевтическая химия. В 2 ч. : учеб. пособие / В. Г. Беликов. 4-е изд. перераб. и доп. Москва : МЕДпресс-информ, 2007. С. 11–41.
4. *Логина, Н. В.* Общая фармацевтическая химия : учеб. пособие / Н. В. Логина, Г. И. Полозов. 2-е изд., перераб. и доп. Минск : БГУ, 2012. С. 37–81.

5. *Фармацевтическая химия* : учеб./ под ред. Г. В. Раменской. Москва : Бинوم. Лаборатория знаний, 2021. С. 601–623.
6. *Фармацевтическая химия* : учеб. / под ред. Т. В. Плетеневой. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2017. С. 8–13.
7. Лекционный и информационный материал.

Занятие 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; основными принципами фармакопейного анализа.

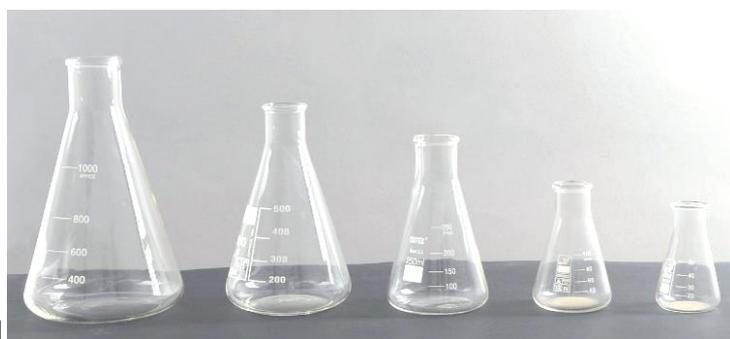
Требования к исходному уровню знаний: повторить нормативную правовую базу в области обращения лекарственных средств в Республике Беларусь и Евразийском экономическом союзе.

Контрольные вопросы по теме занятия

1. Современные требования к лекарственным средствам: безопасность, эффективность, качество.
2. Нормативные правовые акты, регламентирующие вопросы контроля качества лекарственных средств и Республике Беларусь. Система обеспечения качества лекарственных средств на всех этапах обращения.
3. Стандарты надлежащих практик: надлежащая практика исследования (GRP), надлежащая лабораторная практика (GLP), надлежащая клиническая практика (GCP), надлежащая производственная практика (GMP), надлежащая аптечная практика (GPP), надлежащая практика хранения (GSP), надлежащая дистрибьюторская практика (GDP), надлежащая практика фармаконадзора (GVP) и др.
4. Структура системы контроля качества лекарственных средств в Республике Беларусь.
5. Проблема фальсификации лекарственных средств. Предпосылки и способы борьбы с фальсификацией лекарственных средств.
6. Нормативная документация, регламентирующая качество фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов. Государственная фармакопея Республики Беларусь (ГФРБ), нормативные документы по качеству фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов. Региональные (Европейская фармакопея, фармакопея Евразийского экономического союза) и национальные фармакопеи (Британская фармакопея, Фармакопея США, Государственная фармакопея Российской Федерации, Государственная фармакопея Республики Казахстан, Государственная фармакопея Украины и др.), Международная фармакопея Всемирной организации здравоохранения.
7. Основные принципы фармакопейного анализа. Унификация и стандартизация однотипных испытаний.
8. Общие и частные фармакопейные статьи. Фармакопейная терминология.
9. 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.
10. Принципы контроля качества синтетических и биотехнологических лекарственных препаратов: сходства и отличия.

Задания для самостоятельной работы студента

1. Необходимо узнать посуду, которая будет использоваться на лабораторных занятиях по фармацевтической химии, и указать, для чего она предназначена.



1.



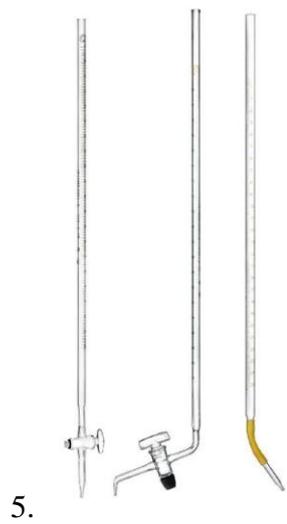
2.



3.



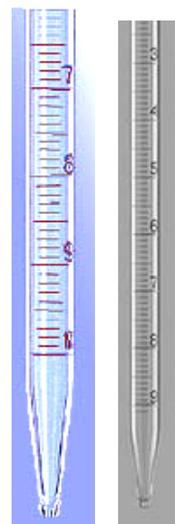
4.



5.



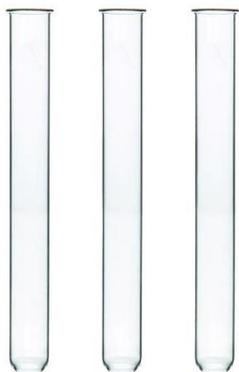
6.



7.



8.



9.



10.



11.



12.



13.

Задания для выполнения на занятии

1. Найдите информацию о предложенных лекарственных препаратах, используя Единый реестр зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза.

Торговое наименование	МНН, группировочное, химическое наименование	Форма выпуска	Производитель	Вид лекарственного препарата
Супрастин®				
Ангиорус				
Арифон® ретард				
Аденурик® 80 мг				
Азелик				
Акридерм ГЕНТА				
Алказол				
Аминазин®				
Аэртал®				
Бинноферон альфа®				
ВИОЛЕТТА®, ВЕНДИОЛ				
Вертигохель®				

2. Найдите информацию о предложенных лекарственных препаратах, используя Государственный реестр лекарственных средств Республики Беларусь.

Торговое название	МНН	Форма выпуска	Производитель	Заявитель	Оригинальный / воспроизведенный / биоаналог / инновационный
Р-Маб					
Адваграф					
Анжелик					
Бримоген					
Бупренорфин сандоз					
Диавенон					
Генсулин Н					
Окситен					
Пептипак					
Детриол					
Энтерожермина					
Дотаграф					

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. Москва : Бином. Лаборатория знаний, 2021. С. 102–111.
5. *Фармацевтическая химия* : учеб. / под ред. Т. В. Плетеневой. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2017. С. 18–29.
6. Лекционный и информационный материал.

Занятие 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; способами испытания стабильности лекарственных средств; основными подходами к деградации, обезвреживанию и утилизации лекарственных средств.

Требования к исходному уровню знаний: повторить кинетику химических реакций; правило Вант-Гоффа.

Контрольные вопросы по теме занятия

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. Примеры.

Задания для выполнения на занятии

1. Используя частные фармакопейные статьи Государственной фармакопеи Республики Беларусь (ГФ РБ), укажите группу хранения и условия хранения для перечисленных фармацевтических субстанций: алюминия хлорид гексагидрат, глутаминовая кислота, левоментол, формальдегида 35% раствор, бендазола гидрохлорид, лидокаина гидрохлорид, холекальциферол, подсолнечное масло рафинированное, теофиллин-этилендиамин гидрат, рибофлавин.

2. Распределите предложенные лекарственные препараты по одинаковым группам хранения (хранение на одной полке), используя АТХ-коды: анальгин, рапимиг, отривин, фортикс, насобек, сумамигрен, янувия, теотард, гастал, монокапс, диласидом, назол, глюкофаж, миконазол (крем), нитроглицерин, алмагель нео, допегит, этализин, ондансетрон, ламизил, нистатин (мазь), амиодарон, дигоксин, клофелин, трописетрон, гризеофульвин, назонекс, синглон, беродуал, диаденон, глибенкламид-белмед.

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. Москва : Бином. Лаборатория знаний, 2021. С. 15–57.

7. *Фармацевтическая химия* : учеб. / под ред. Т. В. Плетеневой. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2017. С. 37–44.

8. Лекционный и информационный материал.

Занятие 4

РЕАКТИВЫ, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ В ФАРМАКОПЕЙНОМ АНАЛИЗЕ. СВОЙСТВА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СУБСТАНЦИЙ

Цель занятия: ознакомить студентов с особенностями приготовления растворов реактивов, используемых в фармакопейном анализе; основными понятиями, связанными со свойствами фармацевтических субстанций и методами их изучения; сформировать у студентов навыки приготовления растворов реактивов, используемых в фармакопейном анализе; определения растворимости фармацевтических субстанций; изучения фармацевтических субстанций по внешнему виду и растворимости.

Требования к исходному уровню знаний: повторить понятие о кристаллической решетке химического вещества; теории кислот и оснований (Бренстеда-Лоури, Льюиса); количественное описание силы кислот и оснований; общие фармакопейные статьи ГФ РБ.

Контрольные вопросы по теме занятия

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. Заполните таблицу.

Титрант	По какому веществу стандартизуют (стандарт)	Условия выполнения стандартизации	Уравнение протекающих реакций	Индикатор
Хлористоводородная кислота				
Гидроксид натрия				
Хлорная кислота				
Метилат натрия				
Ртуты (II) нитрат				
Эдетат натрия				
Нитрат серебра				
Ртуты (I) нитрат				
Йод				

Титрант	По какому веществу стандартизуют (стандарт)	Условия выполнения стандартизации	Уравнение протекающих реакций	Индикатор
Натрия тиосульфат				
Йодхлор				
Калия йодат				
Калия бромат				
Натрия нитрит				
Калия перманганат				
Церия (IV) сульфат				

Алгоритм выполнения лабораторной работы «Приготовление растворов реактивов для фармакопейного анализа. Контроль качества фармацевтической субстанции по показателю «Описание (Свойства)»

Цель работы: сформировать у студентов навыки приготовления реактивов, используемых в фармакопейном анализе, и оценки описания (свойств) фармацевтических субстанций.

1. Приготовление растворов реактивов для фармакопейного анализа.

Аммония хлорида раствор (50 мл). 5,35 г аммония хлорида $P / \text{NH}_4\text{Cl} /$ растворяют в воде P и доводят до 50 мл этим же растворителем.

Калия дихромата раствор (50 мл). 5,3 г калия дихромата $P / \text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7 /$ растворяют в воде P и доводят до 50 мл этим же растворителем.

Калия феррицианида раствор (50 мл). Промывают 2,5 г *калия феррицианида* $P / K_3[Fe(CN)_6] /$ небольшим количеством *воды* P , растворяют в *воде* P и доводят до объема 50 мл этим же растворителем. Раствор готовят непосредственно перед использованием.

Калия ферроцианида раствор (50 мл). 2,65 г *калия ферроцианида* $P / K_4[Fe(CN)_6] \times 3H_2O /$ растворяют в *воде* P и доводят до 50 мл этим же растворителем.

Калия тиоцианата раствор (50 мл). 4,85 г *калия тиоцианата* $P / KSCN /$ растворяют в *воде* P и доводят до 50 мл этим же растворителем.

Бария хлорида раствор P_1 (50 мл). 3,05 г *бария хлорида* $P / BaCl_2 /$ растворяют в *воде* P и доводят до 50 мл этим же растворителем.

Калия перманганата раствор (50 мл). 1,50 г *калия перманганата* $P / KMnO_4 /$ растворяют в *воде* P и доводят до 50 мл этим же растворителем

Серебра нитрата раствор P_1 (50 мл). 2,125 г *серебра нитрата* $P / AgNO_3 /$ растворяют в *воде* P и доводят до 50 мл этим же растворителем.

Меди (II) сульфата раствор (50 мл). 6,25 г *меди (II) сульфата* $P / CuSO_4 \times 5 H_2O /$ растворяют в *воде* P и доводят до 50 мл этим же растворителем.

Раствор гидразина сульфата (50 мл). 0,50 г *гидразина сульфата* P растворяют в *воде* P и доводят *водой* P до объема 50,0 мл. Раствор выдерживают в течение 4–6 ч.

Желтый раствор (50 мл). 2,30 г *железа (III) хлорида* P помещают в мерную колбу вместимостью 50,0 мл, растворяют в 45 мл смеси *кислота хлористоводородная* P — *вода* P (25:975, *об/об*) и доводят до объема 50,0 мл этим же растворителем. В 1 мл раствора должен содержаться $FeCl_3 \times 6H_2O$ массой 45,0 мг.

Красный раствор (50 мл). 3,00 г *кобальта хлорида* P помещают в мерную колбу вместимостью 50,0 мл, растворяют в 45 мл смеси *кислота хлористоводородная* P — *вода* P (25:975, *об/об*) и доводят до объема 50,0 мл этим же растворителем. В 1 мл раствора должен содержаться $CoCl_2 \times 6H_2O$ массой 59,5 мг.

Синий раствор (50 мл). 3,15 г *меди сульфата* P помещают в мерную колбу вместимостью 50,0 мл, растворяют в 45 мл смеси *кислота хлористоводородная* P — *вода* P (25:975, *об/об*) и доводят до объема 50,0 мл этим же растворителем. В 1 мл раствора должен содержаться $CuSO_4 \times 5H_2O$ массой 62,4 мг.

2. Оценить внешний вид и растворимость (описание (свойства)) фармацевтической субстанции в воде. Сделайте заключение о соответствии испытуемого образца ЧФС ГФ РБ.

Перечень субстанций

- | | |
|-------------------------------|-------------------|
| 1. Натрия хлорид | 8. Калия хлорид |
| 2. Магния сульфат гептагидрат | 9. Сахароза |
| 3. Кукурузный крахмал | 10. Кофеин |
| 4. Натрия цитрат | 11. Йод |
| 5. Калия перманганат | 12. Рибофлавин |
| 6. Лактоза моногидрат | 13. Сульфаниламид |
| 7. Глицин | |

Растворимость

Для проведения испытания используют не более 111 мг испытуемого образца (для каждого растворителя) и не более 30 мл каждого растворителя.

Процесс растворения

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

Методика

100 мг тонко измельченного испытуемого образца помещают в пробирку (внутренний диаметр — 16 мм, длина — 160 мм) с пробкой, прибавляют 0,1 мл растворителя и проводят

процесс растворения, как описано выше. Если испытуемый образец полностью растворился, он считается **очень легко растворимым**.

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

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

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

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

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

Описание (свойства):

Внешний вид:

Растворимость:

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. 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. Москва, 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. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2004. С. 89–91.

6. Лекционный и информационный материал.

Занятие 5

ТИТРИМЕТРИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ АНАЛИЗЕ. ГРАВИМЕТРИЯ

Цель занятия: ознакомить студентов с принципами основных химических методов анализа и областями их применения в фармацевтическом анализе; сформировать у студентов навыки количественного определения фармацевтических субстанций при помощи титриметрических методов анализа.

Требования к исходному уровню знаний: повторить химическое равновесие в аналитической химии; гравиметрический метод анализа; титриметрические методы анализа.

Контрольные вопросы по теме занятия

1. Химические методы анализа. Гравиметрический метод анализа.
2. Титриметрические методы анализа. Кислотно-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	Титрант	Способ определения КТТ	Химическая реакция, лежащая в основе метода	Особые условия титрования (температура, скорость, катализаторы, рН среды и др.)	Примеры фармацевтических субстанций из ГФ РБ
Ацидиметрическое в водной среде					
Ацидиметрическое в водно-органической среде					
Ацидиметрическое в неводной среде					

Продолжение табл.

Вид титрования	Титрант	Способ определения КТТ	Химическая реакция, лежащая в основе метода	Особые условия титрования (температура, скорость, катализаторы, рН среды и др.)	Примеры фармацевтических субстанций из ГФ РБ
Алкалиметрическое в водной среде					
Алкалиметрическое в водно-органической среде					
Алкалиметрическое в неводной среде					
Нитритометрическое					
Броматометрическое, бромометрическое					
Йодатометрическое					
Йодометрическое					
Хлорйодометрическое					
Перманганатометрическое					

Вид титрования	Титрант	Способ определения КТТ	Химическая реакция, лежащая в основе метода	Особые условия титрования (температура, скорость, катализаторы, рН среды и др.)	Примеры фармацевтических субстанций из ГФ РБ
Дихроматометрическое					
Цериметрическое					
Аргентометрическое					
Комплексонометрическое					

Алгоритм выполнения лабораторной работы «Контроль качества калия йодида и бензойной кислот по показателю «Количественное определение», натрия бензоата по показателю «Потеря в массе при высушивании»

Цель работы: сформировать у студентов навыки количественного определения калия йодида, и бензойной кислоты при помощи титриметрических методов анализа, определения потери в массе при высушивании на примере натрия бензоата.

1. Контроль качества калия йодида по показателю «КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ» по ГФ РБ. 1,500 г испытуемого образца растворяют в воде *P* и доводят до объема 100,0 мл этим же растворителем. К 20,0 мл полученного раствора прибавляют 40 мл кислоты хлористоводородной *P* и титруют 0,05 *M* раствором калия йодата до изменения окрашивания от красного до желтого. Прибавляют 5 мл хлороформа *P* и продолжают титрование, интенсивно встряхивая, до обесцвечивания хлороформного слоя.

1 мл 0,05 *M* раствора калия йодата соответствует 16,60 мг *KI*. По ГФ РБ содержание калия йодида в субстанции должно составлять не менее 99,0 % и не более 100,5 % (в пересчете на сухое вещество).

Уравнения реакций:

Формулы и расчеты:

Заключение:

2. Контроль качества бензойной кислоты по показателю «КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ» по ГФ РБ. 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 $\text{C}_7\text{H}_6\text{O}_2$. По ГФ РБ содержание бензойной кислоты в субстанции должно составлять не менее 99,0 % и не более 100,5 %.

Уравнение реакции:

Формулы и расчеты:

Заключение:

3. Определение потери в массе при высушивании натрия бензоата.

1,00 натрия бензоата помещают во взвешенный бюкс, предварительно высушенный при 105 °С. Пробу высушивают в сушильном шкафу в течение 2 ч при 105 ± 2 °С, затем открытый бюкс вместе с крышкой помещают в эксикатор для охлаждения на 50 мин, после чего закрывают крышкой и взвешивают. Последующие взвешивания проводят после каждого часа дальнейшего высушивания до достижения постоянной массы.

Потеря в массе при высушивании должна составлять не более 2,0 %.

Формулы и расчеты:

Заключение:

Литература

1. Государственная фармакопея Республики Беларусь (ГФ РБ II). В 2 т. Т. 1 : Общие методы контроля качества лекарственных средств / Министерство здравоохранения Республики Беларусь, Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении ; под общ. ред. А. А. Шерякова. 2-е изд. Молодечно : Победа, 2012. 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. Москва, 2021. С. 48, 198.
4. *Фармацевтическая химия* : учеб. / под ред. Г. В. Раменской. Москва : Бином. Лаборатория знаний, 2021. С. 119–132.
5. *Фармацевтическая химия* : учеб. / под ред. Т. В. Плетеневой. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2017. С. 13–18.
6. *Фармацевтическая химия* : учеб. / под ред. А. П. Арзамасцева. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2004. С. 110–120.
7. Лекционный и информационный материал.

Занятие 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 по теме занятия

1. Инструментальные методы анализа. 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. Заполните таблицу.

Метод	Принцип метода	Устройство прибора	Используемый диапазон длин волн	Применение в фарм. анализе	Примеры фармацевтических субстанций
Атомно-абсорбционная спектрометрия					
Молекулярная абсорбционная спектрометрия в ультрафиолетовой области					
Молекулярная абсорбционная спектрометрия в видимой области					
Спектрометрия в инфракрасной области					
Атомно-эмиссионная спектрометрия					
Флуориметрия					
Спектрометрия комбинационного рассеяния					
Нефелометрия					

Метод	Принцип метода	Устройство прибора	Используемый диапазон длин волн	Применение в фарм. анализе	Примеры фармацевтических субстанций
Турбидиметрия					
Рефрактометрия					
Поляриметрия					

Алгоритм выполнения лабораторной работы «Спектрофотометрическое определение хлорамфеникола в капсулах, метформина гидрохлорида в таблетках и контроль качества раствора магния сульфата по показателю «Количественное определение»

Цель работы: сформировать у студентов навыки количественного определения хлорамфеникола в капсулах, метформина гидрохлорида в таблетках и магния сульфата при помощи спектрометрических методов анализа.

1. Спектрофотометрическое определение хлорамфеникола в капсулах.

Точную навеску содержимого капсулы растворяют в воде P и доводят до объема 100,0 мл этим же растворителем. Фильтруют. 2,00 мл полученного раствора (фильтрата) доводят водой P до объема 100,0 мл. Измеряют оптическую плотность полученного раствора относительно воды P 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 $\pm 10\%$.

Формулы и расчеты:

Заключение:

2. Спектрофотометрическое определение метформина гидрохлорида в таблетках.

Испытуемый раствор. Точную навеску порошка растертых таблеток, содержащую около 0,1 г метформина гидрохлорида, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 80 мл воды P , обрабатывают ультразвуком в течение 15 мин, не допуская нагревания выше $25\text{ }^\circ\text{C}$ и доводят объем раствора тем же растворителем до метки, перемешивают и фильтруют. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают 1,0 мл полученного раствора и доводят объем раствора водой до метки.

Записывают спектр поглощения в диапазоне длин волн от 220 до 300 нм в кювете с толщиной слоя 1 см. *Компенсационный раствор.* Вода. Максимум должен находиться при 232 ± 2 нм.

Максимум поглощения:

Заключение:

3. Контроль качества раствора магния сульфата 5 % по показателю «КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ» по ГФ РБ.

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 $\pm 4\%$.

Формулы и расчеты:

Заключение:

Литература

1. Государственная фармакопея Республики Беларусь (ГФ РБ II). В 2 т. Т. 1 : Общие методы контроля качества лекарственных средств / Министерство здравоохранения Республики Беларусь, Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении ; под общ. ред. А. А. Шерякова. 2-е изд. Молодечно : Победа, 2012. 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. Москва, 2021. С. 49–59.

3. Фармацевтическая химия : учеб. / под ред. Г. В. Раменской. Москва : Бином. Лаборатория знаний, 2021. С. 71–97.

4. Фармацевтическая химия : учеб. / под ред. Т. В. Плетеневой. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2017. С. 29–31.

5. Фармацевтическая химия : учеб. / под ред. А. П. Арзамасцева. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2004. С. 7–60.

6. Лекционный и информационный материал.

Занятие 7

ХРОМАТОГРАФИЧЕСКИЕ И БИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ АНАЛИЗЕ

Цель занятия: ознакомить студентов с принципами основных хроматографических и биологических методов анализа и областью их применения в фармацевтическом анализе; сформировать у студентов навыки идентификации фармацевтических субстанций при помощи хроматографических методов анализа.

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 по теме занятия

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. Заполните таблицу.

	Принцип разделения (с указанием ПФ и НФ)	Основные блоки прибора	Возможные детекторы	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				

	Принцип разделения (с указанием ПФ и НФ)	Основные блоки прибора	Возможные детекторы	Применение в фармакопей- ном анализе
Электрофорез				
Капиллярный элек- трофорез				

Алгоритм выполнения лабораторной работы «Контроль качества рутозида тригидрата по показателю «Подлинность»: ТСХ, ВЭЖХ рутаскорбина (аскорутина)»

Цель работы: сформировать у студентов навыки оценки подлинности рутозида тригидрата при помощи ТСХ и ВЭЖХ-анализа аскорутина (рутаскорбина).

1. Идентификация рутозида тригидрата методом ТСХ.

Испытуемый раствор: измельчают 1 таблетку аскорутина (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.

Пластинка: 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.

Вид хроматографических пластинок (зарисовать):

Заключение:

2. ВЭЖХ-анализ рутаскорбина (аскорутина).

Используют испытуемый раствор, приготовленный выше в п.1, перед проведением ВЭЖХ его центрифугируют. В качестве раствора сравнения используют раствор, приготовленный в п.1, перед проведением ВЭЖХ его центрифугируют.

Условия хроматографирования:

– колонка длиной 0,25 м и внутренним диаметром 4,6 мм, заполненная силикагелем октадецилсилильным для хроматографии *P* с размером частиц 5 мкм;

- температура колонки: 30 °С;
- подвижная фаза:
- подвижная фаза А: раствор 2 г/л кислоты муравьиной в воде (по объему);
- подвижная фаза В: раствор 2 г/л кислоты муравьиной в *ацетонитриле Р* (по объему).

Время (мин)	Подвижная фаза А (%, об/об)	Подвижная фаза В (%, об/об)
0	90	10
0–3	90	10
3–20	90 → 75	10 → 25
20–30	75 → 60	25 → 40
30–40	60 → 40	40 → 60

- скорость подвижной фазы: 1,0 мл/мин;
- спектрофотометрический детектор, длина волны 360 нм;
- объем вводимой пробы: 10 мкл.

Необходимо сопоставить времена удерживания стандарта и исследуемого вещества. Отклонение не должно быть более $\pm 15\%$. При помощи метода одного стандарта рассчитать содержание рутозида тригидрата (рутина) в лекарственном средстве. Отклонение от номинального содержания не должно превышать $\pm 10\%$

Хроматограмма (зарисовать):

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. 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. Москва, 2021. С. 61–68.
4. Фармацевтическая химия : учеб. / под ред. Г. В. Раменской. Москва : Бином. Лаборатория знаний, 2021. С.97–102.
5. Фармацевтическая химия : учеб. / под ред. Т. В. Плетеневой. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2017. С. 29–31.
6. Фармацевтическая химия : учеб. / под ред. А. П. Арзамасцева. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2004. С. 63–86.

Занятие 8

ИТОГОВОЕ ЗАНЯТИЕ ПО ТЕМАМ «ОБЩИЕ ВОПРОСЫ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ХИМИИ И МЕТОДЫ, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ АНАЛИЗЕ»

Цель занятия: контроль и корректировка знаний студентов по темам занятий 1–7.

Контрольные вопросы по теме занятия

Блок 1. Общие вопросы фармацевтической химии:

1. Терминология, используемая в фармацевтической химии: лекарственное средство (ЛС), лекарственный препарат, фармацевтическая субстанция, вспомогательное вещество, лекарственная форма, антисептический лекарственный препарат, гомеопатический лекарственный препарат, оригинальный лекарственный препарат, воспроизведенный лекарственный препарат (генерик), биологический лекарственный препарат, иммунологический лекарственный препарат (иммунобиологический лекарственный препарат), радиофармацевтический лекарственный препарат и др.

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

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

4. Источники и способы получения лекарственных средств: выделение лекарственных веществ из природных источников, химическая модификация природных соединений.

5. Источники и способы получения лекарственных средств: получение лекарственных веществ путем полного химического синтеза, применение биотехнологических и микробиологических методов для получения лекарственных веществ.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Блок 2. Методы анализа, используемые в фармацевтической химии:

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

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

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

4. Кислотно-основное титрование в водных средах. Сущность метода (*титрант, уравнения протекающих реакций, установление конечной точки титрования (КТТ) (индикаторы и др.), условия выполнения*). Применение в фармацевтическом анализе.

5. Кислотно-основное титрование в водной-органических средах. Сущность метода. Применение в фармацевтическом анализе.

6. Кислотно-основное титрование в неводных средах. Сущность метода. Применение в фармацевтическом анализе.

7. Комплексометрическое титрование: комплексометрия. Сущность метода. Применение в фармацевтическом анализе.

8. Осадительное титрование: аргентометрия. Сущность метода. Применение в фармацевтическом анализе.

9. Окислительно-восстановительное титрование: йоди(о)метрия, хлориодометрия, йодатометрия, броматометрия. Сущность методов. Применение в фармацевтическом анализе.

10. Окислительно-восстановительное титрование: нитритометрия, перманганатометрия, дихроматометрия, цериметрия. Сущность методов. Применение в фармацевтическом анализе.

11. Спектрометрические методы: общая характеристика и классификация.

12. Атомно-абсорбционная спектрометрия. Основные принципы. Устройство прибора. Применение в фармацевтическом анализе.

13. Молекулярная абсорбционная спектрометрия в ультрафиолетовой и видимой областях. Основные принципы. Устройство приборов, их различия. Применение в фармацевтическом анализе.

14. Спектрометрия в инфракрасной области. Основные принципы. Устройство прибора. Применение в фармацевтическом анализе.

15. Атомно-эмиссионная спектрометрия. Основные принципы. Устройство прибора. Применение в фармацевтическом анализе.

16. Флуориметрия. Основные принципы. Устройство прибора. Применение в фармацевтическом анализе.

17. Спектрометрические методы, основанные на рассеянии электромагнитного излучения (спектрометрия комбинационного рассеяния, нефелометрия, турбидиметрия). Основные принципы. Устройство приборов. Применение в фармацевтическом анализе.

18. Рефрактометрия. Основные принципы. Устройство прибора. Применение в фармацевтическом анализе.

19. Хироптические методы анализа (поляриметрия, спектрометрия кругового дихроизма). Основные принципы. Устройство приборов. Применение в фармацевтическом анализе.

20. Хроматографические методы анализа. Общая характеристика и классификация.

21. Газовая хроматография. Основные принципы. Классификация. Устройство газового хроматографа. Детекторы. Применение в фармацевтическом анализе.

22. ТСХ. Основные принципы. Способы получения. Основные хроматографические параметры. Применение в фармацевтическом анализе.

23. ВЭЖХ. Основные принципы. Устройство жидкостного хроматографа. Детекторы. Применение в фармацевтическом анализе.

24. Виды жидкостной хроматографии (эксклюзионная хроматография, ионообменная хроматография). Сверхкритическая флюидная хроматография. Основные принципы. Применение в фармацевтическом анализе.

25. Масс-спектрометрия. Основные принципы и этапы. Основные методы ионизации. Применение в фармацевтическом анализе. Сочетание масс-спектрометрии с хроматографическими методами.

26. Термические методы анализа: термогравиметрия, дифференциальный термический анализ, дифференциальная сканирующая калориметрия. Основные принципы. Применение в фармацевтическом анализе.

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

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

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

Литература

См. литературу к занятиям 1–7.

Занятие 9

МЕТОДЫ ИДЕНТИФИКАЦИИ НЕОРГАНИЧЕСКИХ КАТИОНОВ И АНИОНОВ, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ В ФАРМАКОПЕЙНОМ АНАЛИЗЕ

Цель занятия: ознакомить студентов с сущностью химических процессов, протекающих при фармакопейной идентификации неорганических катионов и анионов, а также условия проведения реакций идентификации; сформировать у студентов навыки проведения идентификации (установления подлинности) неорганических катионов и анионов в соответствии с требованиями общей статьи ГФ РБ.

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

Контрольные вопросы по теме занятия

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». Частные реакции идентификации.

3. Реакции идентификации неорганических катионов: алюминий, аммония соли, аммония соли и соли летучих оснований, висмут, железо, калий, кальций, магний, натрий, ртуть, свинец, серебро, сурьма, цинк.

4. Реакции идентификации неорганических анионов: бромиды, иодиды, карбонаты и гидрокарбонаты, мышьяк (арсениты и арсенаты), нитраты, нитриты, силикаты, сульфаты, сульфиты, фосфаты, хлориды.

Задания для самостоятельной работы студента

1. Заполните таблицу.

Ион	Реагент	Особенности проведения	Аналитический эффект	Уравнение протекающей реакции
Al^{3+}				
NH_4^+				
Аммония соли и соли летучих оснований				
Bi^{3+}				
Fe^{2+}				
Fe^{3+}				
K^+				
Ca^{2+}				
Mg^{2+}				
As(III)				
As(V)				

Окончание табл.

Ион	Реагент	Особенности проведения	Аналитический эффект	Уравнение протекающей реакции
Na^+				
Hg^{2+}				
Pb^{2+}				
Ag^+				
Sb^{3+}				
Sb^{5+}				
Zn^{2+}				
Br^-				
I^-				
Cl^-				
CO_3^{2-}				
NO_3^-				
NO_2^-				
SiO_3^{2-}				
SO_4^{2-}				
SO_3^{2-}				
PO_4^{3-}				

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

Цель работы: сформировать у студентов навыки идентификации неорганических катионов и анионов при помощи химических реакций.

Порядок выполнения работы. Реакции идентификации катионов.

Алюминий (Al^{3+})

Около 15 мг испытуемого образца растворяют в 2 мл воды. К полученному раствору или раствору, указанному в частной статье, прибавляют 0,5 мл *кислоты хлористоводородной разведенной Р* и около 0,5 мл *реактива тиоацетамида Р*, осадок не образуется. Затем прибавляют по каплям *раствор натрия гидроксида разведенный Р*, образуется гелеобразный белый осадок, растворяющийся при последующем прибавлении *раствора натрия гидроксида разведенного Р*. К полученному раствору постепенно прибавляют *раствор аммония хлорида Р*, вновь образуется гелеобразный белый осадок.

Уравнения реакций с указанием аналитического эффекта:

Заключение:

Аммония соли и соли летучих оснований

Около 20 мг испытуемого образца растворяют в 2 мл воды. К полученному раствору или к 2 мл раствора, указанного в частной статье, прибавляют 2 мл раствора *натрия гидроксида разведенного Р*. При нагревании раствора выделяются пары аммиака, которые обнаруживаются по запаху и щелочной реакции (посинение лакмусовой бумажки).

Уравнения реакций с указанием аналитического эффекта:

Заключение:

Висмут (Bi^{3+})

0,5 г испытуемого образца растворяют в 10 мл *кислоты хлористоводородной разведенной Р*. Полученный раствор или 10 мл раствора, указанного в частной статье, кипятят в течение 1 минуты, охлаждают и при необходимости фильтруют. К 1 мл полученного раствора прибавляют 20 мл воды; образуется белый или светло-желтый осадок, цвет которого после прибавления от 0,05 мл до 0,1 мл *раствора натрия сульфида Р* изменяется на коричневый.

Около 45 мг исследуемого образца растворяют в 10 мл *кислоты азотной разведенной Р*. Полученный раствор или 10 мл раствора, указанного в частной статье, кипятят в течение 1 минуты, охлаждают и при необходимости фильтруют. К 5 мл полученного раствора прибавляют 2 мл раствора 100 г/л *тиомочевины Р*; появляется желтовато-оранжевое окрашивание или образуется оранжевый осадок. Затем прибавляют 4 мл раствора 25 г/л *натрия фторида Р*; раствор не обесцвечивается в течение 30 минут.

Навеску испытуемого образца, содержащую около 50 мг иона висмута, взбалтывают с 5 мл *кислоты серной разведенной Р* и фильтруют. К фильтрату прибавляют 2 капли раствора *калия йодида Р1*; образуется черный осадок, растворимый в избытке реактива с образованием растворов желтовато-оранжевого цвета.

Уравнения реакций с указанием аналитического эффекта:

Заключение:

Железо (Fe^{2+}) и (Fe^{3+})

Навеску испытуемого образца, содержащую около 10 мг железо-иона (Fe^{2+}), растворяют в 1 мл *воды Р*. К полученному раствору или к 1 мл раствора, указанного в частной статье, прибавляют 1 мл раствора *калия феррицианида Р*; образуется синий осадок, не растворяющийся при прибавлении *кислоты хлористоводородной разведенной Р*.

Навеску испытуемого образца содержащего около 1 мг железа-иона (Fe^{3+}), растворяют в 30 мл *воды Р*. К полученному раствору или к 3 мл раствора, указанного в частной статье, прибавляют 1 мл *кислоты хлористоводородной разведенной Р* и 1 мл раствора *калия тиоционата Р*; появляется красное окрашивание. Отбирают две порции полученного раствора по 1 мл каждая. К одной порции прибавляют 5 мл *спирта изоамилового Р* или 5 мл *эфира Р*, встряхивают и оставляют до расслоения; органический слой окрашивается в розовый цвет.

Навеску испытуемого образца, содержащую не менее 1 мг железо-иона (Fe^{3+}), растворяют в 1 мл *воды Р*. К полученному раствору или к 1 мл раствора, указанного в частной статье, прибавляют 1 мл раствора *калия ферроцианида Р*; образуется синий осадок, не растворяющийся при прибавлении 5 мл *кислоты хлористоводородной разведенной Р*.

Уравнения реакций с указанием аналитического эффекта:

Аналитический эффект:

Заключение:

Калий (K^+)

0,1 г испытуемого образца растворяют в 2 мл *воды Р*. К полученному раствору или к 2 мл раствора, указанного в частной статье, прибавляют 1 мл раствора *натрия карбоната Р* и нагревают; осадок не образуется. К горячему раствору прибавляют 0,05 мл раствора *натрия сульфида Р*; осадок не образуется. Раствор охлаждают в ледяной воде, прибавляют 2 мл раствора 150 г/л *кислоты винной Р* и отстаивают; образуется белый кристаллический осадок.

Около 40 мг испытуемого образца растворяют в 1 мл *воды Р*. К полученному раствору или к 1 мл раствора, указанного в частной статье, прибавляют 1 мл кислоты *уксусной разведенной Р* и 1 мл свежеприготовленного раствора 100 г/л *натрия кобальтинитрита Р*; тотчас образуется желтый или оранжево-желтый осадок.

Соль калия, внесенная в бесцветное пламя, окрашивает его в фиолетовый цвет или при рассматривании через синее стекло — в пурпурно-красный.

Уравнения реакций с указанием аналитического эффекта:

Заключение:

Кальций (Ca²⁺)

Около 20 мг или указанное в частной статье количество испытуемого образца растворяют в 5 мл *кислоты уксусной Р*. К полученному раствору прибавляют 0,5 мл раствора *калия ферроцианида Р* (гексацианоферрат (II) калия); раствор остается прозрачным. К раствору добавляют около 50 мг аммония хлорида; образуется белый кристаллический осадок.

К 1 мл раствора, содержащего испытуемый образец в количестве 2–20 мг кальций-иона (Ca²⁺), прибавляют 1 мл раствора 40 г/л *аммония оксалата Р*; образуется белый осадок, нерастворимый в *кислоте уксусной разведенной Р* и *растворе аммиака Р*, растворимый в разведенных минеральных кислотах.

Соль кальция, смоченная кислотой хлористоводородной и внесенная в бесцветное пламя, окрашивает его в оранжево-красный цвет.

Уравнения реакций с указанием аналитического эффекта:

Заключение:

Магний (Mg²⁺)

Около 15 мг испытуемого образца растворяют в 2 мл *воды Р*. К полученному раствору или к 2 мл раствора, указанного в частной статье, 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.

Уравнения реакций с указанием аналитического эффекта:

Заключение:

Натрий (Na^+)

0,1 г испытуемого образца растворяют в 2 мл воды *P*. К полученному раствору или к 2 мл раствора, указанного в частной статье, прибавляют 2 мл 150 г/л калия карбоната *P* и нагревают до кипения; осадок не образуется. К раствору прибавляют 4 мл раствора калия пирантимоната *P* и нагревают до кипения, затем охлаждают в ледяной воде и при необходимости протирают внутренние стенки пробирки стеклянной палочкой; образуется плотный осадок белого цвета.

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

Уравнения реакций с указанием аналитического эффекта:

Заключение:

Свинец (Pb^{2+})

0,1 г испытуемого образца растворяют в 1 мл кислоты уксусной *P*. К полученному раствору или к 1 мл раствора, указанного в частной статье, прибавляют 2 мл раствора калия хромата *P*; образуется желтый осадок, растворяющийся при прибавлении 2 мл раствора натрия гидроксида концентрированного *P*.

50 мг испытуемого образца растворяют в 1 мл кислоты уксусной *P*. К полученному раствору или к 1 мл раствора, указанного в частной статье, прибавляют 10 мл воды и 0,2 мл раствора калия йодида *P*, образуется желтый осадок. Смесь кипятят в течение 1–2 минут; осадок растворяется. Раствору дают остыть; вновь образуется осадок в виде блестящих желтых пластинок.

Уравнения реакций с указанием аналитического эффекта:

Заключение:

Серебро (Ag^+)

Около 10 мг испытуемого образца растворяют в 10 мл *воды P*. К полученному раствору или к 10 мл раствора, указанного в частной статье, прибавляют 0,3 мл *кислоты хлористоводородной P1*, образуется белый творожистый осадок, растворяющийся при прибавлении 3 мл *раствора аммиака разведенного P1*.

К 1 мл раствора испытуемого образца, эквивалентного 5 мг иона серебра, прибавляют *раствор аммиака разведенного P1* до растворения образующегося вначале осадка, затем прибавляют 2–3 капли раствора *формальдегида P* и нагревают; на стенках пробирки образуется блестящий налет металлического серебра.

Уравнения реакций с указанием аналитического эффекта:

Заключение:

Цинк (Zn^{2+})

0,1 г испытуемого образца растворяют в 5 мл *воды P*. К полученному раствору или к 5 мл раствора, указанного в частной статье, прибавляют 0,2 мл *раствора натрия гидроксида концентрированного P*; образуется белый осадок. Затем прибавляют еще 2 мл *раствора натрия гидроксида концентрированного P*; осадок растворяется. К полученному раствору прибавляют 10 мл *раствора аммония хлорида P*; раствор остается прозрачным. К раствору прибавляют 0,1 мл *раствора натрия сульфида P*; образуется белый хлопьевидный осадок.

К 2 мл раствора, содержащего испытуемый образец в количестве 5–20 мг цинк-иона (Zn^{2+}), прибавляют 0,5 мл раствора *калия ферроцианида P*; образуется белый осадок, нерастворимый в *кислоте хлористоводородной разведенной P*.

Уравнения реакций с указанием аналитического эффекта:

Заключение:

Реакции идентификации анионов

Бромиды (Br^-)

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

К 1 мл раствора, содержащего испытуемый образец в количестве, эквивалентном около 2–30 мг бромид-иона (Br^-), прибавляют 1 мл *кислоты хлористоводородной разведенной P*, 0,5 мл свежеприготовленного раствора 50 г/л *хлорамина P*, 1 мл *хлороформа P* и взбалтывают; хлороформный слой приобретает желто-бурую окраску.

Уравнения реакций с указанием аналитического эффекта:

Заключение:

Йодиды (I^-)

Навеску испытуемого образца, содержащего около 4 мг йодид-иона (I^-), растворяют в 2 мл *воды P*. Полученный раствор или 2 мл раствора, указанного в частной статье, подкисляют *кислотой азотной разведенной P*, прибавляют около 0,4 мл *раствора серебра нитрата P₁*, перемешивают и отстаивают до образования светло-желтого творожистого осадка. Осадок отделяют центрифугированием и промывают 3 порциями *воды P* по 1 мл каждая. Эту операцию проводят быстро в защищенном от яркого света месте; при этом допускается, чтобы жидкость над осадком не была полностью прозрачной. Осадок суспендируют в 2 мл *воды P* и прибавляют 1,5 мл *раствора аммиака P*; осадок не растворяется.

К 2 мл раствора испытуемого образца, содержащего около 5 мг йодид-иона (I^-) в 1 мл, или к 0,2 мл раствора, указанного в частной статье, прибавляют 0,5 мл *кислоты серной разведенной P*, 0,1 мл *раствора калия дихромата P*, 2 мл *воды P*, 2 мл *хлороформа P*, встряхивают в течение нескольких секунд и оставляют до расслоения; хлороформный слой приобретает фиолетовую или красно-фиолетовую окраску.

При нагревании 0,1 г испытуемого образца с 1 мл *кислоты серной P* выделяются фиолетовые пары йода.

Уравнения реакций с указанием аналитического эффекта:

Заключение:

Карбонаты (CO_3^{2-}) (не выполняем реакцию (а))

0,2 г испытуемого образца растворяют в 2 мл *воды P*. К полученному раствору прибавляют 0,5 мл насыщенного раствора *магнезия сульфата P*; образуется белый осадок (отличие от гидрокарбоната, растворы, которых образуют осадок только при кипячении).

0,2 г испытуемого образца растворяют в 2 мл *воды P*. К полученному раствору прибавляют 0,05 мл *раствора фенолфталеина P*; появляется красное окрашивание (отличие от гидрокарбонатов, растворы которых остаются бесцветными).

Уравнения реакций с указанием аналитического эффекта:

Заключение:

Нитраты (NO_3^-)

Раствор, содержащий испытуемый образец в количестве около 2 мг нитрат-иона (NO_3^-), не обесцвечивает раствор 1 г/л калия перманганата *P*, подкисленный кислотой серной разведенной (отличие от нитритов).

Уравнения реакций:

Заключение:

Нитриты (NO_2^-)

Несколько кристаллов антипирина (*феназона P*) растворяют в фарфоровой чашке в 0,1 мл кислоты хлористоводородной разведенной *P*, прибавляют 0,1 мл раствора, содержащего около 1 мг нитрит-иона (NO_2^-); появляется зеленое окрашивание (отличие от нитратов).

К навеске испытуемого образца, эквивалентной 30 мг нитрит-иона, прибавляют 1 мл кислоты серной разведенной *P*; выделяются желто-бурые пары (отличие от нитратов).

Уравнения реакций с указанием аналитического эффекта:

Заключение:

Сульфаты (SO_4^{2-})

Около 45 мг испытуемого образца растворяют в 5 мл воды *P*. К полученному раствору или к 5 мл раствора, указанного в частной статье, прибавляют 1 мл кислоты хлористоводородной разведенной *P* и 1 мл раствора бария хлорида *P*₁; образуется белый осадок.

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 *P* (в отличие от йодатов). Смесь кипятят; осадок не окрашивается (отличие от селенатов и вольфрамов).

Уравнения реакций с указанием аналитического эффекта:

Заключение:

Сульфиты (SO_3^{2-})

К 2 мл раствора, содержащего испытуемый образец в количестве 10–30 мг сульфит-иона (SO_3^{2-}), прибавляют 2 мл кислоты хлористоводородной разведенной P и встряхивают; постепенно выделяется сернистый газ, обнаруживаемый по характерному резкому запаху.

К указанному в частной статье раствору, содержащему сульфит-ион (SO_3^{2-}), прибавляют 0,1 мл 0,5 M раствора йода; реактив обесцвечивается.

Уравнения реакций с указанием аналитического эффекта:

Заключение:

Фосфаты (ортофосфаты) (PO_4^{3-})

К 5 мл раствора, указанного в частной статье, при необходимости нейтрализованного, прибавляют 5 мл раствора серебра нитрата P_1 ; образуется желтый осадок, цвет которого не изменяется при кипячении и который растворяется при прибавлении раствора аммиака.

К 1 мл раствора испытуемого образца, содержащего 10–30 мг иона-фосфата в кислоте азотной разведенной P , прибавляют 2 мл раствора аммония молибдата P и нагревают; образуется желтый кристаллический осадок, растворяемый в растворе аммиака разведенного P_1 .

К 1 мл раствора испытуемого образца, содержащего 10–30 мг иона фосфата, прибавляют 1 мл раствора аммония хлорида P , 1 мл раствора аммиака разведенного P_1 и 0,5 мл раствора 100 г/л магния сульфата P ; образуя белый кристаллический осадок, растворимый в разведенных минеральных кислотах.

Уравнения реакций с указанием аналитического эффекта:

Заключение:

Хлориды (Cl⁻)

Навеску испытуемого образца, содержащую около 2 мг хлорид-иона (Cl⁻), растворяют в 2 мл воды Р. Полученный раствор или 2 мл раствора, указанного в частной статье, 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 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.

Навеску испытуемого образца, содержащую около 15 мг хлорида или количество, указанное в частной статье, помещают в пробирку, прибавляют 0,2 г калия дихромата Р и 1 мл кислоты серной Р. У входного отверстия пробирки помещают фильтровальную бумагу, пропитанную 0,1 мл раствора дифенилкарбазида Р; бумага окрашивается в фиолетово-красный цвет.

Уравнения реакций с указанием аналитического эффекта:

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

Занятие 10

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 по теме занятия

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. Заполните таблицу.

	Реагент	Особенности проведения	Аналитический эффект	Уравнение протекающей реакции
Алкалоиды				
Первичные ароматические амины				
Ацетаты				
Ацетил				
Барбитураты N1-незамещенные				
Бензоаты				

	Реагент	Особенности проведения	Аналитический эффект	Уравнение протекающей реакции
Ксантины				
Лактаты				
Салицилаты				
Тартраты				
Цитраты				
Сложные эфиры				

Алгоритм выполнения лабораторной работы «Фармакопейная идентификация органических ионов и функциональных групп с помощью химических реакций, органических веществ с помощью инструментальных методов»

Цель работы: сформировать у студентов навыки идентификации органических ионов и функциональных групп при помощи химических реакций и органических веществ при помощи инструментальных методов.

Порядок выполнения работы

Реакции идентификации на органические ионы и функциональные группы по ГФ РБ

Алкалоиды

Несколько миллиграммов или указанное в частной статье количество испытуемого образца растворяют в 5 мл *воды Р*, прибавляют *кислоту хлористоводородную разведенную Р* до кислой реакции раствора (2.2.4), затем 1 мл раствора *калия йодовисмутата Р* (реактив Драгендорфа); тотчас образуется оранжевый или оранжево-красный осадок.

Уравнения реакций с указанием аналитического эффекта:

Заключение:

Амины ароматические первичные

Испытуемый раствор, указанный в частной статье, подкисляют кислотой *хлористоводородной разведенной Р #* (или 0,05 г испытуемого образца растворяют в *кислоте хлористоводородной разведенной Р #*) и прибавляют 0,2 мл раствора *натрия нитрита Р*.

Через 1–2 мин прибавляют 1 мл раствора β -нафтола *P*; появляется интенсивное оранжевое или красное окрашивание и, как правило, образуется осадок такого же цвета.

Уравнения реакций с указанием аналитического эффекта:

Заключение:

Ацетаты

Испытуемый образец нагревают с равным количеством *кислоты щавелевой P*; выделяется кислота уксусная, обнаруживаемая по запаху и кислой реакции (2.2.4).

К 2 мл нейтрального раствора испытуемого образца, содержащего 20–60 мг ацетат-иона (CH_3COO^-), прибавляют 0,2 мл раствора 30 г/л *железа (III) хлорида P*; появляется красно-коричневое окрашивание, исчезающее при прибавлении минеральных разведенных кислот.

2 мл раствора испытуемого образца, содержащего 20–60 мг (CH_3COO^-), нагревают с равным количеством *кислоты серной концентрированной P* и 0,5 мл *96 % спирта P*; образуется этилацетат, обнаруживаемый по запаху.

Уравнения реакций с указанием аналитического эффекта:

Заключение:

Барбитураты (за исключением N-замещенных)

Около 5 мг испытуемого образца растворяют в 3 мл *метанола P*, прибавляют 0,1 мл раствора, содержащего 100 г/л *кобальта нитрата P* и 100 г/л *кальция хлорида P*, перемешивают и прибавляют при встряхивании 0,1 мл раствора *натрия гидроксида разведенною P*. Появляется фиолетово-синее окрашивание и образуется осадок.

Уравнения реакций с указанием аналитического эффекта:

Заключение:

Бензоаты

К 1 мл раствора, указанного в частной статье, прибавляют 0,5 мл раствора *железа (III) хлорида P₁*; образуется розовато-желтый осадок, растворимый в *эфире P*.

0,2 г испытуемого образца при необходимости подготовленного, как указано в частной статье, помещают в пробирку, смачивают 0,2 мл или 0,3 мл *кислоты серной P* и осторожно нагревают дно пробирки; на внутренних стенках пробирки появляется белый налет.

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

Уравнения реакций с указанием аналитического эффекта:

Заключение:

Ксантины

К нескольким миллиграммам или как указано в частной статье прибавляют 0,1 мл раствора *водорода пероксида концентрированного P*, 0,3 мл *кислоты хлористоводородной разведенной P* и выпаривают на водяной бане до получения сухого желтовато-красного остатка. К остатку прибавляют 0,1 мл *аммиака разведенного P₂*; цвет осадка изменяется на фиолетово-красный.

Уравнения реакций с указанием аналитического эффекта:

Заключение:

Лактаты

Навеску испытуемого образца, эквивалентную 5 мг кислоты молочной, растворяют в 5 мл *воды P*. К полученному раствору или 5 мл раствора, указанного в частной статье, прибавляют 1 мл *бромной воды P*, 0,5 мл *кислоты серной разведенной P* и нагревают на водяной бане, периодически перемешивая стеклянной палочкой, до обесцвечивания раствора. К раствору

прибавляют 4 г *аммония сульфата P* и перемешивают. Прибавляют по каплям, не перемешивая, 0,2 мл раствора 100 г/л *натрия нитропруссиды P* в *кислоте серной разведенной P*, осторожно прибавляют, также не перемешивая, 1 мл раствора *аммиака концентрированного P* и выдерживают в течение 30 мин; на границе двух жидкостей образуется темно-зеленое кольцо.

Уравнения реакций с указанием аналитического эффекта:

Заключение:

Салицилаты

К 1 мл раствора, указанного в частной статье, прибавляют 0,5 мл раствора *железа (III) хлорида P₁*; появляется фиолетовое окрашивание, которое не исчезает после прибавления 0,1 мл *кислоты уксусной P*, #но исчезает при прибавлении *кислоты хлористоводородной разведенной P*; при этом образуется белый кристаллический осадок салициловой кислоты.

0,5 г испытуемого образца растворяют в 10 мл *воды P*. К полученному раствору или к 10 мл раствора, указанного в частной статье, прибавляют 0,5 мл *кислоты хлористоводородной P*. Полученный осадок после перекристаллизации из горячей *воды P* и высушивания под вакуумом (2.2.32) имеет температуру плавления (2.2.14) от 156 °С до 161 °С.

Уравнения реакций с указанием аналитического эффекта:

Заключение:

Тартраты

Около 15 мг испытуемого образца растворяют в 5 мл *воды P*. К полученному раствору или к 5 мл раствора, указанного в частной статье, прибавляют 0,05 мл раствора 10 г/л *железа (II) сульфата P* и 0,05 мл раствора *пероксида водорода разведенного P*; появляется неустойчивое желтое окрашивание. После обесцвечивания раствора к нему прибавляют по каплям *раствор натрия гидроксида разведенный P*; появляется интенсивное синее окрашивание.

К 0,1 мл раствора испытуемого образца, содержащего около 15 мг/мл *кислоты винной*, или к 0,1 мл раствора, указанного в частной статье, прибавляют 0,1 мл раствора 100 г/л *калия бромиды P*, 0,1 мл раствора 20 г/л *резорцина P*, 3 мл *кислоты серной P* и нагревают на водяной бане от 5 мин до 10 мин; появляется темно-синее окрашивание. Раствор охлаждают и вливают в *воду P*; окраска раствора изменяется на красную.

Уравнения реакций с указанием аналитического эффекта:

Заключение:

Цитраты

Навеску испытуемого образца, содержащую около 50 мг кислоты лимонной, растворяют в 5 мл воды *P*. К полученному раствору или к 5 мл раствора, указанного в частной статье, прибавляют 0,5 мл кислоты серной *P* и 1 мл раствора калия перманганата *P*. Раствор нагревают до обесцвечивания, прибавляют 0,5 мл раствора 100 г/л натрия нитропруссиды *P* в кислоте серной разведенной *P*, 4 г кислоты сульфаминовой *P*. К смеси прибавляют раствор аммиака концентрированный *P* до щелочной реакции среды, прибавляя его по каплям до полного растворения кислоты сульфаминовой. Прибавление избытка раствора аммиака концентрированного *P* приводит к появлению фиолетового окрашивания, переходящего в фиолетово-синее.

К 1 мл нейтрального раствора испытуемого образца, содержащего 2–10 мг цитрат-иона, прибавляют 1 мл раствора 200 г/л кальция хлорида *P*; раствор остается прозрачным; при кипячении раствора образуется белый осадок, растворимый в кислоте хлористоводородной разведенной *P*.

Уравнения реакций с указанием аналитического эффекта:

Заключение:

Эфиры сложные

К 30 мг или к указанному в частной статье количеству испытуемого образца прибавляют 0,5 мл раствора 70 г/л гидроксилamina гидрохлорида *P* в метаноле *P*, 0,5 мл раствора 100 г/л калия гидроксида *P* в 96 % спирте *P*, нагревают до кипения и охлаждают. Полученный раствор подкисляют кислотой хлористоводородной разведенной *P*, прибавляют 0,2 мл раствора железа (III) хлорида *P*₁, разбавленного в 10 раз; появляется синевато-красное или красное окрашивание.

Уравнения реакций с указанием аналитического эффекта:

Заключение:

Анализ лекарственных веществ

Хинин (R)-(6-Метоксихинолин-4-ил)[(2S,4S,5R)-5-этенил-1-азабицикло[2.2.2]октан-2-ил]метанола гидрохлорид (1:1), дигидрат 20 мг субстанции растворяют в 20 мл воды. К 5 мл полученного раствора прибавляют 3 капли кислоты разведенной серной P; должна наблюдаться голубая флюоресценция.

Наблюдения:

Заключение:

Бендазола гидрохлорид (дибазол) 2-Бензил-1H-бензимидазола гидрохлорид. Растворяют 20 мг субстанции в 5 мл воды P, прибавляют 0,15 мл кислоты хлористоводородной разведенной P, 0,15 мл 0,1 M раствора йода и взбалтывают; должен образоваться красновато-серебристый осадок.

Уравнения реакций с указанием аналитического эффекта:

Заключение:

Кофеин 1,3,7-Триметил-1H-пурин-2,6(3H,7H)-дион. К 0,5 мл раствора для инъекций прибавляют 0,05 мл раствора калия йодида йодированного P. Раствор остается прозрачным. К полученному раствору прибавляют 0,1 мл кислоты хлористоводородной разведенной P. Образуется коричневый осадок. Нейтрализуют раствором натрия гидроксида разведенным P. Осадок растворяется.

Уравнения реакций с указанием аналитического эффекта:

Заключение:

Аминокислоты (глутаминовая кислота, аспарагиновая кислота, аргинин, глицин и др.)

20 мг субстанции растворяют при нагревании в 1 мл воды *P*, прибавляют 1 мл свеже-приготовленного раствора нингидрина *P* и нагревают; должно появиться сине-фиолетовое окрашивание.

Уравнения реакций с указанием аналитического эффекта:

Заключение:

Контроль качества атенолола по показателю «ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)» по ГФ РБ II

Абсорбционная спектрофотометрия в ультрафиолетовой области

Испытание проводят согласно ГФ РБ 2.2.25, том 1.

Испытуемый раствор. 0,010 г испытуемого образца субстанции растворяют в этаноле *P* и доводят до объема 10,0 мл этим же растворителем. 1,0 мл полученного раствора доводят этанолом *P* до объема 100 мл.

Диапазон длин волн: от 230 до 350 нм. Максимумы поглощения: при 275 нм и при 282 нм.

Согласно ГФ РБ отношение оптических плотностей должно находиться в диапазоне: A_{275}/A_{282} — от 1,15 до 1,20.

Максимумы поглощения:

Расчет отношения оптических плотностей:

Заключение:

Контроль качества левоментола по показателю «ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)» по ГФ РБ

Удельное оптическое вращение 1,00 г испытуемого образца растворяют в 96% спирте *P* и доводят до объема 10,0 мл этим же растворителем. Измеряют угол оптического вращения и рассчитывают удельное оптическое вращение. Согласно ГФ РБ удельное оптическое вращение должно находиться в пределах от –48 до –51.

Формулы и расчеты:

Заключение:

Литература

1. Государственная фармакопея Республики Беларусь (ГФ РБ II). В 2 т. Т. 1 : Общие методы контроля качества лекарственных средств / Министерство здравоохранения Республики Беларусь, Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении ; под общ. ред. А. А. Шерякова. 2-е изд. Молодечно : Победа, 2012. 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. Москва, 2021. С. 156–163.
4. Фармацевтическая химия : учеб. / под ред. Г. В. Раменской. Москва : Бином. Лаборатория знаний, 2021. С. 195–225.
5. Фармацевтическая химия: учеб. / под ред. Т. В. Плетеневой. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2017. С. 165–205.
6. Фармацевтическая химия: учеб. / под ред. А. П. Арзамасцева. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2004. С. 91–101.
7. Лекционный и информационный материал.

Занятие 11

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; сформировать у студентов навыки определения температуры плавления фармацевтических субстанций (на примере капиллярного метода), плотности жидкостей с помощью пикнометра и вязкости с использованием капиллярной вискозиметрии.

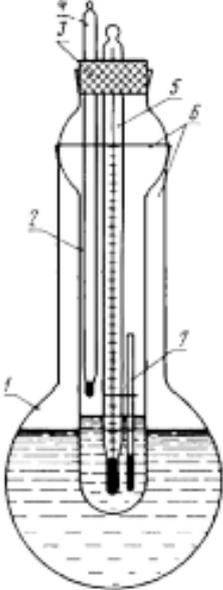
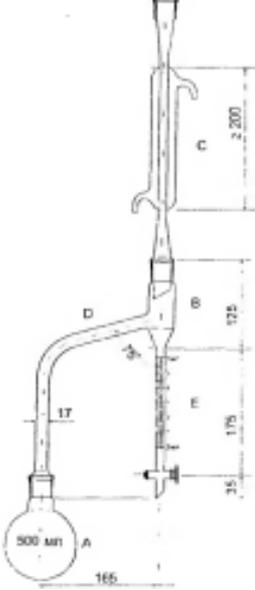
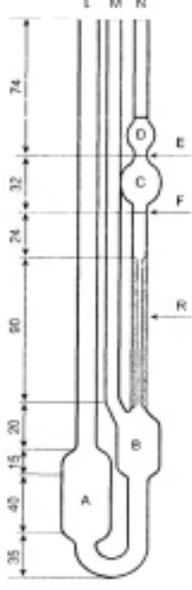
Требования к исходному уровню знаний: повторить основы термодинамики; основы гидродинамики.

Контрольные вопросы по теме занятия

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. Узнать прибор, подписать основные элементы.

		
<p>1 – 2 – 3 – 4 – 5 – 6 – 7 –</p>	<p>A – B – C – D – E –</p>	<p>A – B – C – D – E – F – L – M – N – R –</p>

Алгоритм выполнения лабораторной работы «Определение температуры плавления салициловой кислоты. Определение относительной плотности серной кислоты.

Определение динамической вязкости раствора для инъекций хондроитина по методу капиллярной вискозиметрии. Контроль качества этилового спирта 96 % по показателю «Испытания»: определение относительной плотности»

Цель работы: сформировать у студентов навыки определения температуры плавления салициловой кислоты, относительной плотности серной кислоты и спирта 96 %, динамической вязкости раствора для инъекций хондроитина сульфата.

1. Определение температуры плавления салициловой кислоты. Согласно ГФ РБ температура плавления при контроле качества субстанций по показателю «ИСПЫТАНИЯ» определяется для бендазола гидрохлорида, жира твердого, какао масла, кокосового масла, ланолина водного, соевого масла, цетилового спирта, цитостеарилового спирта.

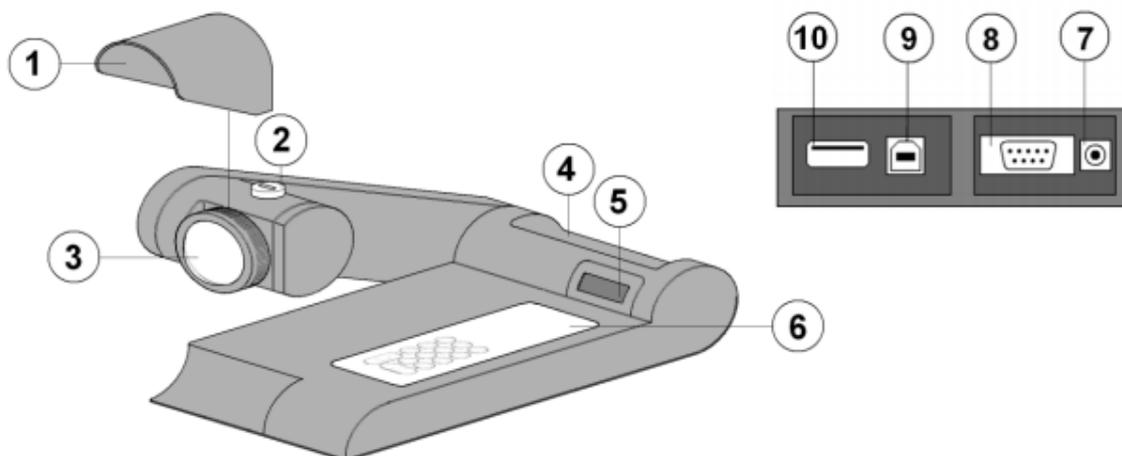
Для получения практического навыка определения температуры плавления капиллярным методом в данной лабораторной работе будет использована фармацевтическая субстанция *салициловой кислоты* (для нее определение температуры плавления используется при контроле качества по показателю «ПОДЛИННОСТЬ»).

Для выполнения лабораторной работы необходимо ознакомиться с разделом 2.2.14. Температура плавления — капиллярный метод (ГФ РБ, том 1, С. 55).

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. 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 °С ниже предполагаемой температуры плавления.
4. Нажмите ENTER.
5. Установите режим нагревания (скорость подъема температуры):
 - от 0,5 до 1 °С/мин при определении температуры плавления ниже 100 °С;
 - от 1 до 1,5 °С/мин при определении температуры плавления от 100 °С до 150 °С;
 - от 1,5 до 2 °С/мин при определении температуры плавления выше 150 °С;
 - от 2,5 до 3,5 °С/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 °С.

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

Значения:

Заключение:

$$\eta = k \cdot \rho \cdot t,$$

где k — постоянная вискозиметра, $\text{мм}^2/\text{с}^2$ (для ВПЖ4 = 0,82; для ВПЖ2 = 0,01100); ρ — плотность испытуемой жидкости, полученная по методу 1 (описан ниже), $\text{мг}/\text{мм}^3$; t — время истечения жидкости, с.

Расчеты:

4. Контроль качества этилового спирта 96% по показателю «ИСПЫТАНИЯ».

Определение относительной плотности. 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 $\text{г}/\text{см}^3$. 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 $(20 + 0,1)^\circ\text{C}$. 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} ($\text{г}/\text{см}^3$) 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°C , $\text{г}/\text{см}^3$ (с учетом плотности воздуха); 0,0012 — значение плотности воздуха при 20°C , $\text{г}/\text{см}^3$ и барометрическом давлении 101,3 кПа (760 мм рт. ст.).

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

Занятие 12

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

Цель занятия: ознакомить студентов с принципами 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; основными понятиями, связанными с электрохимическими методами анализа; сформировать у студентов навыки определения степени мутности, прозрачности и цветности жидкостей, потенциометрического определения рН растворов.

Требования к исходному уровню знаний: повторить понятие электрического заряда; электрический ток и его параметры; электрическую цепь; законы Ома и Джоуля-Ленца теоретические основы рН-метрии; теоретические основы титрования по Карлу Фишеру.

Контрольные вопросы по теме занятия

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 (ионометрия 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.

Алгоритм выполнения лабораторной работы «Определение степени мутности, прозрачности и цветности растворов. Контроль качества динатрия эдетата по показателю «Испытания»: рН»

Цель работы: сформировать у студентов навыки определения степени мутности, прозрачности и цветности растворов; потенциометрического определения рН.

1. Определение прозрачности растворов. *Выдержка из ГФ РБ 2.2.1, том 1: Определение прозрачности и степени мутности жидкостей*

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

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

Приготовление основной опалесцирующей суспензии

15,0 мл исходной опалесцирующей суспензии доводят водой *P* до объема 1000,0 мл. Срок годности основной опалесцирующей суспензии 24 часа.

Приготовление эталонов. Приготовление эталонов проводят в соответствии с таблицей.

	I	II	III	IV
Основная опалесцирующая суспензия, мл	5,0	10,0	30,0	50,0
Вода <i>P</i> , мл	95,0	90,0	70,0	50,0

Основную опалесцирующую суспензию и воду *P* смешивают и встряхивают перед применением.

Порядок выполнения

1. Необходимо посмотреть в ГФ РБ в частной статье на глицин и алюминия оксид гидратированный требования к прозрачности *раствора S*.

2. Приготовить *раствор S* по указанной в частной статье методике для двух образцов.

3. При необходимости приготовить эталонный раствор по указанной выше методике.

4. Провести определение прозрачности по указанной выше методике.

Наблюдения:

Заключение:

2. Определение цветности растворов.

Испытуемые образцы фармацевтических субстанций:

1. Натрия бензоат
2. Натрия гидрокарбонат
3. Папаверина гидрохлорид
4. Резорцин
5. Сульфациламид натрия
6. Алюминия хлорид гексагидрат
7. Галактоза
8. Глицин
9. Дротаверина гидрохлорид
10. Натрия салицилат

11. Никотинамид
12. Алюминия оксид гидратированный

Порядок выполнения

1. Необходимо посмотреть в ГФ РБ в частной статье на выданный образец требования к цветности *раствора S*.
2. Приготовить необходимую эталонную шкалу (произвести уменьшение объемов в 10 раз).
3. Провести определение требуемого показателя.

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

Раствор считается *бесцветным*, если он выдерживает сравнение с *водой P* или растворителем, или окрашен не более интенсивно, чем эталон В(К)9.

Степень *окрашивания* испытуемого раствора не должна превышать степени окрашивания соответствующего эталона, а цвет испытуемого раствора должен быть максимально приближен к цвету соответствующего эталона.

МЕТОД I

2,0 мл испытуемой жидкости сравнивают с 2,0 мл *воды P*, растворителя или эталона (см. таблицы эталонов), описанного в статье, используя одинаковые пробирки из бесцветного, прозрачного, нейтрального стекла с внешним диаметром 12 мм. Сравнение окраски проводят при рассеянном дневном освещении, просматривая объекты горизонтально (перпендикулярно оси пробирок) на белом матовом фоне. По методу I обычно проводят сравнение окрашивания жидкостей с эталонами [В(К), ВУ(КЖ), У(Ж), ГУ(ЗЖ), R(Кр)]1-3.

МЕТОД II

400 миллиметровый слой испытуемой жидкости сравнивают с 400 миллиметровым слоем *воды P*, растворителя или эталона (см. таблицы эталонов), указанного в частной статье, используя одинаковые пробирки из бесцветного, прозрачного, нейтрального стекла с плоским дном, которые имеют внутренний диаметр от 15 мм до 25 мм. Сравнение окраски проводят при рассеянном дневном освещении, просматривая объекты вдоль вертикальной оси пробирок на белом фоне. По методу II обычно проводят сравнение окрашивания жидкостей с эталонами [В(К), ВУ(КЖ), У(Ж), ГУ(ЗЖ), R(Кр)]4-9.

Эталоны (Растворы сравнения)

Исходные растворы

Желтый раствор.

46 г *железа (III) хлорида P* растворяют в 900 мл смеси *кислота хлористоводородная P* — *вода P* (25:975, об/об) и доводят до объема 1000,0 мл этим же растворителем. Определяют концентрацию полученного раствора и разводят раствор этим же растворителем таким образом, чтобы содержание $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ в 1 мл равнялось 45,0 мг. Раствор хранят в защищенном от света месте.

Красный раствор.

60 г *кобальта хлорида P* растворяют в 900 мл смеси *кислота хлористоводородная P* — *вода P* (25:975, об/об) и доводят до объема 1000,0 мл этим же растворителем. Определяют концентрацию полученного раствора и разводят раствор этим же растворителем таким образом, чтобы содержание $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ в 1 мл равнялось 59,5 мг.

Синий раствор.

63 г *меди сульфата P* растворяют в 900 мл смеси *кислота хлористоводородная P* — *вода P* (25:975, об/об) и доводят до объема 1000,0 мл этим же растворителем. Определяют концентрацию полученного раствора и разводят раствор этим же растворителем таким образом, чтобы содержание $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ в 1 мл равнялось 62,4 мг.

Основные растворы. Пять основных растворов приготавливают с использованием трех исходных, как указано в таблице.

Основной раствор	Объем, мл			
	Желтый раствор	Красный раствор	Синий раствор	Раствор кислоты хлористоводородной (10 г/л HCl)
В (brown) К (коричневый)	3,0	3,0	2,4	1,6
ВУ (brownish-yellow) КЖ (коричневато-желтый)	2,4	1,0	0,4	6,2
У (yellow) Ж (желтый)	2,4	0,6	0,0	7,0
ГУ (greenish-yellow) ЗЖ (зеленовато-желтый)	9,6	0,2	0,2	0,0
Р (red) Кр (красный)	1,0	2,0	0,0	7,0

Эталонные шкалы для методов I и II

Эталонные шкалы готовят с использованием пяти основных растворов, как указано в таблицах.

Эталонные шкалы В(К)

Эталон	Объем, мл	
	Основной раствор В(К)	Раствор кислоты хлористоводородной (10 г/л HCl)
В(К)1	75,0	25,0
В(К)2	50,0	50,0
В(К)3	37,5	62,5
В(К)4	25,0	75,0
В(К)5	12,5	87,5
В(К)6	5,0	95,0
В(К)7	2,5	97,5
В(К)8	1,5	98,5
В(К)9	1,0	99,0

Эталонные шкалы ВУ(КЖ)

Эталон	Объем, мл	
	Основной раствор ВУ(КЖ)	Раствор кислоты хлористоводородной (10 г/л HCl)
ВУ(КЖ)1	100,0	0,0
ВУ(КЖ)2	75,0	25,0
ВУ(КЖ)3	50,0	50,0
ВУ(КЖ)4	25,0	75,0
ВУ(КЖ)5	12,5	87,5
ВУ(КЖ)6	5,0	95,0
ВУ(КЖ)7	2,5	97,5

Эталонные шкалы У(Ж)

Эталон	Объем, мл	
	Основной раствор У(Ж)	Раствор кислоты хлористоводородной (10 г/л HCl)
У(Ж)1	100,0	0,0
У(Ж)2	75,0	25,0
У(Ж)3	50,0	50,0
У(Ж)4	25,0	75,0
У(Ж)5	12,5	87,5
У(Ж)6	5,0	95,0
У(Ж)7	2,5	97,5

Эталонные шкалы GY(ЗЖ)

Эталон	Объем, мл	
	Основной раствор GY(ЗЖ)	Раствор кислоты хлористоводородной (10 г/л HCl)
GY(ЗЖ)1	25,0	75,0
GY(ЗЖ)2	15,0	85,0
GY(ЗЖ)3	8,5	91,5
GY(ЗЖ)4	5,0	95,0
GY(ЗЖ)5	3,0	97,0
GY(ЗЖ)6	1,5	98,5
GY(ЗЖ)7	0,75	99,25

Эталонные шкалы R(Kp)

Эталон	Объем, мл	
	Основной раствор R(Kp)	Раствор кислоты хлористоводородной (10 г/л HCl)
R(Kp)1	100,0	0,0
R(Kp)2	75,0	25,0
R(Kp)3	50,0	50,0
R(Kp)4	37,5	62,5
R(Kp)5	25,0	75,0
R(Kp)6	12,5	87,5
R(Kp)7	5,0	95,0

Хранение

Эталонные шкалы для определения степени окрашивания жидкостей по методу I хранят в защищенном от света месте в запаянных пробирках из бесцветного, прозрачного, нейтрального стекла с внешним диаметром 12 мм. Для приготовления эталонов для определения степени окрашивания жидкостей по методу I используют основные растворы, приготовленные непосредственно перед применением.

Эталонные шкалы для определения степени окрашивания жидкостей по методу II готовят из основных растворов непосредственно перед применением.

Срок годности первичных и основных растворов при хранении в защищенном от света месте в штанглазах с притертой пробкой 1 год.

Наблюдения:

Заключение:

3. Контроль качества динатрия эдетата по показателю «ИСПЫТАНИЯ».

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

Раствор S. 5,0 г испытуемого образца (берем 2,0 г) растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, R и доводят до объема 100 мл (доводим до 40 мл) этим же растворителем.

Значения:

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. 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. Москва, 2021. С. 26–34.
4. *Фармацевтическая химия* : учеб. / под ред. Г. В. Раменской. Москва : Бином. Лаборатория знаний, 2021. С. 69–71.
5. *Фармацевтическая химия* : учеб. / под ред. А. П. Арзамасцева. Москва : Гэотар-Медиа, 2004. С. 86–88.
6. Лекционный и информационный материал.

Занятие 13

ПРИМЕСИ В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СУБСТАНЦИЯХ

Цель занятия: ознакомить студентов с основными понятиями, связанными с примесями; классификацией и возможными путями попадания примесей в фармацевтические субстанции; методами и способами определения примесей; принципами и условиями проведения испытаний на предельное содержание примесей в фармацевтических субстанциях; принципами идентификации и контроля содержания остаточных органических растворителей, определения микробиологической чистоты фармацевтических субстанций; сформировать у студентов навыки проведения испытания на предельное содержание примесей в фармацевтических субстанциях.

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

Контрольные вопросы по теме занятия

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, тяжёлых 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. Заполните таблицу.

Примесь	Уравнение реакции	Аналитический эффект	Принцип учета результата определения примеси*
Аммония соли			
Мышьяк			
Кальций			
Хлориды			
Фториды			
Магний			
Магний и щелочноземельные металлы			
Тяжелые металлы			
Железо			
Фосфаты			
Калий			
Сульфаты			
Алюминий			
Свободный формальдегид			

* Принцип учета результата определения примеси (титрование, сравнение с окраской/опалесценцией/флуоресценцией эталона и т. д.).

Алгоритм выполнения лабораторной работы «Испытания на предельное содержание примесей»

Цель работы: сформировать у студентов навыки проведения испытаний на предельное содержание примесей в субстанциях для фармацевтического использования в соответствии с требованиями ГФ РБ.

Порядок выполнения. В ходе лабораторной работы необходимо провести контроль указанных примесей в выданных образцах субстанций и сделать вывод о соответствии выданных фармацевтических субстанций требованиям ГФ РБ. *Выдержки из частных фармакопейных статей (ЧФС)*

Натрия гидрокарбонат

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

Хлориды (2.4.4). Не более 0,0150% (150 ppm). К 7 мл *раствора S* прибавляют 2 мл *кислоты азотной P* и доводят водой *P* до объема 15 мл.

Кальций (2.4.3). Не более 0,0100% (100 ppm). К суспензии из 1,0 г испытуемого образца и 10 мл *воды дистиллированной P* прибавляют *кислоту хлористоводородную P* до нейтральной реакции среды и доводят *водой дистиллированной P* до объема 15 мл.

Аммония соли (2.4.1). Не более 0,0020% (20 ppm). 10 мл *раствора S* доводят *водой P* до объема 15 мл. Эталон готовят с использованием смеси из 5 мл *воды P* и 10 мл эталонного раствора *аммония (1 ppm NH₄) P*.

Натрия хлорид

Раствор S. 20,0 г испытуемого образца растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, *P*, приготовленной из *воды дистиллированной P*, и доводят до объема 100,0 мл этим же растворителем.

Магний и щелочноземельные металлы (2.4.7). Не более 0,0100% (100 ppm) в пересчете на Са. 10,0 г испытуемого образца должны выдерживать испытание на магний и щелочноземельные металлы. Используют 0,150 г индикаторной смеси *протравного черного II P*. Объем пошедшего на титрование 0,01 *M* *раствора натрия эдета* не должен превышать 2,5 мл.

Сульфаты (2.4.13). Не более 0,0200 % (200 ppm). 7,5 мл *раствора S* доводят *водой дистиллированной P* до объема 30 мл. 15 мл полученного раствора должны выдерживать испытание на сульфаты.

Тяжелые металлы (2.4.8, метод А). Не более 0,0005% (5 ppm). 12 мл *раствора S* должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Эталон готовят с использованием эталонного раствора *свинца (1 ppm Pb) P*.

Выдержки из общей фармакопейной статьи 2.4 «Испытания на предельное содержание примесей»

Кальций

При приготовлении всех растворов, применяемых в данном испытании, должна использоваться *вода дистиллированная P*.

Перед началом работы необходимо завершить приготовление эталонного раствора кальция спиртового (100 ppm Ca) P: непосредственно перед использованием полученный раствор необходимо развести 96% спиртом P в 10 раз.

Затем к 0,2 мл эталонного раствора *кальция спиртового (100 ppm Ca) P* прибавляют 1 мл раствора *аммония оксалата P*. Через 1 мин прибавляют смесь из 1 мл *кислоты уксусной разведенной P* и 15 мл раствора, содержащего указанное в частной статье количество испытуемого образца, и встряхивают.

Параллельно с теми же количествами реактивов и в тех же условиях готовят эталон, используя смесь из 1 мл *кислоты уксусной разведенной P*, 10 мл эталонного раствора *кальция водного (10 ppm Ca) P* и 5 мл *воды дистиллированной P*.

Через 15 мин опалесценция испытуемого раствора не должна превышать опалесценцию эталона.

Уравнение реакции и наблюдения:

Результат:

Хлориды

Перед началом работы необходимо завершить приготовление эталонного раствора хлорида (5 ppm Cl) P: непосредственно перед использованием полученный раствор необходимо развести водой P в 100 раз.

К 15 мл раствора, указанного в частной статье, прибавляют 1 мл кислоты азотной разведенной P и выливают смесь в один прием в пробирку, содержащую 1 мл раствора серебра нитрата P₂.

Параллельно с теми же количествами реактивов и в тех же условиях готовят эталон, используя вместо 15 мл испытуемого раствора 10 мл эталонного раствора хлорида (5 ppm Cl) P и 5 мл воды P.

Пробирки помещают в защищенное от света место. Через 5 мин пробирки просматривают на черном фоне горизонтально (перпендикулярно оси пробирок). Опалесценция испытуемого раствора не должна превышать опалесценцию эталона.

Уравнение реакции и наблюдения:

Результат:

Магний и щелочноземельные металлы

К 200 мл воды P прибавляют 0,1 г гидроксидов гидрохлорида P, 10 мл аммиачного буферного раствора pH 10,0 P, 1 мл 0,1 M раствора цинка сульфата и около 15 мг индикаторной смеси протравного черного II P. Нагревают до температуры около 40 °С. Полученный раствор титруют 0,01 M раствором натрия эдетата до перехода окраски раствора от фиолетовой к синей. К полученному раствору прибавляют указанное в частной статье количество испытуемого образца, растворенное в 100 мл воды P, или используют указанный в частной статье раствор. Если окраска раствора становится фиолетовой, снова титруют до перехода окраски раствора к синей. Объем 0,01 M раствора натрия эдетата, израсходованный на второе титрование, не должен превышать объем титранта, указанный в частной статье.

Уравнения реакций и наблюдения:

Результат:

Сульфаты

При приготовлении всех растворов, применяемых в данном испытании, должна использоваться вода дистиллированная Р.

Перед началом работы необходимо завершить приготовление эталонного раствора сульфата (10 ppm SO_4^{2-}) Р₁: непосредственно перед использованием полученный раствор необходимо развести спиртом (30%, об/об) Р в 100 раз.

К 4,5 мл испытуемого раствора сульфата (10 ppm SO_4^{2-}) Р₁ прибавляют 3 мл раствора 250 г/л бария хлорида Р. Встряхивают и выдерживают в течение 1 мин. К 2,5 мл полученного раствора прибавляют 15 мл испытуемого раствора, приготовленного, как указано в частной статье, и 0,5 мл кислоты уксусной Р.

Параллельно с теми же количествами реактивов и в тех же условиях готовят эталон, используя вместо испытуемого раствора 15 мл эталонного раствора сульфата (10 ppm SO_4^{2-}) Р. Через 5 мин опалесценция испытуемого раствора не должна превышать опалесценцию эталона.

Уравнение реакции и наблюдения:

Результат:

Аммония соли

Перед началом работы необходимо завершить приготовление эталонного раствора аммония (1 ppm NH_4) Р: непосредственно перед использованием полученный раствор необходимо развести водой Р в 2,5 раза.

Метод А. Количество испытуемого образца, указанное в частной статье, помещают в пробирку, растворяют в 14 мл воды Р, при необходимости подщелачивают раствором натрия гидроксида разведенным Р и доводят водой Р до объема 15 мл. Прибавляют 0,3 мл раствора калия тетраодмеркурата щелочного Р. Пробирку закрывают.

В качестве эталона используют раствор, полученный прибавлением к 10 мл эталонного раствора аммония (1 ppm NH_4) Р 5 мл воды Р и 0,3 мл раствора калия тетраодмеркурата щелочного Р. Пробирку закрывают. Через 5 мин желтая окраска испытуемого раствора должна быть не интенсивнее окраски эталона.

Уравнение реакции и наблюдения:

Результат:

Тяжелые металлы

Все описанные ниже методы требуют использования тиацетамидного реактива Р. Допускается использование раствора натрия сульфида Р₁ (0,1 мл) вместо тиацетамидного реактива Р. Если предписанная в частной статье методика испытания разработана с использованием тиацетамидного реактива Р, но вместо него используется раствор натрия сульфида Р₁, то для методов А, В и Н необходимо введение проверочного раствора, приготовленного из такого же количества испытуемого образца, что используется при приготовлении

испытуемого раствора, к которому прибавляют такой же объем эталонного раствора свинца, что и при приготовлении раствора сравнения. Испытание считают недействительным, если окраска проверочного раствора менее интенсивная, чем окраска раствора сравнения.

Перед началом работы необходимо завершить приготовление эталонного раствора свинца (1 ррт Pb) P:

Полученный эталонный раствор свинца (0,1% Pb) P необходимо развести водой P в 10 раз — получится эталонный раствор свинца (100 ррт Pb) P. Данный раствор необходимо также развести водой P в 10 раз — получится эталонный раствор свинца (10 ррт Pb) P. Данный раствор необходимо развести водой P в 10 раз — получится эталонный раствор свинца (1 ррт Pb) P.

Метод А. Испытуемый раствор. 12 мл указанного в частной статье водного раствора испытуемого образца. *Раствор сравнения (эталон).* Смесь из 10 мл эталонного раствора свинца (1 ррт Pb) P или эталонного раствора свинца (2 ррт Pb) P, указанного в частной статье, и 2 мл указанного в частной статье водного раствора испытуемого образца.

Контрольный раствор. Смесь из 10 мл воды P и 2 мл указанного в частной статье водного раствора испытуемого образца. К каждому раствору прибавляют по 2 мл *буферного раствора рН 3,5 P* и перемешивают. Полученные растворы прибавляют к порциям по 1,2 мл *тиоацетамидного реактива P* и немедленно перемешивают. Сравнение растворов проводят через 2 мин.

Пригодность системы: раствор сравнения имеет светло-коричневую окраску по сравнению с контрольным раствором.

Результат: окраска испытуемого раствора должна быть не интенсивнее окраски раствора сравнения. Если невозможно дать однозначную оценку результату испытания, растворы фильтруют через подходящий мембранный фильтр (номинальный размер пор 0,45 мкм). Давление поршня шприца должно быть умеренным и постоянным для обеспечения медленного и равномерного фильтрования. Сравнивают окраски мембранных фильтров, полученные в опытах с разными растворами.

Уравнения реакций и наблюдения:

Результат:

Заключение по натрия гидрокарбонату:

Заключение по натрия хлориду:

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. Москва, 2021. С. 164–175.

4. *Фармацевтическая химия* : учеб. / под ред. Г. В. Раменской. Москва : Бином. Лаборатория знаний, 2021. С. 111–119.

5. *Фармацевтическая химия* : учеб. / под ред. А. П. Арзамасцева. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2004. С. 101–107.

6. Лекционный и информационный материал.

Занятие 14

ИТОГОВОЕ ЗАНЯТИЕ «МЕТОДЫ ФАРМАКОПЕЙНОГО АНАЛИЗА»

Цель занятия: контроль и корректировка знаний студентов по темам занятий 8–14.

Контрольные вопросы по теме занятия

Блок 1. Реакции идентификации и обнаружения примесей:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

15. Общие и частные методы обнаружения примесей. Испытания на предельное содержание примесей: магний, магний и щелочноземельные металлы, фосфаты, калий.

16. Общие и частные методы обнаружения примесей. Испытания на предельное содержание примесей: тяжелые металлы, железо, алюминий.

Блок 2. Фармакопейные испытания:

1. Определение температуры плавления (капиллярный метод, открытый капиллярный метод, метод мгновенного плавления). Устройство приборов.
2. Определение температуры затвердевания, температуры каплепадения, температурных пределов перегонки и температуры кипения. Устройство приборов.
3. Определение плотности. Виды плотности. Приборы для определения плотности.
4. Определение вязкости жидкостей. Виды вязкости. Приборы для определения вязкости.
5. Природа и характер посторонних веществ в лекарственных средствах. Примеси: определение, классификация (известна ли структура, установлен ли максимально допустимый уровень, по природе, по относительной токсичности). Квалификация примесей. Определение сопутствующих примесей.
6. Источники примесей. Методы определения примесей: химические, инструментальные. Способы определения: эталонный, безэталонный. Тест Эймса.
7. Определение прозрачности и степени мутности жидкостей. Приготовление эталонов.
8. Определение степени окрашивания жидкостей. Приготовление эталонов.
9. Определение летучих веществ и воды: микро- и полумикрометод по Фишеру, метод отгонки, электролитический гигрометр.
10. Определение летучих веществ и воды: потеря в массе при высушивании. Определение общей золы и сульфатной золы.
11. Остаточные растворители: общее понятие, классификация, токсичность, определение.
12. Определение микробиологической чистоты нестерильной продукции. Общие принципы. Критерии приемлемости. Методология испытаний. Применение в фармацевтическом анализе.
13. Электрохимические методы анализа. Общая характеристика и классификация. Основные понятия (электрохимическая ячейка, электроды, электролиты).
14. Кондуктометрия (прямая кондуктометрия и кондуктометрическое титрование). Основные принципы. Применение в фармацевтическом анализе.
15. Потенциометрия (ионометрия и потенциометрическое титрование). Основные принципы. Применение в фармацевтическом анализе. Потенциометрическое определение рН. Ион-селективные электроды.
16. Вольтамперометрия (прямая вольтамперометрия и амперометрическое титрование). Основные принципы. Вольтамперограмма. Применение в фармацевтическом анализе.

Литература

См. литературу к занятиям 8–14.

Занятие 15

ФАРМАКОПЕЙНЫЙ КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА ВОДЫ

Цель занятия: ознакомить студентов с способами получения, свойствами, 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.

Задания для самостоятельной работы студента

Заполните таблицу с указанием норм при необходимости и наличия/отсутствия.

		Вода высокоочищенная	Вода очищенная		Вода для инъекций	
			<i>in bulk</i>	в контейнерах	<i>in bulk</i>	стерильная
производство	Микробиологическая чистота					
	Общий органический углерод					
	Электропроводность					
испытания	Нитраты					
	Алюминий					
	Бактериальные эндотоксины					
	Тяжелые металлы					
	Кислотность или щелочность					
	Восстанавливающие вещества					
	Хлориды					
	Сульфаты					
	Соли аммония					
	Кальций и магний					
	Остаток после выпаривания					
	Микробиологическая чистота					
	Электропроводность					
	Механические включения					
Стерильность						

Контрольные вопросы по теме занятия

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»

Цель работы: сформировать у студентов навыки контроля качества воды очищенной в контейнерах согласно ГФ РБ.

Порядок выполнения

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, Р. 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, Р и 0,5 мл эталонного раствора нитрата (2 ppm NO₃⁻) Р.

ВНИМАНИЕ!!! Необходимо завершить приготовление эталонного раствора нитрата (100 ppm NO₃⁻), из которого готовится эталонный раствор нитрата (10 ppm NO₃⁻) Р и затем эталонный раствор нитрата (2 ppm NO₃⁻) Р в соответствии с ГФ РБ.

Нитрата эталонный раствор (100 ppm NO₃⁻). 5002100.

Навеску калия нитрата Р, соответствующую 0,815 г KNO₃, растворяют в воде Р и доводят до объема 500,0 мл этим же растворителем. Непосредственно перед использованием полученный раствор разводят водой Р в 10 раз.

Нитрата эталонный раствор (10 ppm NO₃⁻). 5002101. Непосредственно перед использованием эталонный раствор нитрата (100 ppm NO₃⁻) разводят водой Р в 10 раз.

Нитрата эталонный раствор (2 ppm NO₃⁻). 5002102. Непосредственно перед использованием эталонный раствор нитрата (10 ppm NO₃⁻) разводят водой Р в 5 раз.

Уравнение реакции:

Аналитический эффект:

Результат:

Электропроводность. Проводят в режиме off-line или in-line в следующих условиях.

ОБОРУДОВАНИЕ. Измерительная камера:

– электроды должны быть из соответствующего материала, например из нержавеющей стали;

– постоянная камеры: постоянная камеры обычно сертифицируется производителем и затем проверяется через установленные интервалы времени с использованием сертифицированного стандартного раствора, имеющего электропроводность менее 1500 мкСм/см, или в сравнении с камерой с сертифицированным значением постоянной камеры; постоянная камеры считается подтвержденной, если найденное значение находится в пределах 2 % от сертифицированного значения; при несоответствии необходимо проводить повторную градуировку.

Кондуктометр: точность 0,1 мкСм/см или лучше в самом низком диапазоне. Система градуировки (измерительная камера и кондуктометр):

– относительно одного или более соответствующих сертифицированных стандартных растворов;

– точность: в пределах 3 % от измеренной электропроводности плюс 0,1 мкСм/см.

Градуировка кондуктометра: проводят градуировку для каждого используемого диапазона измерений после отсоединения камеры и с использованием сертифицированных резисторов точности или аналогичных приспособлений с неопределенностью не более 0,1 % от сертифицированного значения.

Если измерительная камера in-line не может быть демонтирована, система градуировки может быть проведена относительно калиброванного измерительного прибора с измерительной камерой, расположенной близко к калибруемой камере в водном потоке. Измерение температуры: отклонение ±2 °С.

Методика. Измеряют электропроводность без температурной компенсации, одновременно регистрируя температуру. Измерения с температурной компенсацией могут проводиться после соответствующей валидации. Испытуемая вода удовлетворяет требованиям, если измеренная электропроводность при измеренной температуре не превышает значение, указанное в таблице «Требуемые значения электропроводности при определенной температуре».

Если значение температуры не указано в таблице, то рассчитывают максимально возможную электропроводность методом интерполяции между следующим наименьшим и следующим наибольшим табличными значениями.

Требуемые значения электропроводности при определенной температуре

Температура (°С)	Электропроводность (мкСм·см ⁻¹)
0	2,4
10	3,6
20	4,3
25	5,1
30	5,4
40	6,5
50	7,1
60	8,1
70	9,1
75	9,7
80	9,7
90	9,7
100	10,2

Значения:

Результат:

Кислотность или щелочность. К 10 мл испытуемого образца, свежепрокипяченного в колбе из боросиликатного стекла и охлажденного, прибавляют 0,05 мл раствора *метилового красного Р*. Раствор не должен окрашиваться в красный цвет. К 10 мл испытуемого образца прибавляют 0,1 мл раствора *бромтимолового синего Р₁*. Раствор не должен окрашиваться в синий цвет.

Наблюдения:

Результат:

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

Уравнение реакции:

Аналитический эффект:

Результат:

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:

Аналитический эффект:

Результат:

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:

Аналитический эффект:

Результат:

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 NH₄⁺) *P* и 16 мл воды, свободной от аммиака, *P*.

ВНИМАНИЕ!!! Необходимо завершить приготовление эталонного раствора аммония 2,5 ppm NH₄⁺, из которого готовится эталонный раствор аммония (1 ppm NH₄⁺) *P*, и приготовить необходимый эталонный раствор в соответствии с ГФ РБ.

Аммония эталонный раствор (2,5 ppm NH₄). 5000301. Навеску аммония хлорида *P*, соответствующую 0,741 NH₄Cl, растворяют в воде *P* и доводят до объема 1000,0 мл этим же растворителем. Непосредственно перед использованием полученный раствор разводят водой *P* в 100 раз.

Аммония эталонный раствор (1 ppm NH₄). 5000302. Непосредственно перед использованием эталонный раствор аммония (2,5 ppm NH₄) *P* разводят водой *P* в 2,5 раза.

Уравнение реакции:

Наблюдения:

Результат:

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

Уравнение реакции:

Аналитический эффект:

Результат:

Заключение по анализируемому образцу воды:

Сравнительный анализ образцов воды, укажите при помощи знаков +/- соответствие образцов воды испытываемым показателям:

Показатель	Образец 1	Образец 2	Образец 3	Образец 4
Электропроводность				
Нитраты				
Кислотность или щелочность				
Восстанавливающие вещества				
Хлориды				
Сульфаты				
Соли аммония				
Кальций и магний				

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, С. 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. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2004. С. 107–110.
5. Лекционный и информационный материал.

Занятие 16

ФАРМАКОПЕЙНЫЙ АНАЛИЗ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СУБСТАНЦИЙ НЕОРГАНИЧЕСКОЙ ПРИРОДЫ: S-ЭЛЕМЕНТОВ

Цель: ознакомить студентов со способами получения, структурными формулами, 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: повторить особенности положения *s*-элементов IA и IIA групп в Периодической системе химических элементов; общую характеристику, физические и химические свойства *s*-элементов IA и IIA групп.

Контрольные вопросы по теме занятия

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 гексагидрат и дигидрат.

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

Ситуационные задачи

1. Укажите какие соединения магния (оксид легкий, тяжелый, гидроксид, карбонат легкий, тяжелый и др.) лучше включать в состав антацидных средств? Ответ поясните.

2. В аптеку обратился посетитель с просьбой реализовать лекарственный препарат для устранения дефицита магния. При этом наблюдается бессонница, ночные судороги, нервное истощение. Какие препараты магния можно подобрать? Ответ поясните, исходя из знаний о биодоступности солей магния.

3. На анализ в лабораторию поступила фармацевтическая субстанция кальция стеарата. Провели количественное определение кальция и состава жирных кислот. На титрование при определении кальция ушло 1,5 мл раствора титранта. При определении состава жирных кислот площади хроматографических пиков, принадлежащих пальмитиновой и стеариновой кислотам, испытуемого раствора составили 13 000 и 5 560 соответственно, а соответствующие параметры для раствора сравнения – 12 500 и 4 900. Сделайте заключение о качестве анализируемого образца.

4. При определении потери в массе при высушивании магния цитрата безводного были получены следующие данные: масса пустого бюкса — 10,850 г; масса бюкса после высушивания — 10,878 г. рН раствора 7,4. Раствор по степени мутности не превышает эталон II, по цветности не превышает эталон У(Ж)₅. Сделайте заключение о качестве анализируемого образца.

Задания для самостоятельной работы студента

1. Укажите как влияет органический или неорганический анион на биодоступность катионов кальция, магния, калия и натрия

2. 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.

Алгоритм выполнения лабораторной работы «Контроль качества фармацевтических субстанций магния сульфата гептагидрата и кальция хлорида дигидрата»

Цель работы: сформировать у студентов навыки контроля качества магния сульфата гептагидрата и кальция хлорида дигидрата.

Контроль качества фармацевтической субстанции магния сульфата гептагидрата ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

Испытуемый образец дает реакции на сульфаты. Около 45 мг испытуемого образца растворяют в 5 мл воды *P*. К полученному раствору прибавляют 1 мл кислоты хлористоводородной разведенной *P* и 1 мл раствора бария хлорида *P1*; образуется белый осадок.

Уравнение реакции:

Аналитический эффект:

Результат:

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

Уравнения реакций:

Аналитический эффект:

Результат:

Испытуемый образец дает реакцию на магний.

Около 15 мг испытуемого образца растворяют в 2 мл воды *P*. К полученному раствору прибавляют 1 мл раствора аммиака разведенного *P1*; образуется белый осадок, растворяющийся при прибавлении 1 мл раствора аммония хлорида *P*. К полученному раствору прибавляют 1 мл раствора динатрия гидрофосфата *P*; образуется белый кристаллический осадок.

Уравнения реакций:

Аналитический эффект:

Результат:

КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ

0,250 г испытуемого образца растворяют в 100 мл воды *P*, прибавляют 10 мл аммиачного буферного раствора *pH 10,0 P* и проводят комплексометрическое титрование магния (2.5.11). Вносят около 50 мг индикаторной смеси протравного черного *11 P* (эриохром черный Т). Раствор нагревают до температуры около 40 °С и титруют при этой температуре 0,1 *M* раствором натрия эдета до перехода фиолетового окрашивания в синее.

1 мл 0,1 *M* раствора натрия эдета соответствует 12,04 мг $MgSO_4$.

Потеря в массе при высушивании составляет 48,0–52,0 %, т. е. необходимо учесть содержание кристаллизационной воды. Содержание: не менее 99,0 и не более 100,5 %.

Уравнения реакций:

Формулы и расчеты:

Результат:

Заключение по магнезия сульфату гептагидрату:

Контроль качества фармацевтической субстанции кальция хлорида дигидрата.
РАСТВОР S. 15,0 г испытуемого образца растворяют в воде, свободной от углерода диоксида, P, приготовленной из воды дистиллированной P, и доводят до объема 100 мл этим же растворителем.

ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

Раствор S дает реакцию (а) на хлориды.

2 мл раствора, указанного в частной статье, подкисляют кислотой азотной разведенной P, прибавляют 0,4 мл раствора серебра нитрата P₁, перемешивают и отстаивают; образуется белый творожистый осадок, который центрифугируют и промывают тремя порциями воды P по 1 мл каждая. Эту операцию проводят быстро в защищенном от яркого света месте, при этом допускается, чтобы жидкость над осадком не была полностью прозрачной. Осадок суспендируют в 2 мл воды P и прибавляют 1,5 мл раствора аммиака P; осадок быстро растворяется; допускается наличие нескольких крупных частиц, растворяющихся медленно.

Уравнения реакций:

Аналитический эффект:

Результат:

Испытуемый образец дает реакции (а) и (б) на кальций.

К 5 мл раствора, указанного в частной статье, прибавляют 0,5 мл раствора калия ферроцианида P; раствор остается прозрачным. К раствору прибавляют около 50 мг аммония хлорида P; образуется белый кристаллический осадок.

Уравнение реакции:

Аналитический эффект:

Результат:

Заключение по кальция хлориду дигидрату:

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, 478, 480–481, 488–489, 490–491, 504–505, 626–631.
3. *Фармацевтическая химия* : учеб. / под ред. Г. В. Раменской. Москва : Бином. Лаборатория знаний, 2021. С. 143–149, 154–157.
4. *Фармацевтическая химия* : учеб./ под ред. Т. В. Плетеневой. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2017. С. 51–64.
5. *Фармацевтическая химия* : учеб. / под ред. А. П. Арзамасцева. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2004. С. 136–144.
6. *European Pharmacopoeia / European Directorate for the quality of medicines and healthcare*. 10-th edition, Supplement 10.0. Vol. 1. Council of Europe, Strasbourg, 2019. P. 1924, 2044–2067, 3149–3166.
7. Лекционный и информационный материал.

Занятие 17

СТАТИСТИЧЕСКАЯ ОБРАБОТКА РЕЗУЛЬТАТОВ ХИМИЧЕСКОГО ЭКСПЕРИМЕНТА, ВАЛИДАЦИЯ МЕТОДИК И ПРИНЦИП ВЫБОРА МЕТОДА КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ. ЗАЧЕТ. ПРАКТИЧЕСКИЙ НАВЫК

Цель занятия: ознакомить студентов с основными принципами валидации аналитических методик; научить студентов проводить статистическую обработку результатов химического эксперимента и 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 по теме занятия

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. Особенности анализа фармацевтических субстанций, лекарственных форм и примесей.
5. Применение титриметрических, спектрометрических, хроматографических и других методов для количественного анализа.
6. 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. Заполните таблицу на соответствие валидационных характеристик и типов испытаний.

	Идентификация	Количественные испытания на примеси	Предельные испытания на примеси	Количественное определение
Специфичность				
Правильность				
Прецизионность				
Предел обнаружения				
Предел количественного определения				
Линейность				
Диапазон применения				
Устойчивость				

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. Москва, 2021. С. 178–239.
3. *Фармацевтическая химия* : учеб. / под ред. Г. В. Раменской. Москва : Бином. Лаборатория знаний, 2021. С. 58–63.
4. *Фармацевтическая химия* : учеб. / под ред. А. П. Арзамасцева. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2004. С.643–647.
5. Лекционный и информационный материал.

Зачет за 5 семестр по фармацевтической химии проводится в форме практического навыка по билетам.

Перечень практических навыков к зачету:

1. Алкалиметрическое титрование бензойной кислоты.
2. Определение температуры плавления салициловой кислоты.
3. Рефрактометрическое определение магния сульфата 5% раствора.
4. Определение рН натрия эдетата.
5. Спектрофотометрическое определение хлорамфеникола в капсулах.
6. Расчет результатов спектрофотометрического, титриметрического, поляриметрического и рефрактометрического определения, их интерпретация и заключение о соответствии лекарственного средства требованиям нормативной документации.

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 (название, краткое описание хода опыта, реакции) и пройдет собеседование. Допуск к работе в виде росписи ведущего преподавателя отмечается в рабочем журнале 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, что приводит к выходу канализации из строя. 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 проводить какие-либо опыты, не относящиеся к данной работе, или 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. 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.

7. *Обращение со спиртовкой.* Перед использованием спиртовка должна быть заправлена этанолом (не более 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 горячей 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.

8. 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.

9. Знакомясь с запахом вещества, нельзя наклоняться над сосудом с жидкостью и вдыхать полной грудью. Для этого нужно направить рукой струю воздуха от отверстия сосуда к себе и сделать носом легкий вдох.

10. 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.

11. 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.

12. Нельзя нагревать закупоренные любые аппараты и сосуды, кроме тех, которые специально для этого предназначены. Нельзя нагревать жидкости в толстостенной и мерной посуде (она может лопнуть).

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

14. В лаборатории запрещается пробовать на вкус реактивы, а также принимать пищу, пить.

15. Нельзя класть на лабораторные столы посторонние предметы (сумки, шапки и др.), а также вешать в лаборатории верхнюю одежду.

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

17. 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, совок 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, а затем, 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.

ПРАВИЛА ТЕХНИКИ БЕЗОПАСНОСТИ ПРИ РАБОТЕ С КИСЛОТАМИ И ЩЕЛОЧАМИ

1. Хранить концентрированные кислоты и щелочи следует в вытяжном шкафу в прочной посуде на поддоне. Большие бутылки с концентрированными кислотами и аммиаком держат в корзинах.

2. Все работы с концентрированными кислотами и щелочами нужно проводить в вытяжном шкафу.

3. 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.

4. Остатки кислот и щелочей сливают в специальную емкость.

ПРАВИЛА ТЕХНИКИ БЕЗОПАСНОСТИ ПРИ РАБОТЕ С ФЕНОЛОМ

Фенол (оксибензол, карболовая кислота) представляет собой бесцветные кристаллы, розовеющие на свету. Фенол — яд, парализующий нервные окончания. Пыль, растворы и пары фенола раздражают слизистые оболочки дыхательных путей и глаз, кожу.

1. Хранить фенол следует в посуде из темного стекла с плотно притертой пробкой в вытяжном шкафу.

2. Все работы с фенолом проводить в вытяжном шкафу в резиновых перчатках.

ОСОБЕННОСТИ РАБОТЫ С НЕКОТОРЫМИ ОРГАНИЧЕСКИМИ РАСТВОРИТЕЛЯМИ

Органические растворители служат средой для проведения многих реакций. Применяемые растворители должны быть чистыми с квалификацией «ч.д.а.» (чистые для анализа) или «х.ч.» (химически чистые). Органические растворители представляют собой жидкие продукты, относящиеся к различным классам органических соединений — углеводородам, простым и сложным эфирам, спиртам и др.

1. Алифатические углеводороды (пентан, гексан, гептан, изооктан, октан, петролейный эфир) 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.

2. 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.

3. Хлорпроизводные углеводородов обладают более высокой растворяющей способностью по сравнению с углеводородами, однако содержат больше примесей. Дихлорэтан относится к легковоспламеняющимся жидкостям, а метилхлорид, 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.

4. Простые эфиры (диэтиловый эфир, тетрагидрофуран, диоксан) 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.

5. Сложные эфиры (этилацетат, бутилацетат) являются легковоспламеняющимися жидкостями. Их пары в высокой концентрации обладают наркотическим действием.

6. 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.

7. 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.

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

9. Амиды кислот (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.

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 (толстостенным резиновым жгутом), забинтовать и отвезти 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 химических ожогах глаз кислотой или щелочью необходимо обильно 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 (отравлении лабораторными газами) 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 (без резиновых перчаток). 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.

Учебное издание

Лукашов Роман Игоревич
Мандрик Наталья Ивановна

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ

Практикум для студентов 3-го курса фармацевтического факультета

В двух частях

Часть 1

3-е издание, исправленное

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

Подписано в печать 30.05.25. Формат 60×84/8. Бумага «Снегурочка».
Ризография. Гарнитура «Times».
Усл. печ. л. 10,23. Уч.-изд. л. 5,7. Тираж 95 экз. Заказ 383.
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.