

Министерство сельского хозяйства и продовольствия
Республики Беларусь

Учреждение образования
«Витебская ордена «Знак Почета» государственная
академия ветеринарной медицины»

И. Ю. Постраш, Ю. Г. Соболева

**ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ
ВАЖНЕЙШИХ ГРУПП ЛЕКАРСТВЕННЫХ
СРЕДСТВ**

Учебно-методическое пособие для студентов по специальности
1 – 74 03 05 «Ветеринарная фармация»

Витебск
ВГАВМ
2017

УДК 619:615 (075)

ББК 48.5

П63

Рекомендовано к изданию редакционно-издательским советом
УО «Витебская ордена «Знак Почета» государственная
академия ветеринарной медицины»
от 04.05.2017 г. (протокол № 1)

Авторы:

кандидат биологических наук, доцент *И. Ю. Постраш*, кандидат
ветеринарных наук, доцент *Ю. Г. Соболева*

Рецензенты:

кандидат фармацевтических наук, доцент *Р. А. Родионова*; кандидат
ветеринарных наук, доцент *В. В. Петров*

Постраш, И. Ю.

П63 Фармацевтическая химия важнейших групп лекарственных средств :
учеб.- метод. пособие для студентов по специальности 1 – 74 03 05
«Ветеринарная фармация» / И. Ю. Постраш, Ю. Г. Соболева. – Витебск :
ВГАВМ, 2017. – 84 с.

ISBN 978-985-591-007-8.

Учебно-методическое пособие написано в соответствии с программой по фармацевтической химии для высших с-х. учебных заведений по специальности 1 – 74 03 05 «Ветеринарная фармация». Пособие содержит методический материал для лабораторно-практических занятий: вопросы для самоподготовки, задачи, а также методики выполнения лабораторных работ по фармацевтической химии важнейших групп лекарственных средств.

УДК 619:615 (075)

ББК 48.5

ISBN 978-985-591-007-8

© УО «Витебская ордена «Знак Почета»
государственная академия ветеринарной
медицины», 2017

СОДЕРЖАНИЕ

	стр.
ПРЕДИСЛОВИЕ	4
Перечень условных обозначений и сокращений	5
Правила работы в химической лаборатории	6
Занятие №1. Лекарственные средства для общей анестезии	8
Занятие №2. Лекарственные средства для местной анестезии	8
Занятие №3. Снотворные и противосудорожные лекарственные средства	14
Занятие №4. Нейролептики, транквилизаторы, антидепрессанты	17
Занятие №5. Наркотические анальгетики	18
Занятие №6. Ненаркотические анальгетики-антипиретики и нестероидные противовоспалительные средства (НПВС)	19
Занятие №7. Средства, влияющие на холинорецепторы	21
Занятие №8. Средства, влияющие на адренорецепторы	22
Занятие №9. Антигистаминные средства	25
Занятие №10. Противокашлевые и отхаркивающие средства	26
Занятие №11. Водорастворимые витамины	30
Занятие №12. Жирорастворимые витамины	33
Занятие №13. Средства, влияющие на сердечно-сосудистую систему. Сердечные гликозиды	36
Занятие №14. Антиаритмические средства	38
Занятие №15. Ингибиторы АПФ. Вазодилататоры	42
Занятие №16. Стероидные гормоны и их производные	44
Занятие №17. Половые стероидные гормоны и их производные	48
Занятие №18. Гормоны щитовидной железы. Гормоны поджелудочной железы	51
Занятие №19. Гормоны гипофиза	53
Занятие №20. Антибиотики. Общая характеристика. Пенициллины	56
Занятие №21. Цефалоспорины, монобактамы, ингибиторы β -лактамаз	61
Занятие №22. Тетрациклины. Амфениколы	64
Занятие №23. Антибиотики - аминогликозиды. Линкозамиды	69
Занятие №24. Макролиды и азалиды. Фторхинолоны	73
Занятие №25. Противовирусные, противогрибковые лекарственные средства	75
Занятие №26. Противопаразитарные лекарственные средства	77
ПРИЛОЖЕНИЕ	78
ЛИТЕРАТУРА	82

ПРЕДИСЛОВИЕ

Настоящий практикум предназначен для студентов, обучающихся по специальности 1-74 03 05 «Ветеринарная фармация». Он составлен в соответствии с учебной программой по дисциплине «Фармацевтическая химия» для специальности 1-74 03 05 «Ветеринарная фармация».

В пособие включены занятия, на которых изучаются строение, свойства, фармацевтический анализ, хранение и применение основных представителей важнейших групп лекарственных средств, используемых в ветеринарии.

Для каждого занятия сформулирована цель, перечислены основные вопросы темы для самоподготовки к занятию, предложены задачи для самостоятельного решения, а также приведены методики лабораторных работ, которые содержат уравнения реакций и расчетные формулы.

Данное учебно-методическое пособие призвано содействовать достижению основной цели преподавания дисциплины «Фармацевтическая химия», а именно: формирование у студента, будущего специалиста, целостной системы знаний, умений и навыков, касающихся разработки, получения, оценки качества лекарственных средств, а также связи их химического строения с фармакологической активностью и стабильностью в процессе хранения.

Использование практикума в учебном процессе будет способствовать изучению нормативной документации, регламентирующей обращение лекарственных средств на территории Республики Беларусь, способов получения, физико-химических свойств, фармакопейного анализа лекарственных средств, применяемых в ветеринарной медицине, а также приобретению навыков оценки качества лекарственных средств в соответствии с требованиями нормативной документации.

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ И СОКРАЩЕНИЙ

АПФ – ангиотензинпревращающий фермент;
АЦЦ – ацетилцистеин;
ГФ РБ – Государственная фармакопея Республики Беларусь;
ЛС – лекарственное средство;
НД – нормативная документация;
НПВС – нестероидные противовоспалительные средства;
РСО – рабочий стандартный образец;
ФС – фармакопейная статья;
ЛРС – лекарственное растительное средство;
АКТГ – адренокортикотропный гормон;
ФЭК – фотоэлектроколориметр.

РЕПОЗИТОРИЙ УО ВГАВМ

ПРАВИЛА РАБОТЫ В ХИМИЧЕСКОЙ ЛАБОРАТОРИИ

1. При работе в лаборатории следует соблюдать следующие требования: выполнять работу нужно аккуратно, добросовестно, внимательно, экономно, быть наблюдательным, рационально и правильно использовать время, отведенное для работы.
2. Приступая к работе, необходимо ознакомиться с методикой проведения работы, правилами ее безопасного выполнения.
3. Каждый студент должен работать на закрепленном за ним рабочем месте. Переход на другое место без разрешения преподавателя не допускается.
4. Работать в лаборатории необходимо в халате, защищая одежду и кожу от попадания реактивов.
5. Рабочее место следует поддерживать в чистоте, не загромождать его посудой и посторонними вещами.
6. Студентам запрещается работать в лаборатории без присутствия преподавателя или лаборанта, а также в неустановленное время без разрешения преподавателя.
7. Опыт необходимо проводить в точном соответствии с его описанием в методических указаниях, особенно придерживаться очередности добавления реактивов.
8. Для выполнения опыта следует пользоваться только чистой, сухой лабораторной посудой; для отмеривания каждого реактива нужно иметь мерную посуду (пипетки, бюретки, мензурку, мерный цилиндр или мерный стакан).
9. Если к работе не дано указаний относительно точной дозировки реактивов, то брать их для проведения опытов необходимо в возможно меньшем количестве (экономия материалов и времени, которое затрачивается на опыт).
10. Избыток реактива нельзя высыпать и выливать обратно в сосуд, из которого он был взят.
11. После расходования реактива банку или стакан необходимо сразу закрыть пробкой и поставить на место.
12. Сухие реактивы следует брать с помощью лопаток, пластмассовых или металлических шпателей. Шпатель должен быть всегда сухим и чистым.
13. Когда реактив отбирается пипеткой, ни в коем случае нельзя той же пипеткой, не вымыв ее, брать реактив из другой емкости.
14. При наливании реактивов нельзя наклоняться над сосудом, так как возможно попадание брызг на лицо или одежду.
15. опыты с ядовитыми веществами и веществами, которые имеют сильно выраженный запах, нужно проводить только в вытяжном шкафу!

16. Кислоты и щелочи в большинстве относятся к веществам повышенного класса опасности и способны вызвать химические ожоги и отравления. Поэтому необходимо внимательно следить за тем, чтобы реактивы не попадали на лицо, руки и одежду.
17. Не следует ходить по лаборатории с концентрированными кислотами и щелочами, а наливать их разрешено только в отведенном для этого месте.
18. Запрещается набирать кислоты и щелочи в пипетку ртом. Для этого следует применять резиновую грушу и прочее оборудование для отбора проб.
19. Если в ходе опыта требуется нагревание реакционной смеси, то надо следовать предусмотренным методическим указаниям способа нагрева: на водяной бане, на электроплитке или на газовой горелке и др. Сильно летучие горючие вещества опасно нагревать на открытом огне.
20. Пролитые на пол и стол химические вещества обезвреживают и убирают под руководством лаборанта (преподавателя) в соответствии с правилами.
21. При попадании на кожу или одежду кислоты, надо смыть ее большим количеством воды, а затем обработать 3-5 % раствором питьевой соды или разбавленным раствором аммиака.
22. При попадании на кожу или одежду щелочи, после смывания ее большим количеством воды, нужно провести обработку 2-3 % раствором борной, лимонной или уксусной кислотами.
23. Вещества, фильтры, бумагу, использованные при работе, следует выбрасывать в специальное ведро, концентрированные растворы кислот и щелочей также сливать в специальную посуду.
24. По окончании работы следует привести в порядок свое рабочее место: помыть посуду, протереть поверхность рабочего лабораторного стола, закрыть водопроводные краны, выключить электрические приборы.

Занятие № 1

ТЕМА «ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА ДЛЯ ОБЩЕЙ АНЕСТЕЗИИ»

Цель занятия:

- знать общую характеристику, свойства, контроль качества, хранение и применение лекарственных средств для общей анестезии.

Основные вопросы темы:

1. Понятие об общей анестезии.
2. История применения лекарственных средств в анестезиологии.
3. Классификация лекарственных средств для общей анестезии в зависимости от способа введения.
4. Химическая классификация лекарственных средств для общей анестезии.
5. Средства для общей анестезии: закись азота, галотан, хлоралгидрат, метоксифлуран, натрия оксибутират, кетамина гидрохлорид, пропофол, ксилазина гидрохлорид. Строение, свойства, фармакопейный анализ, применение.

Задачи

1. Рассчитайте содержание хлоралгидрата в анализируемом образце, если к навеске образца массой 0,3308 г добавили 35,00 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида ($K = 1,0232$). На титрование избытка щелочи потребовалось 16,40 мл 0,1 М кислоты хлористоводородной ($K = 0,9932$).

2. При количественном определении кетамина гидрохлорида испытуемый образец массой 0,2012 г растворили в 50 мл метанола, добавили 1 мл 0,1 М кислоты хлористоводородной и титровали 0,1 М раствором натрия гидроксида ($K = 1,0012$) потенциометрически. На титрование раствора было израсходовано 6,90 мл титранта. Соответствует ли образец требованиям ФС, если содержание кетамина гидрохлорида должно быть 99,0–101,0 % ($M = 274,2$ г/моль)?

3. Рассчитайте содержание ксилазина гидрохлорида ($M = 220,33$ г/моль) в исследуемом растворе (%), если для количественного определения методом алкалиметрии 5,00 мл исследуемого раствора титровали 0,1 М ($K = 1,0012$) раствором натрия гидроксида. На титрование с фенолфталеином израсходовали 4,60 мл титранта.

Занятие № 2

ТЕМА «ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА ДЛЯ МЕСТНОЙ АНЕСТЕЗИИ»

Цель занятия:

- знать общую характеристику, свойства, контроль качества, хранение и применение лекарственных средств для местной анестезии;
- уметь проводить контроль качества прокаина гидрохлорида (новокаина), бензокаина (анестезина).

Основные вопросы темы:

1. Понятие о местной анестезии.
2. Классификация лекарственных средств для местной анестезии в зависимости от способа введения.
3. Химическая классификация лекарственных средств для местной анестезии.

4. Средства для местной анестезии: лидокаина гидрохлорид, бупивакаина гидрохлорид, тримекаина гидрохлорид, бензокаин (анестезин), прокаина гидрохлорид (новокаин), тетракаина гидрохлорид (дикаин). Строение, свойства, фармакопейный анализ, применение.

Задачи

1. Навеску бупивакаина гидрохлорида массой 0,5895 г растворили в 20 мл кислоты уксусной безводной. К раствору прибавили 10 мл раствора ртути (II) ацетата и 3 капли индикатора кристаллического фиолетового. Для титрования полученной смеси было израсходовано 18,50 мл 0,1 М кислоты хлорной ($K = 0,9879$), а в контрольном опыте – 0,30 мл этого же титранта. Рассчитайте массовую долю бупивакаина гидрохлорида ($M = 324,9$ г/моль) в навеске.

2. К пробе образца глазных капель объемом 2,0 мл, содержащих тетракаина гидрохлорид, прибавили 5 мл воды и 5 мл 95 % этанола. Для титрования полученной смеси было израсходовано 3,00 мл 0,01 М натрия гидроксида ($K = 1,1500$). Рассчитайте массовую долю тетракаина гидрохлорида в образце ($M = 300,8$ г/моль).

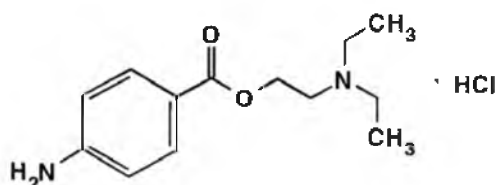
3. Навеску лидокаина гидрохлорида массой 0,2243 г растворили в 50 мл 96 % спирта, прибавили 5 мл 0,01 М раствора кислоты хлористоводородной и титровали 0,1 М раствором натрия гидроксида ($K = 1,0012$) потенциометрически. Соответствует ли испытуемый образец требованиям НД, если на титрование навески израсходовали 8,30 мл титранта? Согласно НД, лидокаина гидрохлорида ($M = 288,8$ г/моль) должно содержаться не менее 99,0 % и не более 101,0 % в пересчете на безводное вещество.

4. Навеску испытуемого образца прокаинамида гидрохлорида массой 0,2076 г ($M = 165,19$ г/моль) растворили в 25 мл кислоты хлористоводородной, добавили 1 г калия бромида и титровали 0,1 М раствором натрия нитрита ($K = 1,0023$) со смесью тропеолина 00 с метиленовым синим. На титрование израсходовали 12,40 мл титранта. Соответствует ли содержание прокаинамида гидрохлорида в исследуемом образце требованиям ФС (должно быть 98–101 %)?

ЛАБОРАТОРНАЯ РАБОТА

*Контроль качества прокаина гидрохлорида
(новокаина), бензокаина (анестезина)*

ПРОКАИНА ГИДРОХЛОРИД (НОВОКАИН)
PROCAINE HYDROCHLORIDE (*Procaini hydrochloridum*)



*гидрохлорид β - диэтиламиноэтилового эфира
п-аминобензойной кислоты*

Описание

Белый или почти белый кристаллический порошок либо бесцветные кристаллы. Очень легко растворим в воде, растворим в 96 % спирте, мало растворим в хлороформе, практически не растворим в эфире.

Идентификация

Реакция окисления с пероксидом водорода

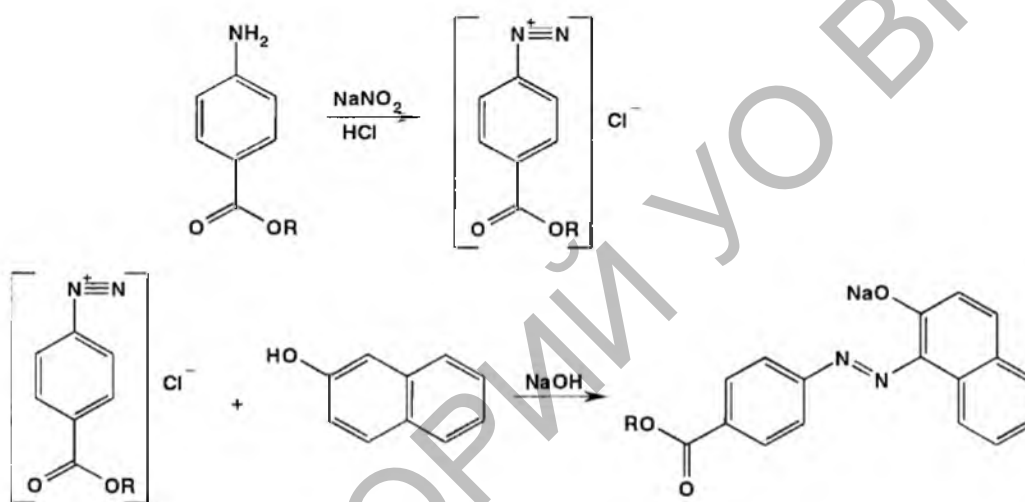
К 1 мл 0,25 % раствора новокаина добавляют 2-3 капли кислоты серной концентрированной и 3-4 капли 30 % раствора водорода пероксида. Появляется сиреневое окрашивание.

Реакция окисления с калия перманганатом

К 1 мл 0,25 % раствора новокаина прибавляют 3 капли кислоты серной разведенной и 1 мл 0,1 М раствора калия перманганата, фиолетовая окраска раствора калия перманганата моментально исчезает.

Реакция диазотирования и азосочетания

К 1 мл 0,25 % раствора новокаина прибавляют 2 мл спирта, 3-5 капель кислоты хлористоводородной разведенной, 3-5 капель 0,1 М раствора натрия нитрита. К полученному раствору прибавляют 3 мл щелочного раствора β-нафтола – появляется вишнево-красное окрашивание.

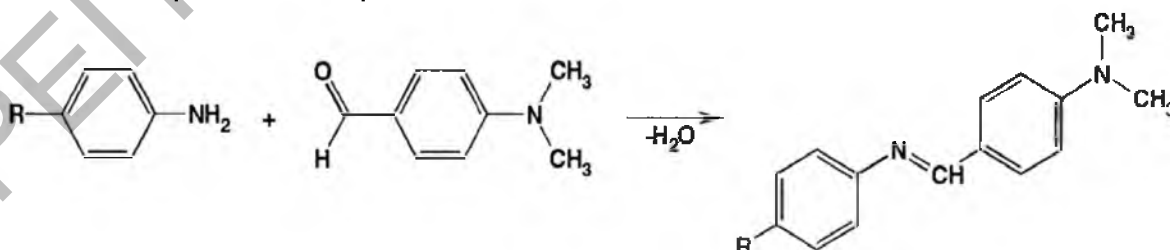


Реакция с реактивом Драгендорфа

К 1 мл 0,25 % раствора новокаина добавляют 2-3 капли реактива Драгендорфа. Образуется осадок, состоящий из прямоугольных пластинок красно-бурого цвета.

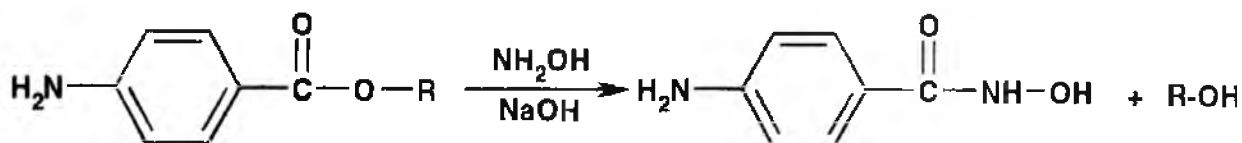
Реакция образования шиффовых оснований

К 1 мл 0,25 % раствора новокаина прибавляют 0,5 мл 1 М раствора п-диметиламинбензальдегида и 2-3 капли кислоты серной концентрированной. Появляется желто-оранжевое окрашивание:



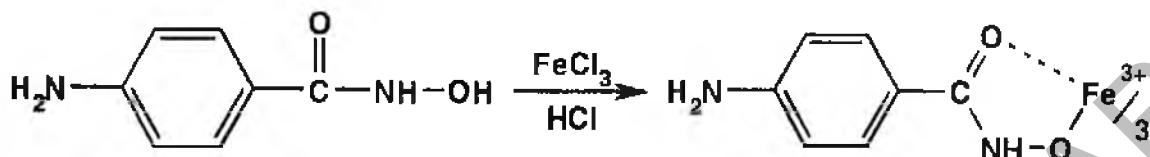
Реакции на сложноеэфирную группу (гидроксамовая проба)

К 2 мл 0,25 % исследуемого раствора прибавляют 0,5 мл 1 М раствора гидроксиламина гидрохлорида, 0,5 мл 30 % раствора натрия гидроксида и нагревают до кипения:



* - здесь и далее уравнения реакций приведены с использованием источников [1, 14].

После охлаждения к раствору прибавляют 2 мл кислоты хлористоводородной разведенной, 0,5 мл раствора железа (III) хлорида, появляется вишневое окрашивание:

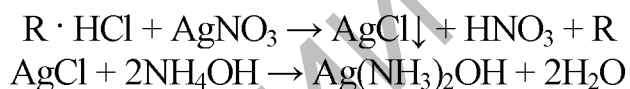


Реакция нитрования

К 1 мл 0,25 % раствора новокаина прибавляют по 3 капли кислоты серной концентрированной и кислоты азотной концентрированной и нагревают. Появляется оранжево-красное окрашивание.

Реакция с серебром (I) нитратом

К 1 мл 0,25 % раствора новокаина добавляют 0,5 мл раствора кислоты азотной разведенной. 2-3 капли 0,1 М раствора серебра (I) нитрата. Образуется белый творожистый осадок, который растворяется при добавлении аммиака.



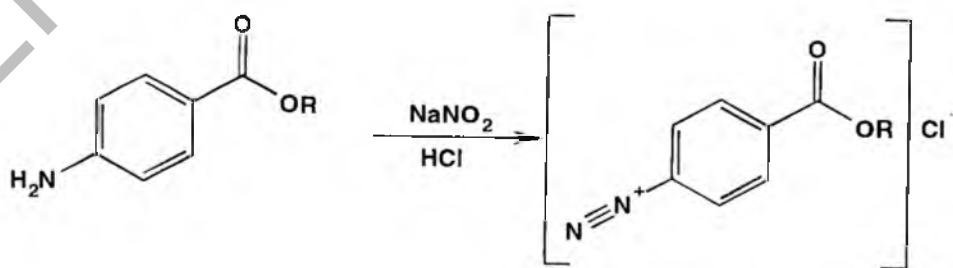
Реакция осаждения

К 1 мл 0,25 % раствора новокаина прибавляют 0,5 мл 1 % раствора натрия гидроксида; выделяются бесцветные маслянистые капли.



Количественное определение

К 5,00 мл 10 % исследуемого раствора прокаина гидрохлорида добавляют 20 мл кислоты хлористоводородной разведенной, 1 г калия бромида и при постоянном перемешивании титруют 0,1 М раствором натрия нитрита. В качестве внутренних индикаторов используют смесь: 0,2 мл раствора тропеолина 00 и 0,1 мл раствора метиленового синего. В ходе титрования окраска раствора изменяется от красно-фиолетовой до голубой:



Массовую долю (w , %) прокаина гидрохлорида рассчитывают по формуле:

$$w = \frac{V_T \cdot T \cdot K}{V_{p-pa} \cdot 0,1} \cdot 100,$$

где V_T – объем 0,1 М натрия нитрита, израсходованный на титрование, мл;

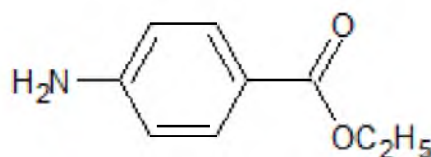
T – титр по определяемому веществу, г/мл;

K – поправочный коэффициент титранта;

V_{p-pa} – объем исследуемого раствора, мл.

1 мл 0,1 М раствора натрия нитрита соответствует 0,02728 г $C_{13}H_{20}N_2O_2 \cdot HCl$, которого в испытуемом образце должно быть не менее 98,0 %.

**БЕНЗОКАИН (АНЕСТЕЗИН)
BENZOCAINE (Benzocainum)**



*этиловый эфир *n*-аминобензойной кислоты (этил-4-аминобензоат)*

Описание

Белый или почти белый кристаллический порошок, либо бесцветные кристаллы без запаха, горький на вкус. Очень мало растворим в воде, легко растворим в 96 % спирте, эфире, хлороформе, умеренно растворим в кислоте хлористоводородной разведенной.

Идентификация

Реакция окисления хлорамином

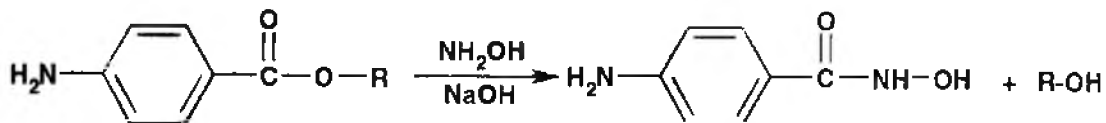
0,01 г бензокаина растворяют в 1 мл раствора натрия гидроксида разведенного. К полученному раствору прибавляют 6-8 капель 5 % хлорамина и 6 капель 1 % раствора фенола. При нагревании на кипящей водяной бане появляется окрашивание (синее, сине-зеленое, желто-зеленое, желтое, желто-оранжевое).

Реакция окисления кислотой азотной

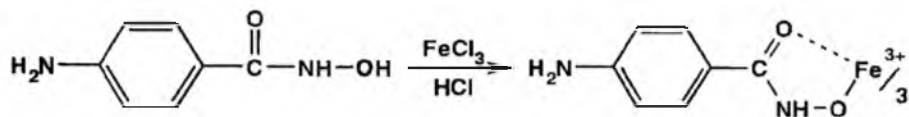
0,005 г испытуемого образца растворяют в 5 мл воды, прибавляют 3-4 капли раствора кислоты серной концентрированной, 3-4 капли 0,1 М раствора кислоты азотной. Наблюдается желто-зеленое окрашивание, переходящее в красное после добавления 3 капель раствора натрия гидроксида.

Реакция на сложноэфирную группу (гидроксамовая проба)

0,01 г бензокаина растворяют в 5 мл воды, прибавляют 0,5 мл 1 М раствора гидроксиламина гидрохлорида, 0,5 мл 30 % раствора натрия гидроксида и нагревают:

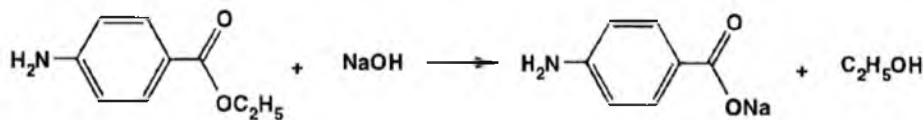


После охлаждения к раствору прибавляют 2 мл кислоты хлористоводородной разведенной, 0,5 мл раствора железа (III) хлорида, появляется красно-бурое окрашивание:

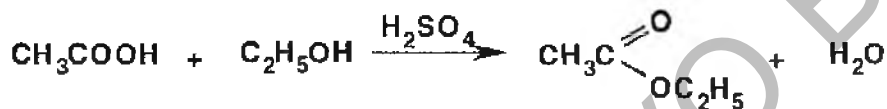


Реакция гидролиза

К 1 мл раствора бензокаина добавляют 3-4 капли 10 % раствора натрия гидроксида и нагревают:



Затем добавляют 1-2 капли кислоты серной концентрированной, 1 мл кислоты уксусной и опять нагревают. Ощущается запах эфира.



Реакция с йодом

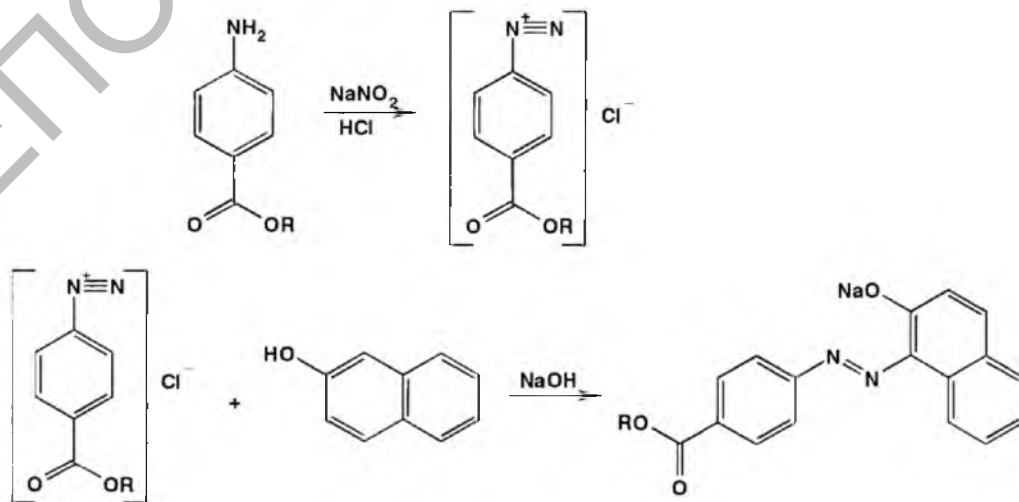
0,01 г бензокаина нагревают с 5 мл раствора натрия гидроксида 2-3 минуты, прибавляют 0,1 н раствор йода до желтого окрашивания. Через 2-3 минуты ощущается запах йодоформа.

Реакция с альдегидами

К 0,01 г бензокаина прибавляют 0,5 мл раствора п-диметиламинобензальдегида, 1 мл кислоты хлористоводородной концентрированной, проявляется желтое или желто-оранжевое окрашивание или осадок.

Реакция образования азокрасителя

0,01 г бензокаина растворяют в 1 мл кислоты хлористоводородной разведенной, охлаждают, используя лед, прибавляют 2 мл 1 % раствора натрия нитрита. Полученный раствор прибавляют к 1 мл щелочного раствора β-нафтола, содержащего 0,5 г натрия ацетата. Раствор приобретает красно-оранжевую окраску:



Лигниновая проба

На лигнин (газетную бумагу) помещают несколько кристаллов бензокаина, 1-2 капли кислоты хлористоводородной разведенной. Появляется оранжево-желтое окрашивание.

Количественное определение

Около 0,2 г испытуемого образца (точная навеска) растворяют в 10 мл воды и 10 мл кислоты хлористоводородной разведенной, добавляют 1 г калия бромида и титруют 0,1 М раствором натрия нитрита, добавляя его в начале титрования со скоростью 2 мл в минуту, а в конце титрования – по 0,05 мл в минуту. В качестве внутренних индикаторов используют тропеолин 00 в смеси с метиленовым синим. Окраска раствора изменяется от красно-фиолетовой к голубой.

Массовую долю (w , %) бензокаина рассчитывают по формуле:

$$w = \frac{V_T \cdot T \cdot K}{g} \cdot 100,$$

где V_T – объем 0,1 М натрия нитрита, мл;

T – титр по определяемому веществу, г/мл;

K – поправочный коэффициент раствора натрия нитрита;

g – масса навески, взятой для анализа, г.

1 мл 0,1 М раствора натрия нитрита соответствует 0,01652 г $C_9H_{11}NO_2$, содержание которого в испытуемом образце должно быть не менее 99,5 %.

Занятие № 3

ТЕМА «СНОТВОРНЫЕ И ПРОТИВОСУДОРОЖНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА»

Цель занятия:

- знать общую характеристику, свойства, контроль качества, хранение и применение снотворных и противосудорожных лекарственных средств;
- уметь проводить контроль качества фенобарбитала.

Основные вопросы темы:

1. История применения снотворных лекарственных средств.
2. Снотворные лекарственные средства. Фенобарбитал, тиопентал натрий, гексенал, нитразепам, феназепам, диазепам, золпидема тартрат, зопиклон. Фармакопейный анализ, свойства, хранение и применение.
3. История применения противосудорожных лекарственных средств.
4. Противосудорожные лекарственные средства: бензобарбитал (бензонал), примидон (гексамидин), фенитоин, вальпроевая кислота, клоназепам. Фармакопейный анализ, свойства, хранение и применение.

Задачи

1. Навеску образца, содержащего фенобарбитал, растворили в 3 мл этанола, нейтрализованного по тимолфталейну. Для титрования полученного раствора было израсходовано 1,20 мл 0,01 М раствора натрия гидроксида ($K = 1,0850$). Рассчитайте массу фенобарбитала ($M = 232,24$ г/моль), содержащегося в испытуемом образце.

2. Навеску фенобарбитала массой 0,1488 г растворили в 10 мл диметилформамида. Для титрования полученного раствора потребовалось 6,40 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида в смеси метанола и бензола. Вычислите массу фенобарбитала в навеске ($M = 232,24$ г/моль).

3. Навеску фенобарбитала массой 0,1980 г растворили в 10 мл 10 % раствора натрия карбоната и довели до объема 25,0 мл. Для титрования полученного раствора до появления суспензии малорастворимой двузамещенной серебряной соли фенобарбитала было израсходовано 15,80 мл 0,1 М раствора серебра (I) нитрата ($K = 1,025$). Рассчитайте массовую долю фенобарбитала в анализируемом образце.

4. Навеску субстанции диазепама массой 0,5024 г растворили в 50 мл ангидрида уксусного. Для титрования полученного раствора было израсходовано 17,30 мл 0,1 М раствора кислоты хлорной ($K = 0,9985$). Рассчитайте массовую долю диазепама ($M = 284,7$ г/моль) в навеске.

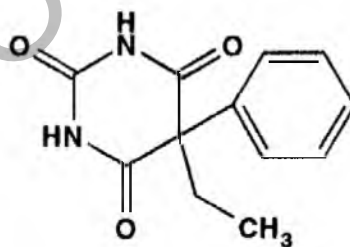
5. Рассчитайте содержание феназепама ($M = 349,62$ г/моль) в исследуемом образце, если в результате неводного титрования навески массой 0,3002 г в смеси кислоты муравьиной и ангидрида уксусного израсходовано 8,70 мл 0,1 М раствора кислоты хлорной ($K = 1,0235$), а в контрольном опыте – 0,15 мл. Соответствует ли содержание феназепама в образце требованиям ФС (должно быть не менее 99 %)?

6. Количественное определение нитразепама ($M = 281,27$ г/моль) проводили методом ацидиметрии в среде ангидрида уксусного. Какой объем 0,1 М ($K = 1,0024$) раствора кислоты хлорной пойдет на титрование навески массой 0,2045 г, если содержание нитразепама в ней равно 99,2 %?

ЛАБОРАТОРНАЯ РАБОТА

Контроль качества фенобарбитала

ФЕНОБАРБИТАЛ *PHENOBARBITAL (Phenobarbitalum)*



5-этил-5-фенилбарбитуровая кислота

Описание

Белый или почти белый кристаллический порошок либо бесцветные кристаллы. Очень мало растворим в воде, легко растворим в 96 % спирте. Образует водорастворимые соединения при взаимодействии с гидроксидами и карбонатами щелочных металлов и аммония.

Идентификация

Реакция окисления калия дихроматом

К 0,02 г фенобарбитала (1 мл корвалола) прибавляют 2 капли кислоты серной концентрированной и 1-2 капли раствора калия дихромата. Появляется стойкое зеленое окрашивание.

Реакция окисления аммония ванадатом

К 0,02 г фенобарбитала (1 мл корвалола) прибавляют 2 капли кислоты серной концентрированной и 1-2 капли раствора аммония ванадата и нагревают на водяной бане. Появляется травянисто-зеленое окрашивание, переходящее в голубое.

Реакция гидролиза

К 0,02 г фенобарбитала (1 мл корвалола) прибавляют 5 мл 0,5 М раствора калия гидроксида спиртового и кипятят в течение 1 минуты. Затем охлаждают, прибавляют 5 мл кислоты азотной разведенной и 0,5 мл раствора серебра (I) нитрата, образуется бледно-желтый творожистый осадок.

Гидроксамовая проба

К 0,1 г фенобарбитала (5 мл корвалола) прибавляют 0,5 мл 1 М раствора гидроксиламина гидрохлорида, 0,5 мл 30 % раствора натрия гидроксида и нагревают до кипения. После охлаждения к раствору прибавляют 2 мл кислоты хлористоводородной разведенной, 0,5 мл раствора железа (III) хлорида: появляется красное-бурое окрашивание.

Реакция с меди (II) сульфатом

2 мл лекарственного средства выпаривают досуха на водяной бане в фарфоровой чашке. К остатку прибавляют 1 мл 1 % раствора натрия гидроксида, растирают в течение 2 минут, прибавляют по 0,2 мл раствора калия гидрокарбоната и калия карбоната и 0,1 мл раствора меди (II) сульфата; образуется осадок светло-сиреневого цвета.

Реакция с ртути (II) нитратом

0,1 г испытуемого образца встряхивают с 4 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида и 1 мл воды в течение 3 минут. Фильтруют и к 2 мл фильтрата добавляют 4 капли 6 % раствора ртути (II) нитрата, образуется белый осадок, который растворяется при добавлении нескольких капель 10 % раствора аммиака.

Реакция с кобальта (II) нитратом

0,02 г испытуемого образца растворяют в 5 мл этанола, прибавляют по 1-2 капли 0,1 М растворов кальция хлорида и кобальта (II) нитрата, 1 каплю аммиака, появляется фиолетовое окрашивание.

Реакция с натрия нитритом

0,1 г испытуемого образца растворяют в 2 мл кислоты серной концентрированной, прибавляют 10 мг натрия нитрита и нагревают на водяной бане 10 минут. Появляется оранжево-желтое окрашивание с коричневым оттенком.

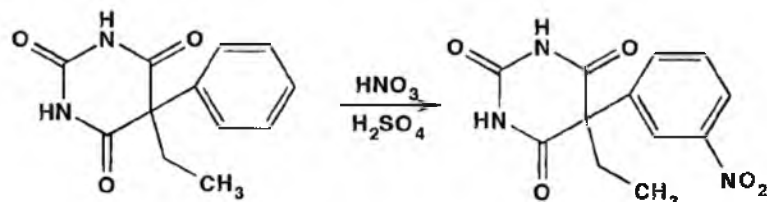
Реакция с ванилином

0,02 г фенобарбитала растворяют в 2 мл воды, добавляют 2-3 капли кислоты серной концентрированной и 0,1 г ванилина и кипятят. Появляется вишневое окрашивание, переходящее в сине-фиолетовое:



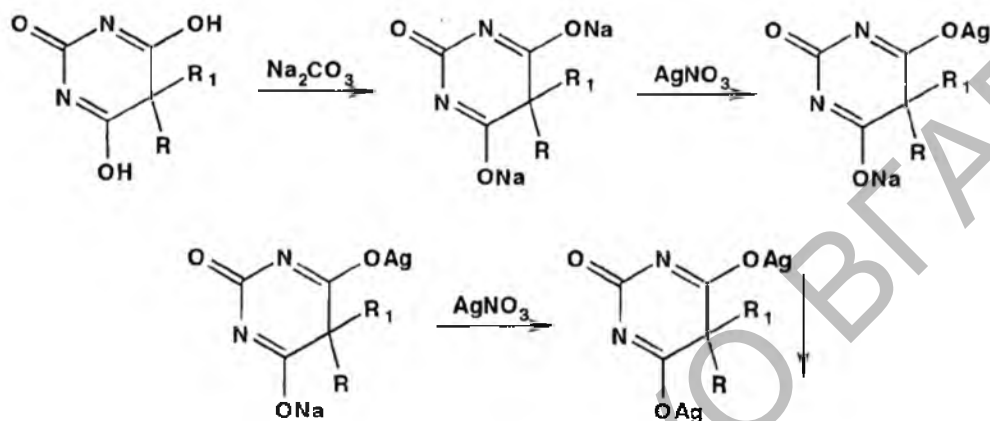
Реакция нитрования

0,02 г фенобарбитала растворяют в 2 мл воды, добавляют по 2-3 капли кислоты серной концентрированной и кислоты азотной концентрированной. Появляется желтое окрашивание:



Реакция с солями серебра

0,02 г фенобарбитала растворяют в 2 мл воды, добавляют по 2-3 капли 0,1 М раствора натрия карбоната и 3-4 капли 0,1 М раствора серебра (I) нитрата, выпадает осадок:



Количественное определение

1,00 мл испытуемого образца корвалола помещают в мерную колбу вместимостью 100,0 мл, доводят объем 0,01 М раствором аммиака до метки, перемешивают. 5,00 мл полученного раствора переносят в мерную колбу вместимостью 100,0 мл, доводят объем раствора 0,01 М раствором аммиака до метки, перемешивают. Измеряют оптическую плотность полученного раствора на спектрофотометре при длине волны 240 нм в кювете с толщиной слоя 10,0 мм относительно 0,01 М раствора аммиака. Параллельно измеряют оптическую плотность раствора РСО фенобарбитала. Массу фенобарбитала (m , г) в образце вычисляют по формуле:

$$m = \frac{D_1 \cdot g \cdot 100 \cdot 100}{D_2 \cdot 5 \cdot 200 \cdot 100} = \frac{D_1 \cdot g}{D_0 \cdot 10}$$

где D_1 – оптическая плотность испытуемого раствора;
 D_0 – оптическая плотность раствора РСО фенобарбитала;
 g – навеска РСО фенобарбитала, г.

Для приготовления раствора РСО 0,1800 г фенобарбитала растворяют в 100,0 мл 0,01 М раствора аммиака. 1,00 мл полученного раствора переносят в мерную колбу объемом 200,0 мл, доводят объем раствора 0,01 М раствором аммиака до метки. Содержание фенобарбитала в 1 мл препарата должно быть 0,017–0,020 г.

Занятие № 4

ТЕМА «НЕЙРОЛЕПТИКИ, ТРАНКВИЛИЗАТОРЫ, АНТИДЕПРЕССАНТЫ»

Цель занятия:

- знать общую характеристику, свойства, контроль качества, хранение и применение антидепрессантов, нейролептиков, анксиолитиков (транквилизаторов).

Основные вопросы темы:

1. Антидепрессанты. Общая характеристика. Классификация.
2. Амитриптилина гидрохлорид. Фармакопейный анализ, свойства, хранение и применение.
3. Транквилизаторы. Общая характеристика. Классификация.
4. Алпрозолам. Фармакопейный анализ, свойства, получение, хранение и применение.
5. Нейролептики. Общая характеристика. Классификация.
6. Ацепромазина малеат, клозапин, галоперидол. Фармакопейный анализ, свойства, хранение и применение.

Задачи

1. 0,2500 г испытуемого образца амитриптилина гидрохлорида ($M = 313,9$ г/моль) растворили в 30 мл 96 % спирта и титровали 0,1 М раствором натрия гидроксида ($K = 0,0998$) потенциметрически. Содержание амитриптилина гидрохлорида в образце составляет 99,3 % в пересчете на сухое вещество. Какой объем щелочи израсходовали на титрование?

2. 0,2578 г образца субстанции галоперидола ($M = 375,86$ г/моль) растворили в 50 мл смеси кислоты уксусной безводной и ангидрида уксусного. Какой объем 0,1 М кислоты хлорной ($K = 0,9987$) пойдет на титрование аликвоты раствора галоперидола объемом 10,00 мл?

3. 0,1070 г образца субстанции клозапина ($M = 326,83$ г/моль) растворили 50 мл ангидрида уксусного. На титрование израсходовали 6,50 мл 0,1 М раствора кислоты хлорной ($K = 1,0035$). Соответствует ли испытуемый образец требованиям НД, если содержание клозапина в субстанции должно быть не менее 99,0 %?

4. 0,1138 г исследуемого образца алпрозолама ($M = 308,8$ г/моль) растворили в 20 мл ангидрида уксусного и титровали 0,1 М раствором кислоты хлорной ($K = 0,9975$) до желтого окрашивания (индикатор – кристаллический фиолетовый). Какой объем кислоты израсходуется на титрование раствора алпрозолама?

Занятие № 5

ТЕМА «НАРКОТИЧЕСКИЕ АНАЛЬГЕТИКИ»

Цель занятия:

- знать общую характеристику, свойства, контроль качества, хранение и применение наркотических анальгетиков.

Основные вопросы темы:

1. Общая характеристика и классификация наркотических анальгетиков.
2. Наркотические анальгетики – производные морфина: буторфанола тартрат. Фармакопейный анализ, свойства, хранение и применение.
3. Наркотические анальгетики другой химической структуры: фентанил, трамадола гидрохлорид, тримеперидина гидрохлорид (промедол). Фармакопейный анализ, свойства, хранение и применение.

Задачи

1. Удельное оптическое вращение образца буторфанола тартрата равно $+65,0^\circ$. Рассчитайте величину угла вращения для раствора с концентрацией буторфанола тартрата 5,5 мг/мл при толщине слоя 20,0 см.

2. На титрование испытуемого образца буторфанола тартрата массой 0,475 г израсходовали 4,30 мл 0,1 М кислоты хлорной ($K = 1,1350$). Соответствует ли испытуемый образец требованиям НД? Согласно НД буторфанола тартрата ($M = 477,55$ г/моль) должно быть от 98,0 % до 102,0 % в пересчете на безводное вещество.

3. 0,3008 г образца субстанции трамадола гидрохлорида ($M = 299,84$ г/моль) растворили в 5,0 мл смеси кислоты муравьиной и ангидрида уксусного (1:2). На титрование израсходовали 9,98 мл 0,1 М раствора кислоты хлорной. Соответствует ли испытуемый образец требованиям НД, если субстанция трамадола гидрохлорида должна содержать не менее 99,0 % и не более 100,5 % трамадола гидрохлорида в пересчете на безводное вещество?

4. 1,2047 г образца субстанции тримеперидина гидрохлорида ($M = 275,39$ г/моль) растворили в 20 мл кислоты уксусной безводной, содержащей ртути (II) ацетат и довели объем до 50,0 мл. На титрование 10,00 мл приготовленного раствора израсходовали 8,75 мл 0,1 М ($K = 0,9989$) раствора кислоты хлорной. Рассчитайте содержание тримеперидина гидрохлорида в исследуемом образце.

Занятие № 6

ТЕМА «НЕНАРКОТИЧЕСКИЕ АНАЛЬГЕТИКИ-АНТИПИРЕТИКИ И НЕСТЕРОИДНЫЕ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ СРЕДСТВА (НПВС)»

Цель занятия:

- знать общую характеристику, свойства, контроль качества, хранение и применение ненаркотических анальгетиков-антипиретиков и нестероидных противовоспалительных средств;
- уметь проводить контроль качества парацетамола.

Основные вопросы темы:

1. Общая характеристика НПВС.
2. Классификация НПВС.
3. Ацетилсалициловая кислота, ибупрофен, кетопрофен, напроксен, карпрофен, пироксикам, мелоксикам, бутадиион, метамизол натрия, парацетамол. Фармакопейный анализ, свойства, хранение и применение.

Задачи

1. 0,3875 г образца субстанции парацетамола ($M = 151,2$ г/моль) растворили в смеси из 10 мл воды и 30 мл кислоты серной разведенной, кипятили с обратным холодильником в течение 1 ч, охладили и довели водой до объема 100,0 мл. К 20,00 мл полученного раствора прибавили 40 мл воды, 40 г льда, 15 мл кислоты хлористоводородной разведенной, 0,1 мл ферроина и титровали 0,1 М раствором церия (IV) сульфата ($K = 1,035$) до появления зеленовато-желтого окрашивания. Параллельно провели контрольный опыт. Для титрования образца парацетамола израсходовали 8,50 мл, в контрольном опыте – 0,40 мл. Соответствует ли испытуемый образец требованиям ГФ РБ, если лекарственное средство должно содержать 99,0–101,0 % парацетамола в пересчете на сухое вещество?

2. 3,50 мл раствора метамизола натрия поместили в мерную колбу вместимостью 50,0 мл и довели 95 % этанолом до метки. К 5,00 мл полученного раствора добавили 10 мл 0,01 М раствора кислоты хлористоводородной. Смесь предварительно охладили в безводной бане и оттитровали 0,05 М раствором йода ($K = 0,9900$). Каково содержание метамизола натрия ($M = 351,6$ г/моль) в исследуемом растворе,

если на титрование израсходовано 8,70 мл титранта?

3. 1,1850 г образца субстанции ацетилсалициловой кислоты поместили в колбу со шлифом, растворили в 10 мл 96 % спирта, прибавили 50 мл 0,5 М раствора натрия гидроксида, укупорили и выдержали в течение 1 часа. Титровали 0,5 М раствором кислоты хлористоводородной ($K = 0,9970$), используя в качестве индикатора 0,2 мл раствора фенолфталеина. Параллельно провели контрольный опыт. Соответствует ли испытуемый образец требованиям ГФ РБ, если субстанция должна содержать 99,5–101,0 % ацетилсалициловой кислоты ($M = 180,2$ г/моль) в пересчете на сухое вещество? На титрование раствора образца израсходовано 27,90 мл, на контрольный опыт – 51,50 мл 0,5 М раствора кислоты хлористоводородной ($K = 0,9970$).

4. 0,2250 г образца субстанции кетопрофена ($M = 254,3$ г/моль) растворили в 25 мл 96 % спирта, прибавили 25 мл воды и титровали 0,1 М раствором натрия гидроксида ($K = 1,0150$), определяя конечную точку титрования потенциометрически. Какой объем титранта израсходован на титрование, если в испытуемом образце содержание кетопрофена 99,6 %?

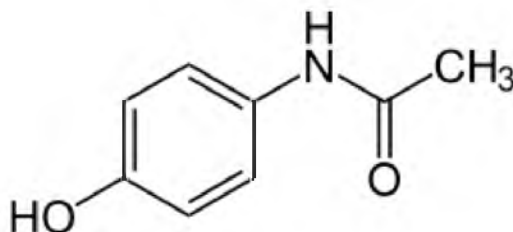
5. 0,2480 г образца субстанции мелоксикама ($M = 351,4$ г/моль) растворили в смеси 50 мл кислоты уксусной безводной и 5 мл кислоты безводной муравьиной. На титрование израсходовали 7,20 мл 0,1 М раствора кислоты хлорной. Соответствует ли испытуемый образец требованиям НД, если субстанция мелоксикама должна содержать не менее 99,0 % и не более 100,5 % мелоксикама в пересчете на сухое вещество?

6. Навеску парацетамола массой 52,35 мг растворили в метаноле, получив 100,0 мл раствора. К 1,00 мл раствора добавили 0,5 мл 0,1 М кислоты хлористоводородной и довели объем раствора метанолом до 100,0 мл. Оптическая плотность конечного раствора при 249 нм, находящегося в кювете толщиной 1,00 см, равна 429. Рассчитайте величину удельного показателя поглощения парацетамола при этих условиях.

ЛАБОРАТОРНАЯ РАБОТА

Контроль качества парацетамола

ПАРАЦЕТАМОЛ *PARACETAMOL (Paracetamolum)*



N-(4-гидроксифенил) ацетамид

Описание

Белый или почти белый кристаллический порошок. Умеренно растворим в воде, легко растворим в 96 % спирте, очень мало растворим в метилхлориде.

Идентификация

Реакция с железа (III) хлоридом

0,1 г испытуемого образца взбалтывают с 10 мл воды и прибавляют несколько капель раствора железа (III) хлорида. Появляется фиолетовое окрашивание.

Реакция окисления с калия дихроматом

0,1 г испытуемого образца нагревают до кипения и кипятят с 1 мл кислоты хлористоводородной разведенной в течение 3 минут, прибавляют 1 мл воды, охлаждают в безводной бане. Затем прибавляют 0,05 мл раствора калия дихромата (4,9 г/л). Появляется фиолетовое окрашивание, переходящее в красное.

Реакция гидролиза

0,1 г испытуемого образца осторожно нагревают до кипения и кипятят с 2 мл кислоты серной разведенной в течение 2 минут; появляется запах уксусной кислоты.

Количественное определение

0,3 г испытуемого образца (точная навеска) растворяют в смеси из 10 мл воды и 30 мл кислоты серной разведенной. Кипятят с обратным холодильником в течение 1 часа, охлаждают и доводят водой до 100,0 мл. К 20,00 мл полученного раствора добавляют 40 мл воды, 40 г льда, 15 мл кислоты хлористоводородной разведенной, 0,1 мл ферроина и титруют 0,1 М раствором церия (IV) сульфата до появления зеленовато-желтого окрашивания. Массовую долю (w , %) парацетамола рассчитывают по формуле:

$$w = \frac{V_T \cdot T \cdot K}{g} \cdot 100,$$

где V_T – объем 0,1 М раствора сульфата церия, израсходованный на титрование, мл;

T – титр по определяемому веществу, г/мл;

K – поправочный коэффициент титранта;

g – масса навески, взятой для анализа, г.

1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида соответствует 0,03578 г индометацина.

Занятие № 7

ТЕМА «СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ХОЛИНОРЕЦЕПТОРЫ»

Цель занятия:

- знать общую характеристику, свойства, контроль качества, хранение и применение лекарственных средств, влияющих на холинорецепторы.

Основные вопросы темы:

1. Общая характеристика и классификация холинэргических средств.
2. М-холиномиметики. Связь структуры и действия. Пилокарпина гидрохлорид, ареколин, ацеклидин. Свойства, контроль качества, хранение и применение.
3. М-, Н-холиномиметики. Карбахолин. Свойства, контроль качества, хранение и применение.
4. Характеристика ингибиторов холинэстеразы. Прозерин, физостигмин. Свойства, контроль качества, хранение и применение.
5. М-холиноблокаторы. Атропина сульфат, скополамина гидробромид. Свойства, контроль качества, хранение и применение.

Задачи

1. 0,5215 г испытуемого образца атропина сульфата растворили в 30 мл кис-

лоты уксусной безводной. Раствор охладили и титровали 0,1 М раствором кислоты хлорной ($K = 1,0023$). Точку эквивалентности установили потенциометрически. На титрование израсходовали 15,40 мл титранта. Рассчитайте содержание атропина сульфата ($M = 676,8$ г/моль) в образце.

2. 0,2320 г испытуемого образца, содержащего пилокарпина гидрохлорид ($M = 244,7$ г/моль), растворили в 50 мл 96 % спирта, прибавили 5 мл 0,01 М раствора кислоты хлористоводородной и титровали 0,1 М раствором натрия гидроксида ($K = 0,9987$) потенциометрически. Какой объем титранта был израсходован на титрование, если содержание пилокарпина гидрохлорида в образце составляет 99,85 %?

3. Удельное оптическое вращение образца пилокарпина гидрохлорида равно 90. Рассчитайте величину угла вращения для раствора с концентрацией пилокарпина гидрохлорида 50 г/л при толщине слоя 20,0 см.

4. К 5,00 мл раствора атропина сульфата ($M = 694,8$ г/моль), содержащего натрия хлорид, прибавили 3 мл хлороформа и 4 капли раствора фенолфталеина. На титрование полученной смеси было израсходовано 3,40 мл 0,02 М натрия гидроксида ($K = 1,1125$). Рассчитайте массу атропина сульфата (мг) в исходном растворе.

5. Навеску массой 0,4988 г высушенного при 100°C образца атропина сульфата ($M = 676,8$ г/моль) растворили в 10 мл кислоты уксусной безводной при слабом нагревании на водяной бане. К охлажденному раствору прибавили 3 капли раствора кристаллического фиолетового. Для титрования полученного раствора потребовалось 7,50 мл 0,1 М HClO_4 ($K = 0,9884$), а в контрольном опыте - 0,30 мл. Рассчитайте массовую долю атропина сульфата в образце.

6. К пробе объемом 2 мл глазных капель, содержащих ацеклидин, прибавили 3 мл хлороформа. При титровании полученной смеси (индикатор - фенолфталеин) было израсходовано на 1,80 мл больше 0,1 М раствора натрия гидроксида ($K = 0,9956$), чем в контрольном опыте. Рассчитайте массу ацеклидина ($M = 307,4$ г/моль) в испытуемом образце.

Занятие № 8

ТЕМА «СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА АДРЕНорецепТОРЫ»

Цель занятия:

- знать общую характеристику, свойства, контроль качества, хранение и применение лекарственных средств, влияющих на адренорецепторы;
- уметь проводить контроль качества адреналина гидрохлорида.

Основные вопросы темы:

1. Общая характеристика адренергических средств.
2. Адреномиметики. Адреналина гидрохлорид, норадреналина гидротартрат, фенотерола гидробромид, добутамин гидрохлорид, ксилометазолина гидрохлорид. Свойства, контроль качества, хранение и применение.
3. Антагонисты α_1 -адренорецепторов: празозина гидрохлорид, ницерголин. Свойства, контроль качества, хранение и применение.
4. Симпатолитики: резерпин. Свойства, контроль качества, хранение и применение.
5. β -адреноблокаторы: пропранолола гидрохлорид. Свойства, контроль качества, хранение и применение.

Задачи

1. 0,3003 г испытуемого образца адреналина тартрата растворили в 50 мл кислоты уксусной безводной, слегка подогревая, и титровали 0,1 М раствором кислоты хлорной ($K = 1,045$) до появления синевато-зеленого окрашивания, используя в качестве индикатора 0,1 мл раствора кристаллического фиолетового. На титрование израсходовали 8,50 мл кислоты хлорной. Соответствует ли НД данный образец, если согласно требованиям НД содержание адреналина тартрата ($M = 333,3$ г/моль) должно быть не менее 98,5 % и не более 101,0 % в пересчете на сухое вещество?

2. Рассчитайте содержание адреналина гидротартрата в растворе для инъекций, если 5,0 мл исследуемого раствора перенесли в мерную колбу объемом 100,0 мл и довели водой до метки. Оптическая плотность полученного раствора, измеренная при длине волны 520 нм в кювете толщиной 1,00 см, составила 0,430. Удельный показатель поглощения стандартного образца адреналина гидротартрата, измеренный при тех же условиях, равен 47,5.

3. 0,198 г испытуемого образца ксилометазалина гидрохлорида ($M = 280,8$ г/моль) растворили в 25 мл кислоты уксусной безводной, прибавили 10 мл ангидрида уксусного и титровали 0,1 М раствором кислоты хлорной ($K = 1,012$) потенциометрически. Какой объем кислоты хлорной потребовался для титрования, если содержание в испытуемом образце ксилометазалина гидрохлорида равно 99,3 %?

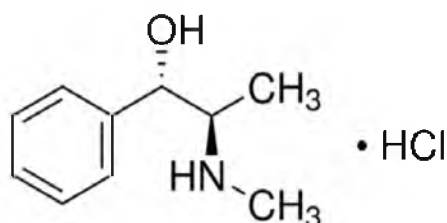
4. Навеску субстанции ницерголина массой 50,22 мг растворили в спирте, получив 100,0 мл раствора. Затем 5,0 мл полученного раствора разбавили спиртом до 50,0 мл. Оптическая плотность конечного раствора при длине волны 288 нм и толщине поглощающего слоя 1,00 см оказалась равной 0,896. Рассчитайте величину удельного показателя поглощения ницерголина при условиях измерения оптической плотности (в расчете на сухое вещество). Массовая доля ницерголина в испытуемой субстанции составляет 100,0 %, содержание воды – 0,40 %.

5. Количественное содержание в испытуемом образце пропранолола гидрохлорида ($M = 295,8$ г/моль) проводили методом неводной ацидиметрии. Для этого навеску испытуемого образца массой 0,5875 г растворили в 50 мл кислоты уксусной безводной, прибавили 10 мл ртути (II) ацетата в уксусной кислоте и титровали 0,1 М раствором кислоты хлорной ($K = 0,9985$). На титрование израсходовали 19,70 мл титранта. Соответствует ли образец требованиям ФС (пропранолола гидрохлорида должно быть 99,0-101,0 %)?

ЛАБОРАТОРНАЯ РАБОТА

Контроль качества адреналина гидрохлорида

АДРЕНАЛИНА ГИДРОХЛОРИД *ADRENALINE HYDROCHLORIDE (Adrenalini hydrochloridum)*



(R)-4-[1-гидрокси-2-(метиламино) этил]-бензен-1,2-диола гидрохлорид

Идентификация

Реакция с железа (III) хлоридом

К 1 мл раствора адреналина гидрохлорида прибавляют 1 каплю 3 % раствора железа (III) хлорида; образуется изумрудно-зеленое окрашивание, которое при добавлении 1-2 капель раствора аммиака постепенно переходит в вишнево-красное, а затем - в оранжево-красное.

Реакция окисления

К 1 мл раствора адреналина гидрохлорида прибавляют несколько кристалликов калия иодата и 1 мл 0,1 М раствора натрия нитрита; появляется красное окрашивание.

Реакция с йодом

К 1 мл раствора адреналина гидрохлорида прибавляют 5 мл гидротартратно-го буферного раствора с рН 3,56 и 1 мл 0,1 н раствора йода, оставляют на 5 минут, после чего смешивают с 3 мл 0,1 н раствора натрия тиосульфата. Раствор сохраняет темно-красное окрашивание. Повторяют определение с 10 мл буферного раствора с рН 6,5; образуется красно-фиолетовое окрашивание.

Реакция с аммония молибдатом

К 1 мл раствора адреналина гидрохлорида прибавляют 1 мл 5 % раствора кислоты серной, 3 мл 9,5 % раствора аммония молибдата, смешивают, появляется оранжевое окрашивание. Затем медленно при перемешивании прибавляют 2 мл раствора натрия гидроксида; образуется зеленовато-желтое окрашивание.

Реакция с натрия нитритом

К 1 мл раствора адреналина гидрохлорида прибавляют 0,5 мл 10 % раствора натрия нитрита; в течение 10 минут появляется красное окрашивание.

Реакция с серебра (I) нитратом

К 1 мл раствора адреналина гидрохлорида прибавляют 0,5 мл разведенной кислоты азотной и 0,5 мл 2 % раствора серебра (I) нитрата; выпадает белый творожистый осадок.

Реакция с калия хлоридом

К 1 мл раствора адреналина гидротартрата прибавляют кристаллик калия хлорида, 0,5 мл этанола и протирают стеклянной палочкой о стенки пробирки; выпадает белый кристаллический осадок, растворимый в разведенных минеральных кислотах и растворах едких щелочей.

Реакция с резорцином

К 1 мл раствора адреналина гидрохлорида прибавляют раствор аммиака до щелочной реакции среды и фильтруют. К 0,2 мл фильтрата прибавляют 2 капли 10 % раствора калия бромиды, 2 капли 2 % раствора резорцина и 3 мл кислоты серной концентрированной, нагревают на водяной бане в течение 5-10 минут, появляется темно-синее окрашивание, которое переходит в красное при охлаждении и добавлении воды.

Количественное определение

1,5 мл исследуемого раствора адреналина гидрохлорида помещают в мерную колбу вместимостью 25,0 мл и объем доводят водой до метки, перемешивают. К 10,0 мл полученного раствора прибавляют 0,2 мл железо-цитратного реактива и 1 мл аминокислотной буферной смеси. Раствор перемешивают и оставляют на 10 минут. Оптическую плотность полученного раствора измеряют на фотоэлектроколориметре с зеленым светофильтром при длине волны 530 нм в кювете с толщиной слоя 1,00 см. В качестве раствора сравнения используют воду. Параллельно проводят реакцию с 10 мл раствора стандартного образца.

Содержание адреналина гидрохлорида (г/мл) рассчитывают по формуле:

$$C_1 = \frac{A_1 \cdot C_2 \cdot 25}{A_2 \cdot 1,5},$$

где A_1 – оптическая плотность испытуемого раствора;
 A_2 – оптическая плотность стандартного раствора;
 C_2 – концентрация стандартного раствора в г/мл (0,000091 г/мл для адреналина гидротартрата, 0,0001 г/мл для адреналина гидрохлорида).

Занятие № 9

ТЕМА «АНТИГИСТАМИННЫЕ СРЕДСТВА»

Цель занятия:

- знать общую характеристику, свойства, контроль качества, хранение и применение лекарственных средств, влияющих на гистаминовые рецепторы;
- уметь проводить контроль качества дифенгидрамина гидрохлорида (димедрола).

Основные вопросы темы:

1. Антигистаминные средства. Общая характеристика, классификация.
2. H_1 -блокаторы: дифенгидрамина гидрохлорид (димедрол), хлоропирами-на гидрохлорид (супрастин), лоратадин (кларитин), кетотифена гидрофумарат. Свойства, контроль качества, хранение и применение.
3. H_2 -блокаторы: ранитидина гидрохлорид. Свойства, контроль качества, хранение и применение.

Задачи

1. 0,3035 г испытуемого образца, содержащего 98,8 % лоратадина ($M = 382,9$ г/моль) в пересчете на сухое вещество, растворили в 50 мл кислоты уксусной безводной и титровали 0,1 М раствором кислоты хлорной потенциометрически. Какой объем кислоты израсходовали на титрование?

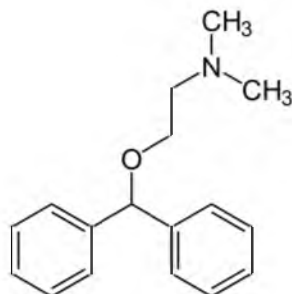
2. 0,3514 г лекарственного средства кетотифена гидрофумарата растворили в смеси 30 мл кислоты уксусной безводной и 30 мл ангидрида уксусного. На титрование израсходовали 8,20 мл 0,1 М раствора кислоты хлорной ($K = 0,998$). Соответствует ли данный образец НД, если согласно ГФ РБ лекарственное средство должно содержать не менее 98,5 % и не более 101,0 % кетотифена гидрофумарата ($M = 425,5$ г/моль) в пересчете на сухое вещество?

3. Навеску испытуемого образца ранитидина гидрохлорида ($M = 350,9$ г/моль) растворили в 35,0 мл воды и титровали 0,1 М раствором натрия гидроксида ($K = 1,032$) потенциометрически. Объем титранта составил 9,50 мл. Установите, какая масса образца была взята для анализа, если образец содержит 98,5 % ранитидина гидрохлорида в пересчете на сухое вещество.

ЛАБОРАТОРНАЯ РАБОТА

Контроль качества дифенгидрамина гидрохлорида

ДИФЕНГИДРАМИНА ГИДРОХЛОРИД (ДИМЕДРОЛ) DIPHENHYDRAMINE HYDROCHLORIDE (Diphenhydramini hydrochloridum)



·HCl

2-(дифенилметокси)-N, N-диметилэтанамин гидрохлорид

Описание

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

Идентификация

Реакция с серной кислотой

К 0,05 г порошка растертых таблеток димедрола прибавляют 4-5 капель кислоты серной концентрированной. Появляется желтое окрашивание, исчезающее при добавлении 2-3 капель воды.

Количественное определение

Растворяют 0,2 г порошка растертых таблеток димедрола (точная навеска) в 5 мл свежeproкипяченной охлажденной воды, прибавляют 2-3 мл хлороформа и титруют 0,02 М раствором натрия гидроксида до розовой окраски водного слоя (индикатор – фенолфталеин).

Массовую долю (w , %) димедрола рассчитывают по формуле:

$$w = \frac{V_T \cdot T \cdot K}{g} \cdot 100,$$

где V_T – объем 0,02 М раствор натрия гидроксида, израсходованный на титрование, мл;

T – титр по определяемому веществу, г/мл;

K – поправочный коэффициент титранта;

g – масса навески, взятой для анализа, г.

1 мл 0,02 М раствора натрия гидроксида соответствует 0,005836 г $C_{17}H_{21}NO \cdot HCl$

Занятие № 10

ТЕМА «ПРОТИВОКАШЛЕВЫЕ И ОТХАРКИВАЮЩИЕ СРЕДСТВА»

Цель занятия:

- знать общую характеристику, свойства, контроль качества, хранение и применение противокашлевых и отхаркивающих средств;

- уметь проводить контроль качества бромгексина гидрохлорида, ацетилцистеина.

Основные вопросы темы:

1. Общая характеристика и классификация противокашлевых и отхаркивающих средств.
2. Противокашлевые лекарственные средства. Бутамирата цитрат. Гвайфенезин. Фармакопейный анализ, свойства, хранение и применение.
3. Отхаркивающие лекарственные средства. Бромгексина гидрохлорид. Амброксола гидрохлорид. Ацетилцистеин. Фармакопейный анализ, свойства, хранение и применение.

Задачи

1. Рассчитайте содержание бромгексина гидрохлорида в исследуемом образце, если в результате неводного титрования навески массой 0,2502 г в смеси кислоты муравьиной и ангидрида уксусного, индикатор – кристаллический фиолетовый, израсходовано 6,18 мл 0,1 М раствора кислоты хлорной ($K = 0,9895$), а в контрольном опыте – 0,15 мл этого же титранта. Соответствует ли содержание бромгексина гидрохлорида в образце требованиям ФС (должно быть не менее 98,5 %)? $M = 412,6$ г/моль.

2. 0,4985 г испытуемого образца гвайфенезина ($M = 198,2$ г/моль) растворили в 10 мл смеси уксусный ангидрид–пиридин и кипятили с обратным холодильником в течение 45 минут. Смесь охладили, добавили 25 мл воды и титровали 1 М раствором натрия гидроксида ($K = 0,9925$). Соответствует ли содержание гвайфенезина в образце требованиям ФС (должно быть не менее 98,0 %), если на титрование в основном опыте израсходовали 20,30 мл, а в контрольном – 25,20 мл титранта?

3. Соответствует ли потеря в массе при высушивании исследуемого образца гвайфенезина требованиям ФС (не более 0,5 %), если масса пустого бюкса равна 21,3542 г, масса бюкса с навеской до высушивания составляет 22,3856 г, масса бюкса с навеской после высушивания: первое взвешивание – 22,3822 г, второе взвешивание – 22,3816 г, третье взвешивание – 22,3815 г?

4. 0,1378 г испытуемого образца ацетилцистеина ($M = 163,2$ г/моль) растворили в 60 мл воды, прибавили 10 мл кислоты хлористоводородной разведенной, охладили в безводной воде, прибавили 10 мл раствора иодида калия и титровали 0,05 М ($1/2 I_2$) раствором йода ($K = 1,0034$). На титрование израсходовали 8,40 мл титранта. Соответствует ли испытуемый образец требованиям ФС (АЦЦ должно быть 98,0–101,0 %)?

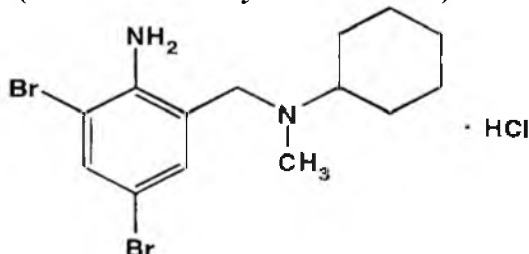
5. К 1,2458 г испытуемого образца ацетилцистеина прибавили 1 мл раствора натрия эдетата (10 г/л), 7,5 мл раствора натрия гидроксида и довели фосфатным буфером ($pH = 7,0$) до объема 25,0 мл. Угол оптического вращения, измеренный в поляриметрической трубке толщиной 20 см, составил $+2,5^\circ$. Рассчитайте удельное оптическое вращение для испытуемого образца ацетилцистеина. Соответствует ли оно требованиям ФС (должно быть от $+21^\circ$ до $+27^\circ$)?

6. 0,2985 г испытуемого образца амброксола гидрохлорида растворили в 70 мл этанола, прибавили 5 мл 0,01 М раствора кислоты хлористоводородной и титровали 0,1 М раствором натрия гидроксида ($K = 1,0025$). На титрование израсходовали в основном опыте – 7,20 мл титранта, а в контрольном – 0,50 мл. Соответствует ли испытуемый образец амброксола гидрохлорида ($M = 414,6$ г/моль) требованиям ФС (должно быть 99,0–101,0 %).

ЛАБОРАТОРНАЯ РАБОТА

Контроль качества бромгексина гидрохлорида, ацетицистеина

БРОМГЕКСИНА ГИДРОХЛОРИД BROMHEXINE HYDROCHLORIDE (*Bromhexinum hydrochloridum*)



N-(2-амино-3,5-дибромбензил)-*N*-метилциклогексанамина гидрохлорид

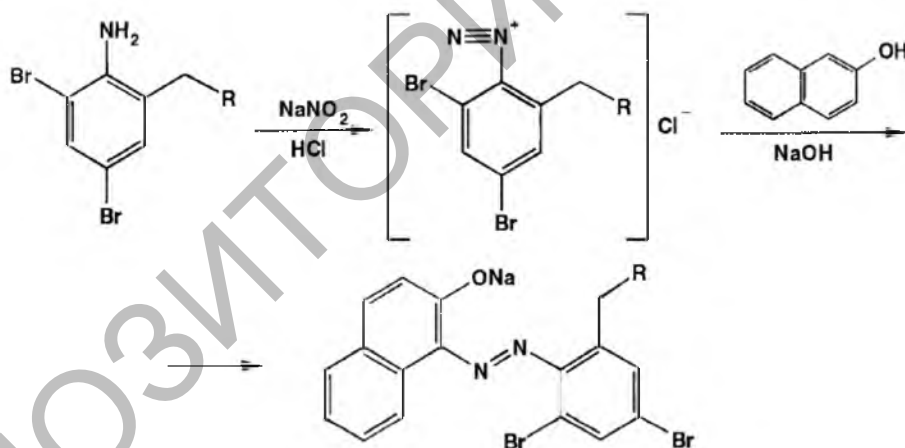
Описание

Белый или почти белый кристаллический порошок, мало растворим в воде, очень мало растворим в 96 % спирте и метиленхлориде. Обладает полиморфизмом.

Идентификация

Реакция образования азокрасителя

5 мг бромгексина гидрохлорида растворяют в 1 мл кислоты хлористоводородной разведенной, охлаждают во льду, прибавляют 2 мл 1 % раствора натрия нитрита. Полученный раствор прибавляют к 1 мл щелочного раствора β-нафтола, содержащего 0,5 г натрия ацетата. Появляется оранжевый осадок азокрасителя:



Реакция с серебра (I) нитратом

К 0,01 г порошка растертых таблеток бромгексина прибавляют 5 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида, встряхивают и фильтруют. К фильтрату прибавляют 1 мл кислоты азотной разведенной и 1 мл раствора серебра (I) нитрата; выпадает творожистый осадок.

Реакция окисления

5 мг бромгексина гидрохлорида растворяют в 5 мл воды, добавляют 2-3 капли кислоты хлористоводородной и несколько капель насыщенных растворов железа (III) хлорида и гексацианоферрата (III) калия. Наблюдается синее окрашивание.

Количественное определение

0,25 г порошка растертых таблеток бромгексина (точная навеска) помещают в мерную колбу на 50,0 мл, прибавляют 30 мл этанола, встряхивают 5 минут, объем

доводят до метки этанолом и фильтруют. 10,00 мл фильтрата переносят в мерную колбу вместимостью 25,0 мл, прибавляют 1 мл 0,1 М раствора кислоты хлористоводородной, объем раствора доводят до 25,0 мл этанолом.

Измеряют оптическую плотность полученного раствора на спектрофотометре при длине волны 318 нм в кювете на 1,00 см (раствор сравнения: смесь 1 мл 0,1 М кислоты хлористоводородной и 24 мл этанола).

Параллельно проводят определение оптической плотности стандартного раствора, приготовленного из 0,1 г стандартного образца бромгексина по выше приведенной методике.

Содержание бромгексина в таблетке (m , г), считая на среднюю массу одной таблетки, вычисляют по формуле:

$$m = \frac{A_1 \cdot g_2 \cdot m_{cp.}}{A_2 \cdot g_1},$$

где A_1 – оптическая плотность испытуемого раствора;

A_2 – оптическая плотность стандартного раствора;

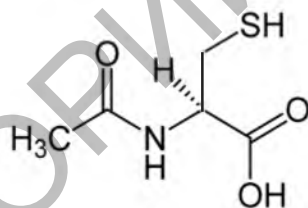
g_1 – навеска лекарственного средства, (г);

g_2 – навеска стандартного образца, (г);

$m_{cp.}$ – средний вес таблетки, (г).

Таблетка должна содержать от 0,0072 до 0,0088 г бромгексина

АЦЕТИЛЦИСТЕИН (АЦЦ)
ACETYLCYSTEINE (*Acetylcysteinum*)



N-ацетил-*L*-цистеин;

((2R)-2-(ацетиламино)-3-сульфанилпропановая кислота

Описание

Белый или почти белый кристаллический порошок, либо бесцветные кристаллы. Легко растворим в воде и в 96 % спирте, практически не растворим в метилхлориде.

Идентификация

0,05 г АЦЦ растворяют в 10 мл воды.

Реакция с железа (III) хлоридом

К 1 мл полученного раствора добавляют 3-4 капли насыщенного раствора железа (III) хлорида. Наблюдается быстро исчезающее сине-зеленое окрашивание.

Реакция окисления

К 1 мл раствора АЦЦ добавляют 3-4 капли раствора натрия нитрита и 2 капли раствора кислоты уксусной разведенной. Наблюдается бледно-розовое окрашивание.

Реакция с натрия нитропруссидом

К 1 мл раствора АЦЦ добавляют 2-3 капли 5 % раствора натрия нитропруссидом и 2-3 капли раствора аммиака концентрированного. Появляется красно-фиолетовое окрашивание.

Реакция с йодом

К 1 мл раствора АЦЦ добавляют 3-4 капли раствора йода, желтое окрашивание исчезает.

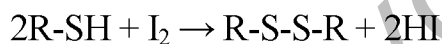
Реакция с 1,1 о-фенантролином и хлоридом железа (III)

0,05 г АЦЦ растворяют в 10 мл фосфатного буфера с pH = 6. К 1 мл полученного раствора добавляют 3-4 капли насыщенного раствора железа (III) хлорида, 2-3 капли раствора 1,1 о-фенантролина. Наблюдается ярко-оранжевое окрашивание

Количественное определение

Йодометрия

В колбе для титрования 0,14 г АЦЦ (точная навеска) растворяют в 50 мл воды, добавляют 10 мл кислоты хлористоводородной разведенной и охлаждают в ледяной воде. Затем добавляют 10 мл раствора калия иодида. Титруют 0,05 М раствором йода в присутствии 2-3 капель раствора крахмала до появления устойчивой синей окраски:



Массовую долю (w , %) ацетилцистеина рассчитывают по формуле:

$$w = \frac{V_T \cdot T \cdot K}{g} \cdot 100,$$

где V_T – объем 0,05 М раствор йода, израсходованный на титрование, мл;

T – титр по определяемому веществу, г/мл;

K – поправочный коэффициент титранта;

g – масса навески, взятой для анализа, г.

1 мл 0,05 М раствора йода соответствует 16,32 мг ацетилцистеина.

Занятие № 11

ТЕМА «ВОДОРАСТВОРИМЫЕ ВИТАМИНЫ»

Цель занятия:

- знать общую характеристику, способы получения, свойства, контроль качества, хранение и применение водорастворимых витаминов и их производных;
- уметь проводить контроль качества никотиновой кислоты, цианкобаламина.

Основные вопросы темы:

1. Витамины. Классификация.
2. Биологическая роль водорастворимых витаминов.
3. Водорастворимые витамины. Аскорбиновая кислота. Тиамин бромид (хлорид). Рибофлавин. Пиридоксин, пиридоксальфосфат. Никотиновая кислота, никотинамид. Фолиевая кислота. Рутин. Витамины группы В₁₂. Фармакопейный анализ, свойства, хранение и применение.

Задачи

1. Навеску рутозида массой 0,2025 г растворили в 20 мл диметилформамида. Для титрования полученного раствора было израсходовано 6,60 мл 0,1 М раствора тетрабутиламмония гидроксида. Рассчитайте массовую долю рутозида в образце, если его молярная масса равна 601,6 г/моль.

2. 25,00 мг испытуемого образца цианкобаламина ($M = 1355$ г/моль) растворили в воде и довели до объема 1000,0 мл этим же растворителем. Измерили оптическую плотность полученного раствора при 361 нм с использованием кюветы 1,00 см при температуре 20°C. Удельный показатель поглощения при данных условиях измерения равен 207. Содержание $C_{63}H_{88}CoN_{14}O_{14}P$ в образце составляет 99 %. Какова оптическая плотность раствора?

3. Навеску порошка растертых таблеток пиридоксина гидрохлорида растворили в 50 мл 0,1 М растворе кислоты хлористоводородной. Раствор нагревали на водяной бане в течение 15 минут, после чего охладили, довели 0,1 М раствором кислоты хлористоводородной до 100,0 мл и профильтровали, отбросив первые 20 мл фильтрата. Затем 5,00 мл полученного фильтрата поместили в мерную колбу вместимостью 50,0 мл и довели 0,1 М раствором кислоты хлористоводородной до метки. Оптическая плотность полученного раствора при 290 нм и толщине поглощающего слоя 1,00 см равна 1,06. Какой объем 0,1 М раствора кислоты хлорной ($K = 1,154$) потребуется для реакции с пиридоксина гидрохлоридом ($M = 205,64$ г/моль), содержащимся в навеске? Удельный показатель поглощения пиридоксина гидрохлорида равен 430.

4. Навеску тиамин гидрохлорида массой 0,1125 г растворили в 5 мл кислоты муравьиной безводной, прибавили 50 мл ангидрида уксусного и немедленно титровали раствором кислоты хлорной потенциметрически. Для титрования было израсходовано 6,30 мл 0,1 М ($K = 1,0850$) $HClO_4$, а в контрольном опыте – 0,10 мл. Рассчитайте массовую долю тиамин хлорида в навеске, если его молярная масса равна 337,27 г/моль.

5. Навеску рибофлавина массой 65,00 мг поместили в мерную колбу из темного стекла объемом 500 мл, суспендировали в 5 мл воды. К полученной суспензии прибавили 5 мл раствора натрия гидроксида разведенного, 100 мл воды, 2,5 мл кислоты уксусной безводной и довели водой до объема 500,0 мл. Аликвоту полученного раствора объемом 20,00 мл поместили в мерную колбу из темного стекла вместимостью 200 мл, добавили к нему 3 мл раствора ацетата натрия (14 г/л) и довели водой до объема 200,0 мл. Оптическая плотность полученного раствора при 444 нм в кювете 10 мм оказалась равной 0,413. Рассчитайте массовую долю рибофлавина в навеске, если его удельный показатель поглощения при данных условиях измерения равен 328.

6. При количественном определении тиамин хлорида методом гравиметрии тиамин осаждают в кислой среде кислотой фосфорновольфрамовой. Рассчитайте содержание тиамин хлорида, если для анализа взяли навеску массой 0,0498 г, масса комплекса тиамин с фосфорновольфрамовой кислотой равна 0,2498 г. Гравиметрический фактор равен 0,1929, потеря массы при высушивании составила 3,6 %.

7. Рассчитайте содержание никотинамида ($M = 122,13$ г/моль) в испытуемом образце, если на титрование навески образца массой 0,1495 г было израсходовано 12,45 мл 0,1 М раствора кислоты хлорной ($K = 0,9895$), а в контрольном опыте – 0,20 мл.

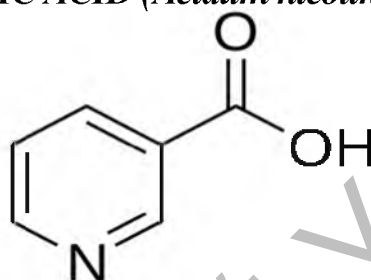
8. Проводили количественный анализ аскорбиновой кислоты методом йодатометрии, используя для анализа исследуемый образец 10 % раствора аскорбино-

вой кислоты для инъекций. Соответствует ли образец требованиям ФС, если аскорбиновой кислоты ($M = 176,13$ г/моль) должно быть 0,095–0,105 г/мл, а на титрование 5,00 мл раствора испытуемого образца израсходовали 6,10 мл 0,01 М ($1/6$ KIO_3) раствора калия йодата ($K = 0,9880$)?

ЛАБОРАТОРНАЯ РАБОТА

Контроль качества никотиновой кислоты, цианкобаламина

НИКОТИНОВАЯ КИСЛОТА (ВИТАМИН В₃, ВИТАМИН РР) NICOTINIC ACID (*Acidum nicotinicum*)



пиридин-3-карбоновая кислота

Описание

Белый или почти белый кристаллический порошок. Растворим в кипящей воде и в кипящем 96 % спирте, умеренно растворим в воде. Растворяется в разведенных растворах гидроксидов и карбонатов щелочных металлов.

Идентификация

Реакция с 2,4-динитрохлорбензолом

К 0,05 г лекарственного вещества прибавляют 0,05 г 2,4-динитрохлорбензола, 3 мл 95 % этанола и кипятят в течение 2–3 минут. После охлаждения прибавляют 2 капли раствора натрия гидроксида и наблюдают красно-бурое окрашивание.

Реакция с раствором натрия гидроксида

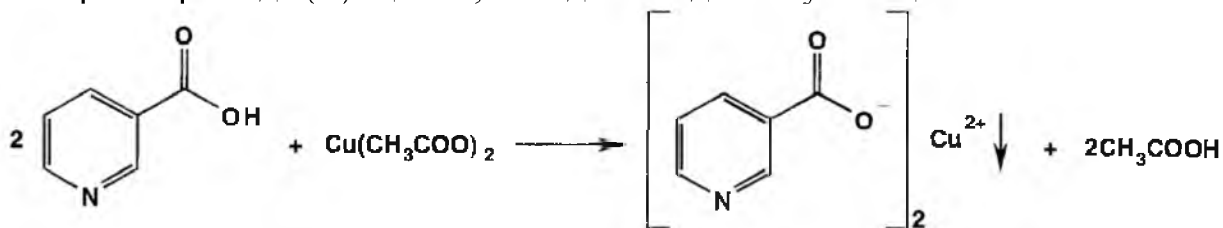
0,05 г лекарственного вещества нагревают с 2 мл раствора натрия гидроксида и 1 каплей фенолфталеина. Наблюдают обесцвечивание малиновой окраски раствора.

Реакция с реактивом Драгендорфа

0,05 г лекарственного вещества растворяют в 0,5 мл воды и прибавляют 1–2 капли реактива Драгендорфа. Наблюдают образование белого осадка.

Реакция с меди (II) ацетатом

0,05 г лекарственного вещества растворяют в 3 мл горячей воды, прибавляют 5 капель раствора меди (II) ацетата; выпадает осадок голубого цвета:

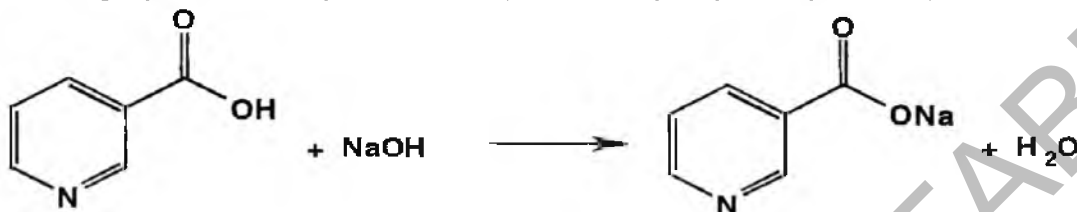


Реакция с аммония роданидом и меди (II) сульфатом

0,05 г лекарственного вещества растворяют в 3 мл горячей воды, добавляют 0,5 мл раствора меди (II) сульфата и 2 мл раствора аммония роданида; появляется зеленое окрашивание.

Количественное определение.

0,25 г испытуемого образца (точная навеска) помещают в коническую колбу вместимостью 300 мл, растворяют в 50 мл свежeproкипяченной горячей воды и после охлаждения титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида до не исчезающего в течение 1-2 минут розового окрашивания (индикатор – фенолфталеин):



Массовую долю (w , %) кислоты никотиновой рассчитывают по формуле:

$$w = \frac{V_T \cdot T \cdot K}{g} \cdot 100,$$

где V_T – объем 0,1 М раствора натрия гидроксида, израсходованного на титрование, мл;

K – поправочный коэффициент;

T – титр по определяемому веществу, г/мл;

g – масса навески, взятой для анализа, г.

1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида соответствует 0,01231 г никотиновой кислоты, которой в испытуемом образце должно быть не менее 99,5 % в пересчете на сухое вещество.

Занятие № 12

ТЕМА «ЖИРОРАСТВОРИМЫЕ ВИТАМИНЫ»

Цель занятия:

- знать общую характеристику, свойства, контроль качества, хранение и применение жирорастворимых витаминов и их производных;
- уметь проводить контроль качества витамина.

Основные вопросы темы:

1. Понятие о витаминах. Классификация.
2. Жирорастворимые витамины. Витамины группы А. Ретинола ацетат. Фармакопейный анализ, свойства, биологическая роль, хранение, применение.
3. Витамины группы Е. Токоферола ацетат. Фармакопейный анализ, свойства, биологическая роль, хранение, применение.
4. Витамины группы Д. Фармакопейный анализ, свойства, биологическая роль, хранение, применение.
5. Витамины группы К. Фармакопейный анализ, свойства, биологическая роль, хранение, применение.

Задачи

1. Навеску образца викасола ($M = 276,3$ г/моль) массой $0,1254$ г растворили в 20 мл воды, перенесли в делительную воронку, добавили 5 мл

1 М раствора натрия гидроксида и провели трехкратную экстракцию продукта гидролиза хлороформом. Хлороформный экстракт упарили досуха. Сухой остаток растворили в 15 мл кислоты уксусной безводной, прибавили 15 мл кислоты хлористоводородной разведенной, 3 г порошка цинка, выдерживали в течение 30 мин. в темноте и профильтровали. К полученному фильтрату прибавили $2-3$ капли ферроина и титровали раствором церия (YI) сульфата до появления устойчивого зеленого окрашивания. Параллельно провели контрольный опыт. На титрование в основном опыте израсходовали $8,50$ мл $0,1$ М раствора церия (YI) сульфата ($K = 1,080$), в контрольном опыте – $0,10$ мл. Рассчитайте содержание викасола в образце.

2. Вычислите содержание токоферола ацетата, если навеску анализируемого образца массой $0,1136$ г предварительно гидролизовали раствором кислоты серной путем кипячения с обратным холодильником и довели этанолом до объема $50,00$ мл. Из полученного раствора отобрали аликвоту объемом $10,00$ мл, на титрование которой израсходовали $9,73$ мл $0,01$ М ($K = 0,9789$) раствора церия (YI) сульфата, а в контрольном опыте – $0,50$ мл этого же титранта.

3. $0,2015$ г испытуемого образца эргокальциферола быстро растворили в 96 % спирте и довели до объема $25,0$ мл этим же растворителем. Рассчитайте величину угла вращения для данного раствора эргокальциферола, если известно, что величина удельного оптического вращения стандартного раствора, находящегося в поляриметрической трубке длиной 20 см, равна 105° (в пересчете на безводное вещество).

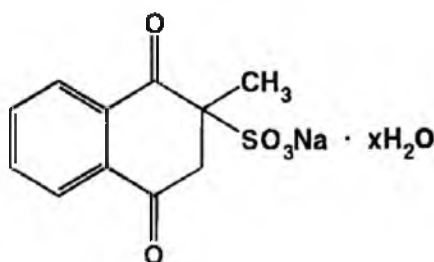
4. Рассчитайте удельный показатель поглощения эргокальциферола при 265 нм, если оптическая плотность раствора эргокальциферола в гексане (10 мг/л), измеренная при 265 нм в кювете толщиной $1,00$ см, равна $0,489$.

5. $0,1021$ г образца ретинола ацетата растворили в $100,0$ мл этанола. $3,00$ мл полученного раствора довели этанолом до $100,00$ мл. Оптическую плотность измерили на спектрофотометре при $\lambda = 326$ нм в кювете толщиной $1,00$ см, она составила $0,474$. Рассчитайте содержание ретинола ацетата в образце (%), если удельный показатель поглощения равен 1550 .

ЛАБОРАТОРНАЯ РАБОТА

Контроль качества викасола

ВИКАСОЛ VICASOL (*Vicasolum*)



2,3-дигидро-2-метил-1,4-нафтохинон-2-сульфонат натрия

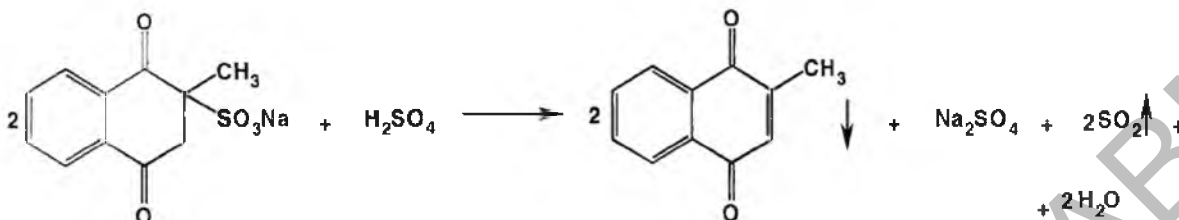
Описание

Белый или белый с желтоватым оттенком кристаллический порошок без запаха. Легко растворим в воде, мало растворим в 96 % спирте.

Идентификация

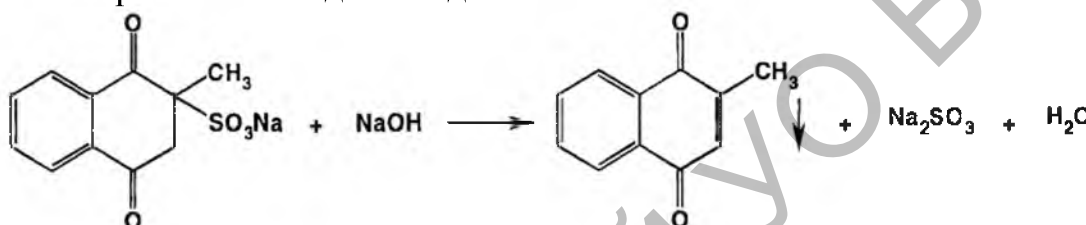
Реакция с серной кислотой

К 1 мл 1 % раствора викасола добавляют 3-4 капли концентрированного раствора кислоты серной. Выделяется газ с запахом горячей серы:



Реакция со щелочами

К 1 мл 1 % раствора викасола добавляют 3-4 капли разбавленного раствора щелочи и нагревают. Выпадает осадок:



Реакция с этилатом натрия

К 1 мл 1 % раствора викасола добавляют 3-4 капли раствора этилата натрия. Образуется интенсивная фиолетовая окраска, переходящая в красную, затем – в коричневую.

Количественное определение

К 1,00 мл лекарственного средства прибавляют 2 мл 1 % раствора натрия карбоната и оставляют на 5 минут. Затем прибавляют 2–3 мл дистиллированной воды и титруют 0,02 н раствором йода с 3–4 каплями раствора крахмала до появления синего окрашивания, не исчезающего в течение 1 минуты. Рассчитываем содержание викасола в исследуемом растворе по формуле:

$$w = \frac{V_T \cdot T \cdot K}{V_{p-ra}} \cdot 100,$$

где w – массовая доля викасола в исследуемом растворе, %;

V_T – объем 0,02 н раствора йода, израсходованный на титрование, мл;

V_{p-ra} – объем исследуемого раствора викасола, мл;

K – поправочный коэффициент титранта;

T – титр по определяемому веществу, г/мл.

1 мл 0,02 н раствора йода соответствует 0,0033 г викасола, которого в 1 мл препарата должно быть 0,0095–0,0105 г.

Занятие № 13

ТЕМА «СРЕЛСТВА. ВЛИЯЮЩИЕ НА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТУЮ СИСТЕМУ. СЕРДЕЧНЫЕ ГЛИКОЗИДЫ»

Цель занятия:

- знать общую характеристику и классификацию средств для лечения заболеваний сердца;
- знать строение, получение, контроль качества, фармакологическое действие сердечных гликозидов.

Основные вопросы темы:

1. Общая характеристика и классификация лекарственных средств для лечения заболеваний сердца.
2. Общая характеристика и классификация сердечных гликозидов.
3. Строение первичных сердечных гликозидов. Пурпуреогликозид А. Пурпуореогликозид В. Строфантин К.
4. Методы выделения сердечных гликозидов из растительного сырья.
3. Методы идентификации и количественного определения сердечных гликозидов. Испытание на чистоту.
5. Дигоксин. Дигитоксин. Коргликон. Фармакопейный анализ.

Тесты

1. К сердечным гликозидам относится

- 1) строфантин К;
- 2) дигоксин;
- 3) коргликон;
- 4) корвалол;
- 5) дигитоксин.

2. Из ландыша майского получают

- 1) гитоксин;
- 2) цимарин;
- 3) кардиовален;
- 4) коргликон;
- 5) кордигит.

3. В состав гликона дигоксина входит

- 1) рибоза;
- 2) глюкоза;
- 3) манноза;
- 4) цимароза;
- 5) дигитоксоза.

4. В состав гликона строфантина К входит

- 1) лактоза;
- 2) глюкоза;
- 3) сахароза;
- 4) цимароза;
- 5) дигитоксоза.

5. Для обнаружения сердечных гликозидов в ЛРС используется реактив

- 1) Драгендорфа;
- 2) Либермана–Бурхарда;
- 3) Вагнера;
- 4) Майера;
- 5) Люголя.

6. Для обнаружения дезоксисахаров в составе сердечных гликозидов применяют реакции

- 1) Балье;
- 2) Келлера–Киллиани;
- 3) Розенгейма;
- 4) Кедде;
- 5) Раймонда.

7. Из наперстянки шерстистой получают

- 1) дигитоксин;
- 2) коргликон;
- 3) целанид;
- 4) строфантин К;
- 5) кордигит.

8. Липофильные свойства карденолидов обусловлены наличием

- 1) метильной группы у С-10;
- 2) альдегидной группы у С-10;
- 3) спиртовой группы у С-10;
- 4) метильной группы у С-12;
- 5) ацетилированных моносахаридов в углеводной цепи.

9. Действие на сердце сердечных гликозидов в терапевтических дозах вызывает

- 1) усиление сокращений сердца;
- 2) урежение сокращений сердца;
- 3) замедление проведения возбуждения по проводящей системе сердца;
- 4) понижение автоматизма сердца.

10. Основные эффекты сердечных гликозидов у больных сердечной недостаточностью

- 1) увеличение сердечного выброса;
- 2) замедление сердечных сокращений;
- 3) снижение венозного давления;
- 4) уменьшение отеков;
- 5) уменьшение диуреза.

11. Строфантин К

- 1) хорошо всасывается в желудочно-кишечном тракте;
- 2) практически не всасывается в желудочно-кишечном тракте;
- 3) начало действия - через 5–10 минут после внутривенного введения;
- 4) начало действия - через 2–3 часа после внутривенного введения;
- 5) обладает выраженной способностью к кумуляции;
- 6) практически не кумулирует.

12. Основные признаки токсического действия сердечных гликозидов

- 1) уменьшение диуреза;
- 2) сердечные аритмии;
- 3) тошнота;
- 4) рвота;
- 5) бронхоспазмы.

13. Агликон связан с гликоном в сердечных гликозидах через ОН-группу при атоме

- 1) С-1;
- 2) С-3;
- 3) С-10;
- 4) С-15;
- 5) С-17.

14. На стероидную структуру сердечного гликозида проводят реакции

- 1) Розенгейма;
- 2) Легалья;
- 3) Кеде;
- 4) Раймонда;
- 5) Балье;
- 6) Либермана–Бурхарда.

15. Лактонное кольцо в структуре сердечных гликозидов дает реакцию с

- 1) динитробензолом в щелочной среде;
- 2) гидроксидом натрия;
- 3) β -нафтолом в кислой среде;
- 4) фосфорновольфрамовой кислотой.

Занятие № 14

ТЕМА «АНТИАРИТМИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА»

Цель занятия:

- знать общую характеристику, классификацию, контроль качества антиаритмических средств;
- уметь проводить контроль качества лидокаина гидрохлорида, верапамила гидрохлорида.

Основные вопросы темы:

1. Общая характеристика, классификация антиаритмических средств.
2. Блокаторы натриевых каналов: прокаинамида гидрохлорид, лидокаина гидрохлорид. Фармакопейный анализ, свойства, хранение и применение.
3. Блокаторы калиевых каналов: амиодарон. Фармакопейный анализ, свойства, хранение и применение.
4. Блокаторы кальциевых каналов: общая характеристика, классификация. Верапамила гидрохлорид, нифедипин. Фармакопейный анализ, свойства, хранение и применение.

Задачи

1. Испытуемый образец прокаинамида гидрохлорида растворили в смеси ангидрида уксусного и безводной уксусной кислоты (1:3) и нагрели до кипения. После охлаждения прибавили 20 мл диоксана и 20 мл раствора ртути (II) ацетата в уксусной кислоте и титровали 0,1 М раствором кислоты хлорной ($K = 1,0023$) потенциометрически. Рассчитайте массу испытуемого образца, если на титрование израсходовали 12,35 мл титранта, а содержание прокаинамида гидрохлорида ($M = 271,8$ г/моль) в навеске составляет 98,7 %.

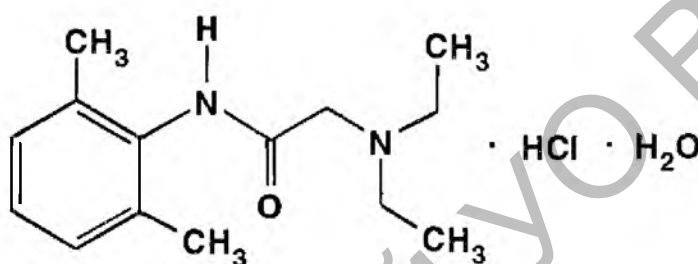
2. Навеску испытуемого образца верапамила гидрохлорида массой 0,4987 г растворили в 30 мл кислоты уксусной безводной, добавили 10 мл раствора ртути (II) ацетата в уксусной кислоте, 0,15 мл раствора 1-наф-толбензеина (индикатор) и титровали 0,1 М раствором кислоты хлорной ($K = 0,9823$). Какой объем кислоты хлорной пойдет на титрование, если содержание верапамила гидрохлорида ($M = 491,1$ г/моль) в испытуемом образце составляет 99,6 %?

3. Навеску испытуемого образца верапамила гидрохлорида массой 0,4085 г ($M = 491,1$ г/моль) растворили в 5,00 мл 0,01 М кислоты хлористоводородной и титровали 0,1 М раствором натрия гидроксида ($K = 1,0223$) потенциометрически. Соответствует ли образец требованиям ФС (должно быть 99–101 %), если на титрование израсходовали 8,10 мл титранта?

4. При определении воды в анализируемом образце лидокаина по методу Фишера на титрование навески массой 0,2502 г израсходовали 8,63 мл реактива. Рассчитайте содержание воды в анализируемом образце, если при установке титра реактива Фишера на титрование точной навески воды массой 0,03845 г израсходовано 9,80 мл реактива, а в контрольном опыте – 0,20 мл. Соответствует ли содержание воды в анализируемом образце лидокаина требованиям ФС (5,5–7,0 %)?

ЛАБОРАТОРНАЯ РАБОТА
*Контроль качества лидокаина гидрохлорида,
верапамила гидрохлорида*

ЛИДОКАИНА ГИДРОХЛОРИД
LIDOCAINE HYDROCHLORIDE (*Lidocaini hydrochloridum*)



2-диэтиламино-2',6'-ацетоксилидид (α-диэтиламино-2,6-диметилацетанилид)

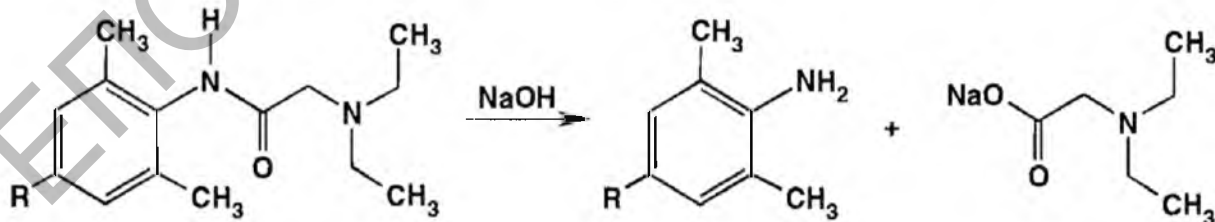
Описание

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

Идентификация

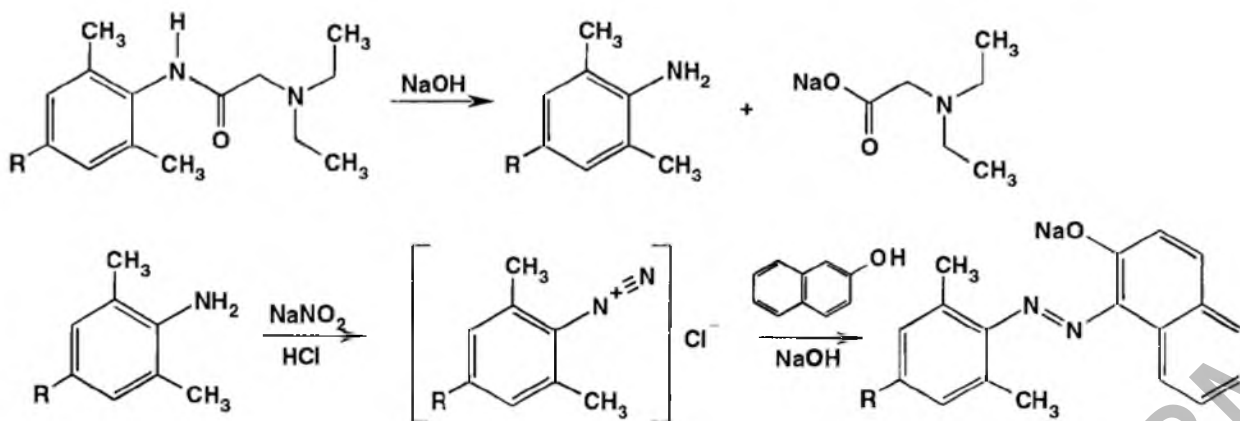
Реакция гидролиза

К 1 мл 2 % раствора лидокаина гидрохлорида добавляют 3-4 капли разбавленного раствора щелочи, в который предварительно добавили 2 капли фенолфталеина, и нагревают. Наблюдают обесцвечивание раствора:



Реакция диазотирования и азосочетания

К 1 мл 2 % раствора лидокаина гидрохлорида добавляют 1 мл раствора натрия гидроксида, нагревают до кипения. После охлаждения добавляют 1 мл кислоты хлористоводородной разведенной, еще охлаждают, используя лед, и приливают 2 мл 1 % раствора натрия нитрита. К полученному раствору прибавляют 1 мл щелочного раствора β-нафтола, содержащего 0,5 г натрия ацетата. Раствор приобретает красно-оранжевую окраску:



Реакция с кобальта (II) хлоридом

К 3 мл 2 % раствора лидокаина гидрохлорида добавляют по каплям 20 % раствор натрия гидроксида до выпадения осадка - основания лидокаина. Осадок отделяют фильтрованием, растворяют в 1 мл этанола, добавляют 0,5 мл 10 % раствора кобальта (II) хлорида и взбалтывают 2 минуты. Образуется сине-зеленый осадок.

Реакция с серебра (I) нитратом

К 1 мл 2 % раствора лидокаина гидрохлорида добавляют 1 мл кислоты азотной (разб.) и 1 мл 0,1 М раствора серебра (I) нитрата, выпадает осадок.

Реакция «гидроксамовая проба»

К 1 мл 2 % раствора лидокаина гидрохлорида прибавляют 1 мл щелочного раствора гидроксиламина, встряхивают, нагревают на кипящей водяной бане в течение 5 минут. Затем добавляют 2 мл кислоты хлористоводородной разведенной, 0,5 мл 10 % раствора железа (III) хлорида в 0,1 М растворе кислоты хлористоводородной. Появляется красно-фиолетовое окрашивание.

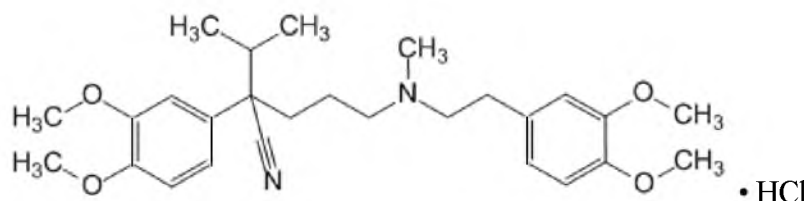
Реакция с йодом

К 1 мл 2 % раствора лидокаина гидрохлорида добавляют 3 капли раствора йода; образуется коричневый осадок.

Реакция с пикриновой кислотой

К 1 мл 2 % раствора лидокаина гидрохлорида добавляют 3 мл раствора пикриновой кислоты; образуется желтоватый осадок.

ВЕРАПАМИЛА ГИДРОХЛОРИД **VERAPAMIL HYDROCHLORIDE (Verapamili hydrochloridum)**



α-[3-[[2-(3,4-Диметоксифенил) этил]метиламино]пропил]-3,4-диметокси- α-(1-метилэтил) бензолацетонитрил в виде гидрохлорида

Описание

Белый или почти белый кристаллический порошок. Растворим в воде, легко растворим в метаноле, умеренно растворим в этаноле. Температура плавления - около 144°C.

Идентификация

Реакция с ртути (II) нитратом

Количество порошка растертых таблеток, содержащее 20 мг верапамила гидрохлорида, взбалтывают с 2 мл воды и фильтруют. К фильтрату прибавляют 0,2 мл 6,5 % раствора ртути (II) нитрата; образуется белый осадок.

Реакция с перманганатом калия

Количество порошка растертых таблеток, содержащее 20 мг верапамила гидрохлорида, взбалтывают с 2 мл воды и фильтруют. К фильтрату прибавляют 0,5 мл 10 % раствора кислоты серной и 4 капли 1 % раствора калия перманганата; образуется фиолетовый осадок, который постепенно растворяется с образованием желтого раствора.

Реакция с лимонной кислотой

0,2 г кислоты лимонной взбалтывают с 10 мл ангидрида уксусного. К 1 мл супернатантной жидкости прибавляют количество порошка растертых таблеток, содержащее 20 мг верапамила гидрохлорида, и нагревают на водяной бане; образуется пурпурное окрашивание.

Реакция с серебра (I) нитратом

0,1 г порошка растертых таблеток встряхивают с 5 мл воды и фильтруют. К фильтрату прибавляют 0,5 мл раствора натрия гидроксида; тотчас выпадает осадок белого цвета. Через 5 минут осадок отфильтровывают, а к фильтрату прибавляют 1 мл кислоты азотной разведенной и 1 мл раствора серебра (I) нитрата; образуется белый творожистый осадок.

Количественное определение

Порошок растертых таблеток лекарственного средства массой 0,16 г (точная навеска), помещают в мерную колбу объемом 100,0 мл, прибавляют 70 мл 0,1 М раствора кислоты хлористоводородной и встряхивают в течение 10 минут. Затем объем раствора доводят до метки тем же растворителем и фильтруют. 10,00 мл фильтрата разводят водой в мерной колбе вместимостью 100,0 мл до метки.

Измеряют оптическую плотность полученного раствора на спектрофотометре в кювете с толщиной слоя 1,00 см при длине волны 278 нм (раствор сравнения: смесь 1 мл 0,1 М кислоты хлористоводородной и 9 мл воды).

Содержание верапамила гидрохлорида в одной таблетке в граммах рассчитывают по формуле:

$$m = \frac{A \cdot 100 \cdot 100 \cdot m_{cp.}}{g \cdot 118 \cdot 10 \cdot 100} = \frac{A \cdot m_{cp.}}{g \cdot 11,8},$$

где A – оптическая плотность испытуемого раствора;

g – навеска препарата, (г);

$m_{cp.}$ – средний вес таблетки, (г);

118 – удельный показатель поглощения верапамила гидрохлорида при 278 нм.

Содержание верапамила гидрохлорида в одной таблетке должно быть 0,072–0,088 г (таблетки по 0,16 г).

Занятие № 15

ТЕМА «ИНГИБИТОРЫ АПФ. ВАЗОДИЛАТАТОРЫ»

Цель занятия:

- знать общую характеристику, свойства, контроль качества, хранение и применение ингибиторов АПФ, вазодилататоров;
- уметь проводить контроль качества каптоприла, эналаприла малеата.

Основные вопросы темы:

1. Вазодилататоры - органические нитраты: нитроглицерин, изосорбида мононитрат, изосорбида динитрат. Фармакопейный анализ, свойства, хранение и применение.
2. Общая характеристика и классификация лекарственных средств, влияющих на ренин-ангиотензиновую систему.
3. Ингибиторы АПФ: каптоприл, эналаприла малеат, рамиприл. Фармакопейный анализ, свойства, хранение и применение.

Задачи

1. Навеску образца нифедипина ($M = 346,3$ г/моль) массой $0,1300$ г растворили в смеси из 25 мл изобутанола и 25 мл раствора кислоты хлорной и титровали $0,1$ М раствором церия (YI) сульфата ($K = 1,0350$), используя в качестве индикатора $0,1$ мл ферроина, до исчезновения розового окрашивания. Параллельно провели контрольный опыт. На титрование израсходовали $7,20$ мл раствора церия (YI) сульфата, а в контрольном опыте – $0,20$ мл. Рассчитайте массовую долю нифедипина в исследуемом образце.

2. $0,2500$ г испытуемого образца каптоприла растворили в этаноле и довели до объема $25,0$ мл этим же растворителем. Рассчитайте величину угла вращения для данного раствора, если известно, что величина удельного оптического вращения раствора стандартного образца каптоприла, находящегося в поляриметрической трубке длиной $20,0$ см, равна -130° (в пересчете на безводное вещество).

3. $0,1500$ г испытуемого образца каптоприла ($M = 217,3$ г/моль) растворили в 30 мл воды и титровали раствором йода потенциметрически, используя комбинированный платиновый электрод. На титрование раствора израсходовали $6,80$ мл $0,05$ М раствора йода. Соответствует ли испытуемый образец требованиям НД? (Согласно НД каптоприла должно быть от $98,0\%$ до $101,5\%$ в пересчете на безводное вещество).

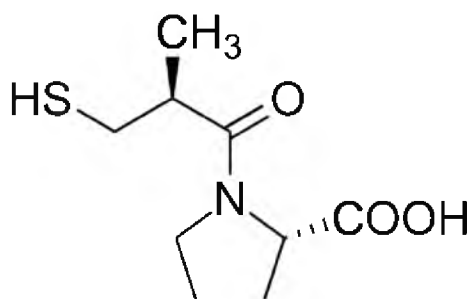
4. $0,2500$ г испытуемого образца эналаприла малеата растворили в воде, свободной от углерода диоксида и довели до объема $25,0$ мл этим же растворителем. Было установлено, что угол вращения, измеренный при температуре $20 \pm 0,5^\circ\text{C}$, в поляриметрической трубке длиной $20,0$ см, равен $-9,5^\circ$. Сделайте заключение о чистоте лекарственного средства, если согласно НД удельное оптическое вращение эналаприла малеата должно быть от -48° до -51° в пересчете на безводное вещество.

5. $0,1034$ г испытуемого образца эналаприла малеата растворили в воде, свободной от углерода диоксида, довели до объема 30 мл этим же растворителем и титровали $0,1$ М раствором натрия гидроксида ($K = 1,0150$) потенциметрически до второй точки перегиба на кривой титрования. Какой объем раствора натрия гидроксида израсходовали на титрование, если содержание эналаприла малеата ($M = 492,5$ г/моль) в образце составляет $99,2\%$?

ЛАБОРАТОРНАЯ РАБОТА

*Контроль качества каптоприла,
эналаприла малеата*

КАПТОПРИЛ
CAPTOPRIL (Captoprilum)



*(2S)-1-[(2S)-3-меркапто-2-метилпропаноил] пироллидин-
-2-карбоновая кислота*

Описание

Белый или почти белый кристаллический порошок. Очень легко растворим в воде, легко растворим в 96 % спирте, метаноле, метиленхлориде, в разбавленных растворах щелочей.

Идентификация

Реакция с реактивом Драгендорфа

0,01 г лекарственного вещества растворяют в 1 мл воды и прибавляют 1–2 капли реактива Драгендорфа. Наблюдают образование белого осадка.

Реакция с натрия нитропруссидом

0,02 г лекарственного вещества растворяют в 1 мл воды, добавляют 2-3 капли 5 % раствора натрия нитропрусида и 2-3 капли раствора аммиака концентрированного. Появляется фиолетовое окрашивание.

Реакция с йодом

0,01 г лекарственного вещества растворяют в 1 мл воды, добавляют 0,5 мл 0,05 М раствора йода. Окраска йода немедленно исчезает.

Реакция со свинца (II) ацетатом

0,01 г лекарственного вещества растворяют в 1 мл воды, добавляют 0,5 мл 8 % раствора свинца (II) ацетатом; образуется белый осадок.

Реакция с хлоридом тетрафенилтетразолия

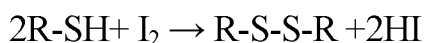
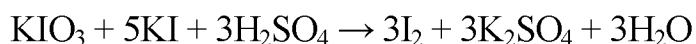
0,01 г лекарственного вещества растворяют в 5 мл этанола, добавляют 0,5 мл гидроксида аммония; 0,5 мл раствора хлорида тетрафенилтетразолия и встряхивают; раствор окрашивается в красный цвет.

Реакция «гидроксамовая проба»

0,1 г испытуемого образца растворяют в 10 мл 96 % спирта, при необходимости слегка подогревают. К 0,1 мл полученного раствора прибавляют 2 мл свежеприготовленной смеси из 1 объема раствора 250 г/л гидроксиламина гидрохлорида и 3 объемов раствора натрия гидроксида разведенного. Прибавляют 2 мл кислоты хлористоводородной разведенной, 1 мл раствора железа (III) хлорида и перемешивают. Появляется фиолетово-розовое окрашивание.

Количественное определение

Точную навеску (около 0,10 г) растворяют в 25 мл воды в колбе с притертой пробкой, добавляют 3 мл 3,6 М раствора кислоты серной и 0,5 г йодида калия, 2 мл раствора крахмала. Титруют 0,1 М раствором йодата калия до появления голубой окраски, не исчезающей в течение 30 секунд.



Массовую долю (w , %) каптоприла рассчитывают по формуле:

$$w = \frac{V_T \cdot T \cdot K}{g} \cdot 100,$$

где V_T – объем 0,1 М раствор йодата калия, мл;

T – титр по определяемому веществу, г/мл;

K – поправочный коэффициент титранта;

g – навеска, взятая для анализа, г.

1 мл 0,1 М раствора йодата калия соответствует 130,37 мг каптоприла.

Занятие № 16

ТЕМА «СТЕРОИДНЫЕ ГОРМОНЫ И ИХ ПРОИЗВОДНЫЕ»

Цель занятия:

- знать общую характеристику и особенности анализа стероидных гормонов, способы получения, свойства, контроль качества, хранение и применение лекарственных средств – стероидных гормонов;

- уметь проводить контроль качества гидрокортизона ацетата, преднизолона.

Основные вопросы темы:

1. Общие представления о стероидах. Классификация стероидных соединений.
2. Связь структуры стероидов с их биологической активностью.
3. Классификация стероидных гормонов.
4. Получение стероидных гормонов.
5. Кортикостериды. Строение, свойства, биологическая роль. Кортизона ацетат, гидрокортизона ацетат. Дексаметазон, преднизолон, метилпреднизолон. Фторпроизводные кортикостероидов. Фармакопейный анализ, свойства, хранение и применение.

Задачи

1. 0,2486 г испытуемого образца гидрокортизона растворили в диоксане и довели до объема 25,0 мл этим же растворителем. Угол оптического вращения, измеренный в поляризметрической трубке толщиной 20 см, составил $-2,95^\circ$. Рассчитайте удельное оптическое вращение для гидрокортизона. Соответствует ли оно требованиям ФС (должно быть от $+150^\circ$ до $+156^\circ$)?

2. 0,1015 г испытуемого образца гидрокортизона ацетата растворили в 100,0 мл 96 % этанола. 2,00 мл полученного раствора довели 96 % этанолом до объема 100,0 мл. Оптическую плотность измерили при длине волны 241,5 нм в кювете толщиной 10,0 мм, она оказалась равной 0,798. Рассчитайте содержание гид-

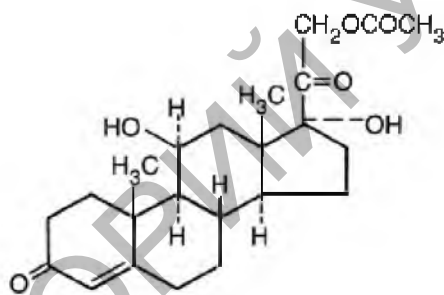
рокортизона в образце, если удельный показатель поглощения равен 395.

3. 0,2378 г испытуемого образца преднизолона растворили в диоксане и довели до объема 25,0 мл этим же растворителем. Угол оптического вращения, измеренный в поляриметрической трубке толщиной 20 см, составил $-2,06^\circ$. Рассчитайте удельное оптическое вращение для преднизолона. Соответствует ли оно требованиям ФС (должно быть от $+96^\circ$ до $+102^\circ$)?

4. 0,1012 г испытуемого образца преднизолона растворили в 100,0 мл 96 % этанола. 2,00 мл полученного раствора довели 96 % этанолом до объема 100,0 мл. Оптическую плотность измерили при длине волны 243,5 нм в кювете толщиной 1,00 см, она оказалась равной 0,815. Рассчитайте содержание преднизолона в образце, если удельный показатель поглощения равен 415.

ЛАБОРАТОРНАЯ РАБОТА
Контроль качества гидрокортизона ацетата, преднизолона

ГИДРОКОРТИЗОНА АЦЕТАТ
HYDROCORTISONE ACETATE (*Hydrocortisoni acetate*)



11 β ,17-дигидрокси-3,20-диоксопрегн-4-ен-21-илацетат

Описание

Белый или почти белый кристаллический порошок. Практически не растворим в воде, малорастворим в этаноле и в метиленхлориде. Температура плавления около 220°C с разложением.

Идентификация

Реакция с сахарозой и серной кислотой

К 5 каплям суспензии (2,5 %) гидрокортизона ацетата добавляют 1 каплю 10 % раствора сахарозы. После тщательного перемешивания осторожно по стенке пробирки добавляют кислоту серную концентрированную. На границе двух жидкостей появляется пурпурно-красное кольцо.

Реакция с серной кислотой

К 5 каплям суспензии (2,5 %) гидрокортизона ацетата прибавляют 2 мл кислоты серной (конц.) и встряхивают до растворения. В течение 5 минут появляется желтое окрашивание, переходящее через 5 минут в красноватое с зеленой флюоресценцией при просматривании в УФ свете. Добавляют 10 мл воды. Окраска исчезает, а флюоресценция остается.

Реакция Либермана - Бурхарда

К 5 каплям суспензии (2,5 %) гидрокортизона ацетата добавляют 3 мл без-

водной уксусной кислоты, 3 капли ангидрида уксусного и 3 капли кислоты серной концентрированной. Появляется розовое окрашивание, переходящее в зеленое.

Реакция Розенгейма

К 5 каплям суспензии (2,5 %) гидрокортизона ацетата добавляют 3 капли 90 % водного раствора трихлоруксусной кислоты. Появляется розовое окрашивание, переходящее в лиловое, а затем - в синее.

Реакция с сурьмы (III) хлоридом

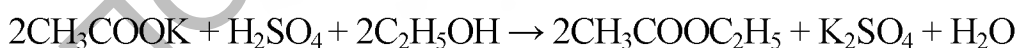
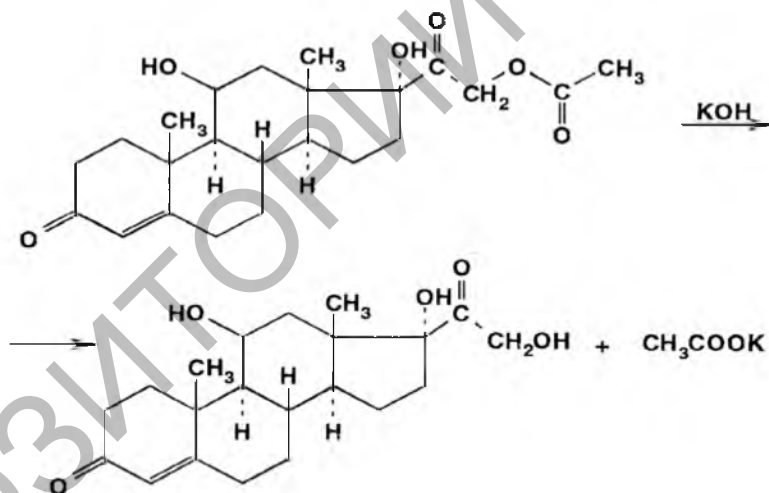
К 5 каплям суспензии (2,5 %) гидрокортизона ацетата добавляют 5 капель ангидрида уксусного и 5 капель насыщенного раствора сурьмы (III) хлорида, образуется лиловое окрашивание.

Реакция с гидросиламином

К 5 каплям суспензии (2,5 %) гидрокортизона ацетата добавляют 2 мл 96 % этанола, 3 мл смеси, приготовленной смешиванием равных объемов 12,5 % метанольного раствора щелочи и 12,5 % метанольного раствора гидросиламина, и встряхивают в течение 5 минут. Затем добавляют 2 мл разведенной кислоты хлористоводородной, встряхивают и приливают 0,5 мл 10 % раствора железа (III) хлорида в 0,1 н растворе кислоты хлористоводородной. Появляется темно-вишневое окрашивание.

Реакция щелочного гидролиза

К 5 каплям суспензии (2,5 %) гидрокортизона ацетата добавляют 1 мл спиртового раствора калия гидроксида, нагревают, добавляют 2 капли кислоты серной концентрированной. Появляется характерный запах этилацетата.



Реакция с реактивом Нesslerа

К 5 каплям суспензии (2,5 %) гидрокортизона ацетата добавляют 1 мл спиртового раствора калия гидроксида, нагревают, прибавляют 3 мл реактива Нesslerа – наблюдается желтое окрашивание, переходящее в желто-оранжевое. Через 2-3 минуты выпадает осадок металлической ртути.

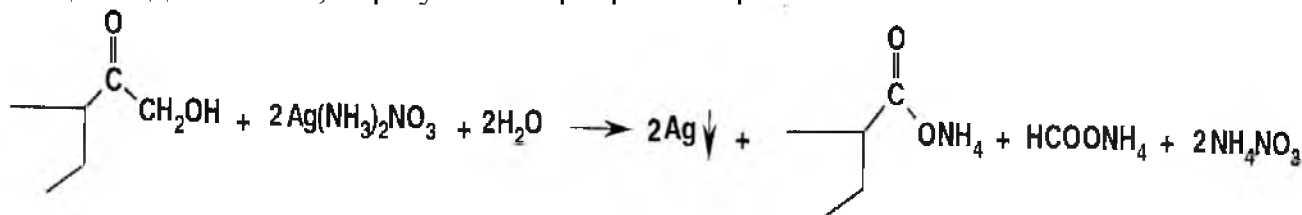
Реакция с реактивом Фелинга

К 5 каплям суспензии (2,5 %) гидрокортизона ацетата добавляют 1 мл спиртового раствора калия гидроксида, нагревают, добавляют 1 мл реактива Фелинга, нагревают на кипящей водяной бане. Образуется красно-оранжевый осадок.

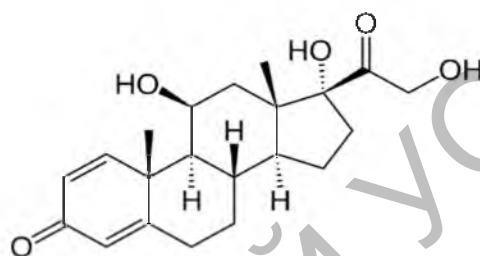
Реакция с аммиачным раствором серебра (I) нитрата

К 5 каплям суспензии (2,5 %) гидрокортизона ацетата добавляют 1 мл спирто-

вого раствора калия гидроксида, нагревают, добавляют 5 капель 0,1 н раствора серебра (I) нитрата и 5 капель раствора аммиака, нагревают на кипящей водяной бане, образуется «серебряное зеркало»:



ПРЕДНИЗОЛОН **PREDNISOLONE (*Prednisolonum*)**



11 β ,17,21-тригидрокси-прегна-1,4-диен-дион

Описание

Белый или почти белый кристаллический порошок. Гигроскопичен. Очень мало растворим в воде, растворим в 96 % спирте и метаноле, умеренно растворим в ацетоне, мало растворим в метиленхлориде. Обладает полиморфизмом.

Идентификация

Реакция с серной кислотой

К 2 мг испытуемого образца прибавляют 2 мл кислоты серной концентрированной и встряхивают до растворения. В течение 5 минут появляется зеленое окрашивание, переходящее через 5 минут в красное.

Реакция с реактивом Несслера

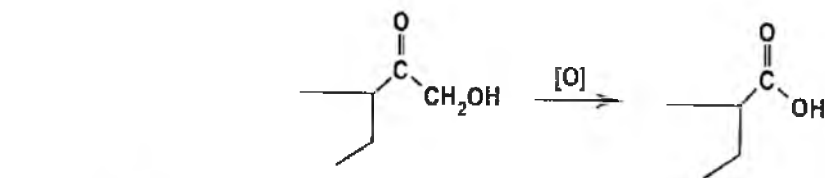
К 2 мг субстанции преднизолона прибавляют 3 мл реактива Несслера – наблюдается желтое окрашивание, переходящее в желто-оранжевое. Через 2-3 минуты выпадает осадок металлической ртути.

Реакция с фенилгидразином

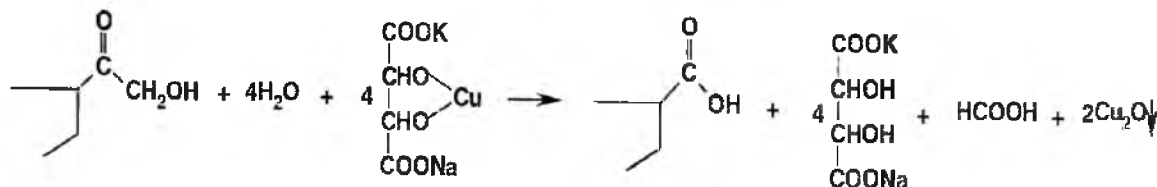
Растворяют 1 мг субстанции преднизолона в 1 мл метилового спирта, прибавляют 5 мл раствора сульфата фенилгидразина и нагревают на водяной бане. Через 5 минут появляется желтое окрашивание фенилгидразона преднизолона ацетата.

Реакция с реактивом Фелинга

2 мг испытуемого образца растворяют в 2 мл 96 % этанола, добавляют 1 мл реактива Фелинга, нагревают на кипящей водяной бане. Образуется красно-оранжевый осадок.



В присутствии реактива Феллинга:



Реакция с аммиачным раствором серебра (I) нитрата

2 мг испытуемого образца растворяют в 2 мл 96 % этанола, добавляют 5 капель 0,1 н раствора серебра (I) нитрата и 5 капель раствора аммиака, нагревают на кипящей водяной бане. На стенках пробирки образуется «серебряное зеркало».

Реакция с 2,3,5-трифенилтетразолия хлоридом (специфическая реакция Гергеа)

К 5 мл 0,05 % спиртового раствора испытуемого образца прибавляют 2 мл свежеприготовленного раствора 2,3,5-трифенилтетразолия хлорида и 0,5 мл 0,5 н спиртового раствора натрия гидроксида. Появляется красное окрашивание (красный формазан).

Занятие № 17

ТЕМА «ПОЛОВЫЕ СТЕРОИДНЫЕ ГОРМОНЫ И ИХ ПРОИЗВОДНЫЕ»

Цель занятия:

- знать общую характеристику и особенности анализа половых стероидных гормонов, способы получения, свойства, контроль качества, хранение и применение;
- уметь проводить контроль качества прогестерона.

Основные вопросы темы:

1. Половые стероидные гормоны. Классификация.
2. Общая характеристика гестагенов. Прогестерон, оксипрогестерона капронат, прегнин, ковинан. Фармакопейный анализ, свойства, хранение и применение.
3. Общая характеристика андрогенов. Тестостерона пропионат, метилтестостерон. Фармакопейный анализ, свойства, хранение и применение.
4. Общая характеристика и биологическая роль эстрогенов.
5. Эстрон, эфиры эстрадиола: бензоат, дипропионат, валерат. Этинилэстрадиол. Фармакопейный анализ, свойства, хранение и применение.

Задачи

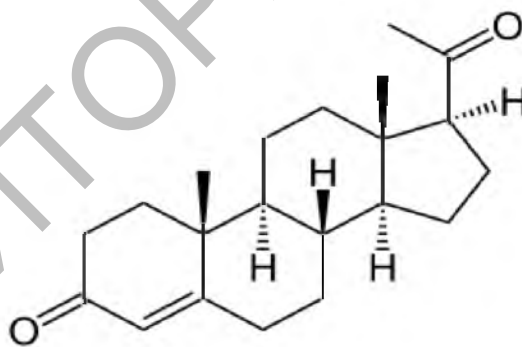
1. 0,4987 г испытуемого образца тестостерона энантата растворили в диоксане и довели до объема 50,0 мл этим же растворителем. Угол оптического вращения, измеренный в поляриметрической трубке толщиной 20 см, составил +1,55°. Рассчитайте удельное оптическое вращение для тестостерона энантата. Соответствует ли оно требованиям ФС (должно быть от +77° до +83°)?

2. 0,0512 г порошка растертых таблеток метилтестостерона поместили в мерную колбу объемом 50,0 мл, растворили в 25 мл 95 % этанола и довели объем до метки. Полученный раствор профильтровали, 5,00 мл фильтрата перенесли в мерную колбу объемом 25,0 мл, довели объем раствора до метки. Оптическая плотность раствора, измеренная при длине волны 241 нм в кювете с толщиной слоя 1,00 см, составила 1,127. Рассчитайте содержание метилтестостерона в одной таблетке, если средний вес таблетки составляет 0,0505 г, удельный показатель поглощения метилтестостерона при 241 нм равен 535. Содержание метилтестостерона в одной таблетке должно быть 0,0045–0,0055 г.

3. 0,0498 г испытуемого образца прогестерона растворили в 95 % этаноле в мерной колбе вместимостью 100,0 мл, перемешали. 1,0 мл полученного раствора поместили в мерную колбу вместимостью 50,0 мл и довели объем раствора этим же растворителем до метки. Какова оптическая плотность полученного раствора прогестерона, измеренная при длине волны 241 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм, если удельный показатель поглощения стандартного образца прогестерона, измеренный при этих же условиях, равен 535 нм, а содержание прогестерона в образце равно 98,6 % в пересчете на сухое вещество?

ЛАБОРАТОРНАЯ РАБОТА Контроль качества прогестерона

ПРОГЕСТЕРОН PROGESTERONE (*Progesteronum*)



прегнен-4-дион-3,20

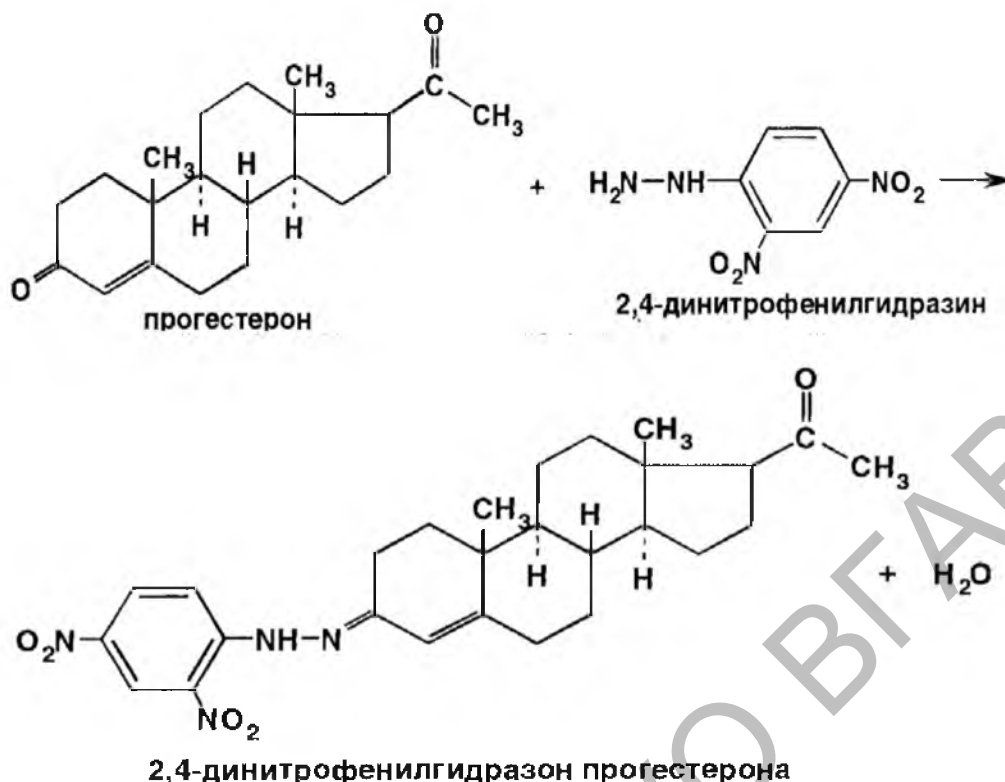
Описание

Белый кристаллический порошок. Практически нерастворим в воде, растворим в спирте, трудно растворим в растительных маслах.

Идентификация

Реакция с 2,4-динитрофенилгидразином

Растворяют 20 мг испытуемого образца в 3 мл метилового спирта, прибавляют 5 мл раствора сульфата 2,4-динитрофенилгидразина и нагревают на водяной бане. Через 5 минут появляется желтое окрашивание 2,4-динитрофенилгидразона прогестерона.



Реакция с серной кислотой

К 20 мг испытуемого образца прибавляют 2 мл кислоты серной концентрированной и встряхивают до растворения. Добавляют 5 мл воды. Появляется желтое окрашивание с зеленой флюоресценцией.

Йодоформная проба

К 20 мг препарата добавляют 2-3 капли 10 % раствора натрия гидроксида. Затем добавляют 3 капли водного раствора йода в иодиде калия и встряхивают раствор. Пробирку оставляют на несколько минут в штативе до образования желтого осадка йодоформа CH₃I. Осторожно нюхают содержимое пробирки – йодоформ обладает стойким характерным запахом.

Количественное определение

Около 0,05 г субстанции (точная навеска) растворяют в 95 % этаноле в мерной колбе вместимостью 100,0 мл, перемешивают. 1,00 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 50,0 мл, доводят объем раствора спиртом 95 % до метки и перемешивают. Измеряют оптическую плотность полученного раствора на спектрофотометре при длине волны 241 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм.

Содержание прогестерона (w , %) вычисляют по формуле:

$$w = \frac{A \cdot 100 \cdot 50}{g \cdot 535 \cdot 1,0},$$

где A – оптическая плотность испытуемого раствора;

g – навеска препарата, (г);

535 – удельный показатель поглощения прогестерона при 241 нм.

Препарат должен содержать не менее 97 % и не более 103 % прогестерона в пересчете на сухое вещество.

Занятие № 18

ТЕМА «ГОРМОНЫ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ. ГОРМОНЫ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ»

Цель занятия:

- знать общую характеристику гормонов щитовидной и поджелудочной желез, особенности анализа, способы получения, свойства, контроль качества, хранение и применение;
- уметь проводить контроль качества левотироксина натрия, инсулина.

Основные вопросы темы:

1. Общая характеристика гормонов щитовидной железы: тироксина, трийодтиронина, кальцитонина.
2. Левотироксин натрия, лиотиронин натрия. Фармакопейный анализ, свойства, хранение и применение.
3. Антитиреоидные средства: метилтиоурацил, мерказолил. Фармакопейный анализ, свойства, хранение и применение.
4. Общая характеристика гормонов поджелудочной железы. Инсулин, свойства, строение, применение.

Задачи

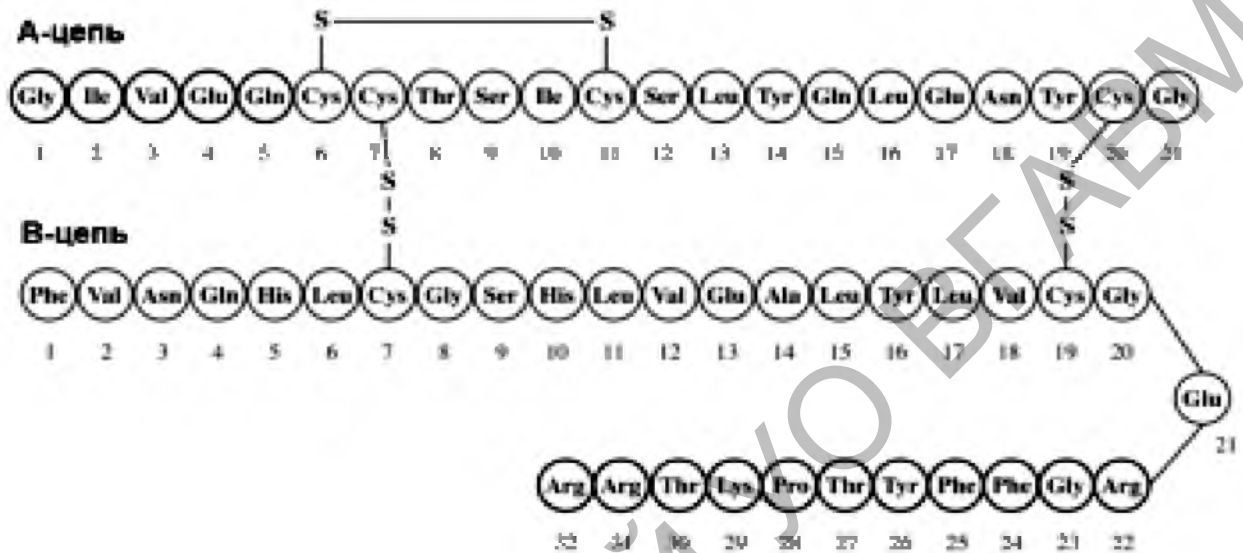
1. 0,4895 г испытуемого образца левотироксина натрия растворили в 23 мл слабо кипящей смеси (1 М раствор кислоты хлористоводородной - 96 % спирт, 1:4), охладили и довели этой же смесью до объема 25,0 мл. Угол вращения для данного раствора, находящегося в поляриметрической трубке длиной 20,0 см, составил 8°. Соответствует ли данный образец НД, если, согласно ГФ РБ, удельное оптическое вращение левотироксина натрия составляет от +16° до +20° в пересчете на сухое вещество?

2. Навеску испытуемого образца левотироксина натрия массой 20,08 мг сожгли в колбе с кислородом. В качестве поглощающей жидкости использовали 10,00 мл раствора натрия гидроксида (10 г/л). Количественное определение йода проводили путем титрования полученного раствора 0,005 М раствором натрия тиосульфата ($K = 0,9987$). На титрование было израсходовано 15,02 мл титранта. Соответствует ли испытуемый образец левотироксина натрия ($M = 798,86$ г/моль) требованиям ФС (должно быть 97–102 %)?

ЛАБОРАТОРНАЯ РАБОТА

*Контроль качества
левотироксина натрия, инсулина*

ИНСУЛИН *INSULIN (Insulinum)*



Описание

Белый или почти белый порошок. Практически не растворим в воде и в спирте. Растворяется в разведенных минеральных кислотах и, с разрушением структуры, в разведенных растворах гидроксидов щелочных металлов.

Идентификация

Биуретовая реакция

К 5 каплям 1 % раствора инсулина прибавляют 5 капель 10 % раствора натрия гидроксида, 2 капли 1 % раствора меди (II) сульфата и перемешивают; раствор приобретает фиолетовое окрашивание.

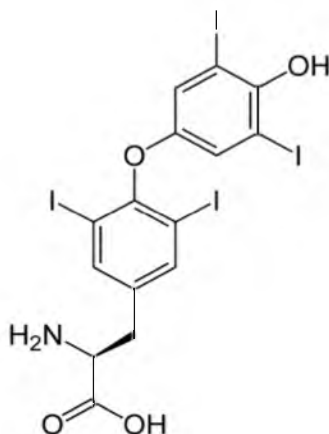
Ксантопротеиновая реакция (Мульдера)

В пробирку наливают 5 капель 1 % раствора инсулина, затем добавляют 3 капли кислоты азотной концентрированной и осторожно нагревают до кипения и кипятят. Образуется осадок желтого цвета.

Реакция на аминокислоты, содержащие слабосвязанную серу (реакция Фолья)

В термостойкую пробирку вносят 5 капель раствора инсулина, 5 капель 10 % раствора натрия гидроксида и 1-2 капли 5 % раствора свинца (II) ацетата. При нагревании жидкость в пробирке бурлит и выпадает черный осадок.

**ЛЕВОТИРОКСИН НАТРИЯ (L-ТИРОКСИН)
LEVOTHYROXINE SODIUM (Levothyroxinum natrium)**



***O*-(4-гидрокси-3,5-дйодфенил)-3,5-дйод-L-тирозин натрий**

Описание

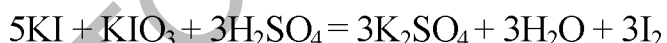
Почти белый или слегка коричневатого-желтый порошок либо мелкий кристаллический порошок. Очень мало растворим в воде, мало растворим в 96 % спирте. Растворяется в разведенных растворах щелочей.

Идентификация

Реакция щелочного гидролиза и окисления с йодатом калия

В фарфоровой ступке измельчают 1 таблетку левотироксина натрия. Образовавшуюся массу переносят в колбу с помощью 5 мл воды очищенной, добавляют 5 мл 10 % раствора калия гидроксида и кипятят 15 минут.

К 3 мл охлажденного полученного раствора добавляют 10 % раствор кислоты серной до кислой реакции по лакмусу. Затем приливают 5 капель 1 % раствора крахмала и 1 мл раствора калия йодата, появляется синее окрашивание.



Реакция кислотного гидролиза и окисления йодатом калия

В пробирку вносят 1 таблетку левотироксина, предварительно измельченную, и 10 капель кислоты азотной концентрированной. Нагревают пробирку в пламени горелки 10 минут. Переливают жидкость в чистую пробирку, добавляют 20 капель 1 % раствора калия йодата, перемешивают, охлаждают. Добавляют 10-15 капель хлороформа, встряхивают. Нижний слой хлороформа окрашивается в фиолетовый цвет.

Занятие № 19

ТЕМА «ГОРМОНЫ ГИПОФИЗА»

Цель занятия:

- знать общую характеристику, способы получения, свойства, контроль качества, хранение и применение гормонов гипофиза;
- уметь проводить контроль качества окситоцина.

Основные вопросы темы:

1. Общая характеристика гормонов гипофиза. Получение.
2. Гормоны аденогипофиза. Классификация. Строение. Физиологическая роль.
3. Фармакопейный анализ кортикотропина, хорионического гонадотропина.
4. Гормоны нейрогипофиза. Строение. Физиологическая роль
5. Фармакопейный анализ окситоцина, вазопрессина.
6. Показания к применению гормонов гипоталамо-гипофизарной системы.

Тесты

1. Выберите признаки, характерные для надпочечников

- 1) являются непарными эндокринными железами;
- 2) вырабатывают кортикостероиды и половые гормоны;
- 3) понижают уровень сахара в крови;
- 4) вырабатывают гормон стресса адреналин;
- 5) состоят из коркового и мозгового слоя;
- 6) регулируют процессы образования мочи в почках.

2. Какой гормон синтезируется в надпочечниках?

- 1) тироксин;
- 2) альдостерон;
- 3) окситоцин;
- 4) вазопрессин;
- 5) соматотропин.

3. Укажите гормон, синтезируемый гипофизом

- 1) половой гормон;
- 2) кортикостероид;
- 3) соматотропин;
- 4) адреналин.

4. Какие гормоны синтезируются в гипоталамусе и затем транспортируются в гипофиз?

- 1) вазопрессин;
- 2) окситоцин;
- 3) кальцитонин;
- 4) тестостерон;
- 5) простагландин E.

5. Укажите гормон, участвующий в регуляции осмотического давления путем увеличения реабсорбции воды в почках

- 1) вазопрессин;
- 2) окситоцин;
- 3) кальцитонин;
- 4) тестостерон;
- 5) простагландин E.

6. Какой гормон является синергистом витамина Д?

- 1) паратгормон;
- 2) кальцитонин;
- 3) тестостерон;
- 4) простагландин E;
- 5) адреналин;
- 6) инсулин.

7. Укажите гормон, вызывающий повышение содержания в крови кальция и снижение фосфатов

- 1) паратгормон;
- 2) кальцитонин;
- 3) эстрадиол;
- 4) глюкагон;
- 5) АКТГ.

8. Какие гормоны являются сложными белками?

- 1) лютеинизирующий;
- 2) фолликулостимулирующий;
- 3) тиреотропин;
- 4) соматотропин;
- 5) мелатонин.

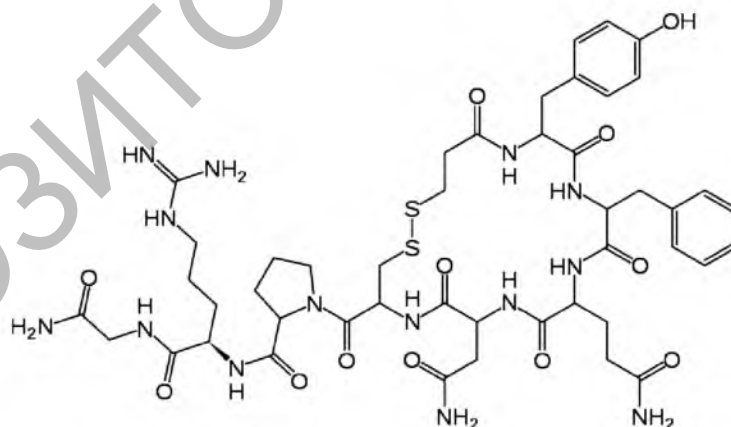
9. Какое влияние на углеводный и белковый обмены оказывает в физиологических концентрациях тироксин?

- 1) гипергликемическое;
- 2) анаболическое;
- 3) гипогликемическое;
- 4) катаболическое.

ЛАБОРАТОРНАЯ РАБОТА

Контроль качества окситоцина

ОКСИТОЦИН OXYTOSIN (Oxytocinum)



Описание

Водный раствор окситоцина – прозрачная бесцветная жидкость со специфическим запахом.

Идентификация

Биуретовая реакция

К 5 каплям лекарственного средства окситоцина прибавляют 5 капель 10 % раствора натрия гидроксида, 2 капли 1 % раствора меди (II) сульфата и все перемешивают; содержимое пробирки приобретает фиолетовое окрашивание.

Ксантопротеиновая реакция (реакция Мульдера)

В пробирку вносят 5 капель лекарственного средства, затем добавляют 3 капли кислоты азотной концентрированной и осторожно нагревают. В пробирке появляется осадок желтого цвета.

Реакция на аминокислоты, содержащие слабосвязанную серу (реакция Фолья)

В термостойкую пробирку вносят 5 капель лекарственного средства, 5 капель 10 % раствора натрия гидроксида и 1–2 капли 5 % раствора свинца (II) ацетата. При нагревании жидкость в пробирке буреет и выпадает черный осадок свинца (II) сульфида.

Занятие № 20

ТЕМА «АНТИБИОТИКИ. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА. ПЕНИЦИЛЛИНЫ»

Цель занятия:

- знать классификацию и методы стандартизации антибиотиков;
- знать строение, свойства, фармакопейный анализ, получение и применение пенициллинов;
- уметь проводить контроль качества ампициллина.

Основные вопросы темы:

1. Общие представления об антибиотиках. Классификация антибиотиков. 2. Способы получения антибиотиков.
3. Методы стандартизации антибиотиков (количественное определение).
4. Бета-лактамы антибиотиков. Классификация.
5. Пенициллины. Связь структуры и действия. Синтез пенициллина.
6. Общая характеристика бензилпенициллинов. Химические свойства. Бензилпенициллин и его соли (натриевая, новокаиновая). Бензатина бензилпенициллин. Контроль качества, хранение, применение.
7. Феноксиметилпенициллин. Оксациллина натрия моногидрат. Ампициллина тригидрат. Амоксициллина тригидрат. Химические свойства, контроль качества, хранение, применение.

Задачи

1. Определяли количественное содержание бензилпенициллина в навеске бензилпенициллина новокаиновой соли ($M = 588,7$ г/моль) массой 0,1202 г методом гравиметрии, извлекая бензилпенициллин амилацетатом и количественно осаждая в виде N-этилпиперидиновой соли. Масса гравиметрической формы равна 0,0813 г, гравиметрический фактор – 1,315. Потеря в массе при высушивании составила 3,5 %. Соответствует ли содержание бензилпенициллина в навеске требованиям ФС (должно быть не менее 90 %)?

2. Количественное содержание бензилпенициллина в навеске бензилпенициллина калиевой соли ($M = 372,49$ г/моль) массой 0,0794 г определяли методом гравиметрии, извлекая бензилпенициллин амилацетатом и количественно осаждая в виде N-этилпиперидиновой соли. Масса гравиметрической формы составила 0,0878 г, гравиметрический фактор – 0,8322. Потеря в массе при высушивании равна 1 %. Соответствует ли содержание бензилпенициллина в навеске требованиям ФС (должно быть не менее 90 %)?

3. Феноксиметилпенициллин определяли методом обратной йодометрии. Рассчитайте содержание антибиотика в образце массой 0,0636 г, если в ходе анализа его растворили в воде, добавили 3 мл 1 М раствора натрия гидроксида и объем раствора довели до 50,0 мл. К аликвоте объемом 2,50 мл добавили 20,00 мл 0,01 М ($K = 0,9800$) раствора йода. На титрование избытка йода израсходовали в основном опыте 12,80 мл 0,01 М раствора натрия тиосульфата ($K = 1,0200$), а в контрольном (без щелочного гидролиза) - 19,60 мл этого же титранта. Влажность образца составляет 1,5 %. Титр феноксиметилпенициллина составляет 0,0004367 г/мл.

4. Проводили количественное определение бензилпенициллина натриевой соли ($M = 356,4$ г/моль) методом йодометрии. Рассчитайте содержание суммы пенициллинов (%) в навеске массой 0,0809 г, которую растворили в воде, добавили 5 мл 1 М раствора натрия гидроксида и объем раствора довели до 200,0 мл. К аликвоте объемом 10,00 мл добавили 20,00 мл 0,0100 М раствора йода. На титрование избытка йода израсходовано в основном опыте 14,80 мл 0,01 М раствора натрия тиосульфата ($K = 0,9800$), а в контрольном (без щелочного гидролиза) - 20,40 мл этого же титранта. Влажность образца составляет 4,2 %. Титр бензилпенициллина натриевой соли составляет 0,00040 г/мл.

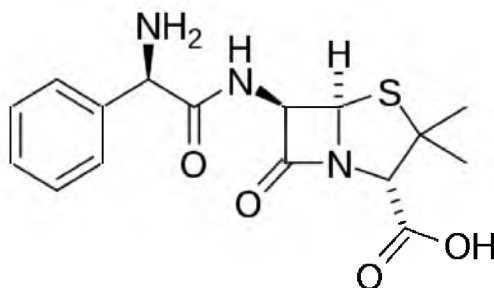
5. Бензилпенициллина новокаиновую соль ($M = 588,7$ г/моль) определяли методом обратной йодометрии. Рассчитайте содержание суммы пенициллинов (%) в образце массой 0,0636 г, если в ходе анализа его растворили в воде, добавили 3 мл 1 М раствора натрия гидроксида и объем раствора довели до 50,0 мл. К аликвоте объемом 2,50 мл добавили 20,00 мл 0,01 М ($K = 0,9800$) раствора йода. На титрование избытка йода израсходовано в основном опыте 12,80 мл 0,01 М раствора натрия тиосульфата ($K = 1,0200$), а в контрольном (без щелочного гидролиза) - 19,60 мл этого же титранта. Влажность образца составляет 1,5 %. Титр бензилпенициллина натриевой соли составляет 0,4374 мг/мл. 1 мг бензилпенициллина натриевой соли соответствует 1,652 мг бензилпенициллина новокаиновой соли.

6. Рассчитайте значение удельного вращения 0,5 % раствора ампициллина натриевой соли в 0,02 М растворе гидрофталата калия, если угол вращения этого раствора в кювете длиной равен $+2,76^\circ$. Соответствует ли образец требованиям ФС (должно быть от $+258^\circ$ до $+287^\circ$).

ЛАБОРАТОРНАЯ РАБОТА

Контроль качества ампициллина

АМПИЦИЛЛИН AMPICILLIN (*Ampicillinum*)



(2*S*,5*R*,6*R*) - 6-[(2*R*)-2-амино-2-фенилацетил]амино]-3,3-диметил-7-оксо-4-тиа-1-азабисцикло[3.2.0]гептан-2-карбоновой кислота
или 6-[D(-)- α -аминофенилацетамидо]-пенициллановая кислота

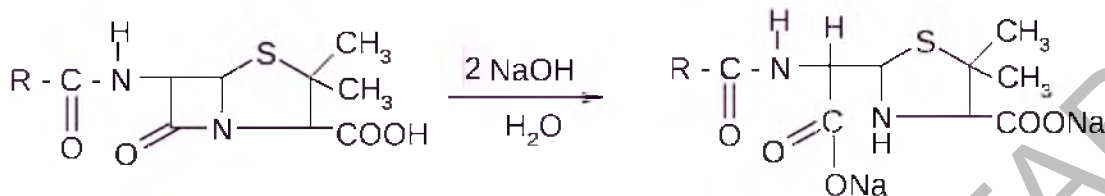
Описание

Белый или почти белый кристаллический порошок. Умеренно растворим в воде, практически не растворим в ацетоне, в 96 % спирте и в жирных маслах. Растворяется в разведенных растворах кислот и щелочей.

Идентификация

Реакция щелочного гидролиза

0,1 г ампициллина взбалтывают с 2 мл воды. Прибавляют 1 мл натрия гидроксида. Появляется интенсивное желтое окрашивание:



Динатриевая соль пеннициллоиновой кислоты

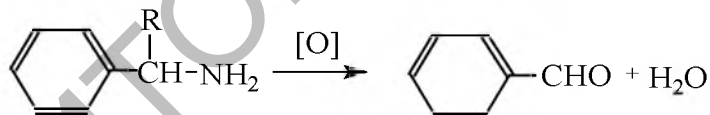
Реакция кислотного гидролиза

0,05 г ампициллина растворяют при нагревании в 5 мл воды, добавляют по каплям 25 % раствор кислоты хлористоводородной. Наблюдают выпадение белого осадка пенниловой кислоты, а затем его растворение в избытке кислоты хлористоводородной (образуется растворимая соль гидрохлорид пенниловой кислоты).

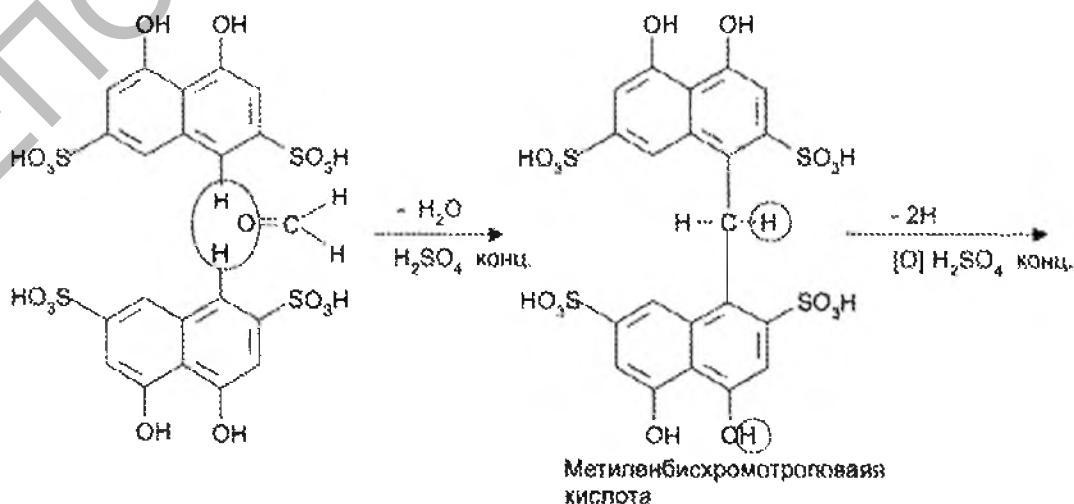
Если опыт повторить с разбавленным раствором кислоты хлористоводородной, то образуется пенициллоновая кислота. При дальнейшем добавлении к ней 3-4 капель раствора меди (II) сульфата образуется медная соль пенициллоновой кислоты.

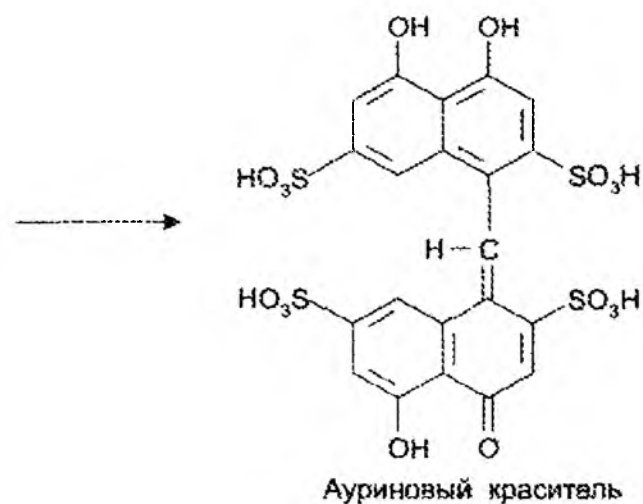
Реакция с хромотроповой кислотой

0,05 г ампициллина растворяют в 5 мл воды, добавляют 2 мл кислоты серной концентрированной и 5 капель раствора кислоты хромотроповой. Осторожно нагревают на масляной бане при температуре 150°C. Пурпурное окрашивание появляется примерно через 1,5 минуты. Ампициллин окисляется до бензальдегида:



Бензальдегид взаимодействует с хромотроповой кислотой по схеме, как и формальдегид:

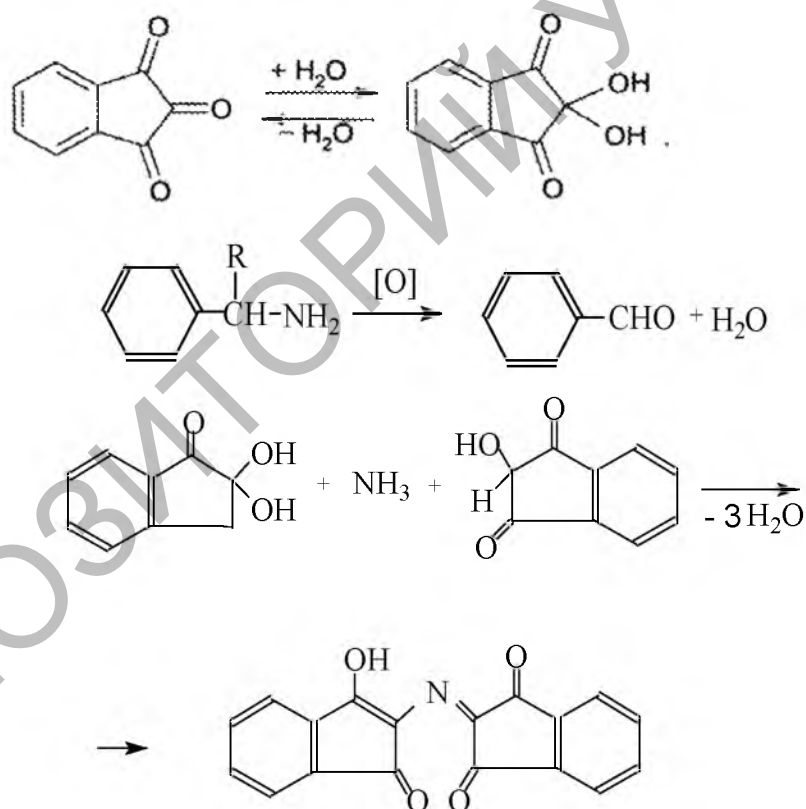




Нингидриновая проба

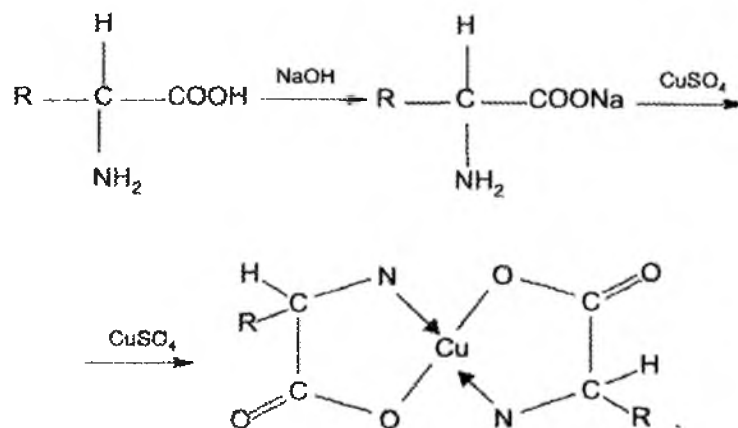
50 мг ампициллина растворяют при нагревании в 2 мл воды, добавляют 2 мл 0,25 % свежеприготовленного раствора нингидрина, нагревают до кипения и кипятят 2-3 минуты. Появляется вишневое окрашивание.

Нингидрин — стабильный гидрат 1,2,3-триоксогидриндана:



Реакция с реактивом Фелинга

50 мг ампициллина растворяют при нагревании в 1 мл воды, добавляют 2 мл свежеприготовленного раствора реактива Фелинга, появляется красно-фиолетовое окрашивание.

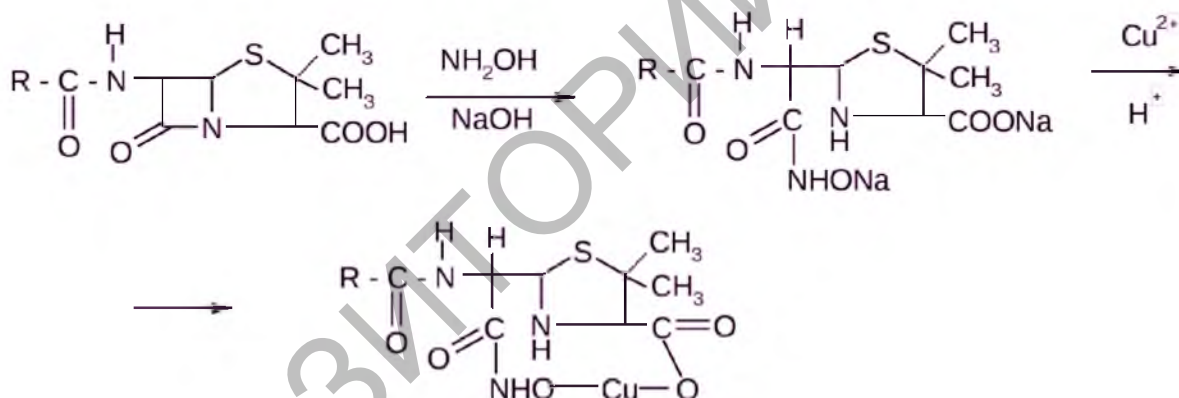


Реакция с раствором серебра (I) нитрата

К 1 мл 1 % раствора ампициллина в 96 % спирте добавляют 1 каплю аммиачного раствора серебра (I) нитрата (0,1 М раствор серебра (I) нитрата и 5 М раствор аммиака в соотношении 1:1 и нагревают. Выпадает серый осадок серебра.

Реакция «гидроксамовая проба»

Около 0,1 г лекарственного средства растворяют в 2 мл 2 М раствора натрия гидроксида, добавляют 0,3 г гидроксилamina гидрохлорида и оставляют на 5 минут. Затем добавляют 2 мл 0,1 М раствора кислоты хлористоводородной и 1 каплю 1 % раствора железа (III) хлорида; возникает красно-фиолетовая окраска железа (III) гидроксамата. Если аналогичную реакцию проделать с раствором меди (II) сульфата вместо соли железа, образуется зеленый осадок меди (II) гидроксамата:



Количественное определение суммы пенициллинов (выполняется для бензилпенициллина натриевой или калиевой соли).

0,06–0,08 г препарата (точная навеска) растворяют в воде в мерной колбе объемом 100,0 мл, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают. 5,00 мл полученного раствора переносят в колбу с притертой пробкой объемом 250 мл, прибавляют 2 мл 1 н раствора натрия гидроксида и оставляют на 20 минут. После этого к смеси прибавляют 2 мл 1 н раствора кислоты хлористоводородной, 5 мл 0,3 М раствора ацетатного буфера (pH 4,50 ± 0,05), 20,00 мл 0,01 н раствора йода и оставляют на 20 минут в темном месте. Избыток йода оттитровывают 0,01 н раствором натрия тиосульфата до слабо-желтого окрашивания, затем прибавляют раствор крахмала и титруют до обесцвечивания.

В контрольную колбу переносят 5,00 мл раствора пенициллина, прибавляют 5 мл 0,3 М раствора ацетатного буфера и 20,00 мл 0,01 н раствора йода. Оставляют на 20 минут в темном месте, после чего избыток йода титруют 0,01 н раствором натрия тиосульфата как описано выше.

Содержание суммы пенициллинов (w, %) рассчитывают по формуле:

$$w = \frac{(V_k - V) \cdot K \cdot k \cdot \mathcal{E} \cdot 100}{g \cdot 5},$$

где V_k – объем 0,01 н раствора натрия тиосульфата в контрольном титровании;

V – объем 0,01 н раствора натрия тиосульфата в опытном титровании;

K – коэффициент поправки 0,01 н раствора натрия тиосульфата;

k – коэффициент пересчета стандартного образца натриевой соли бензилпенициллина на исследуемый пенициллин. Для бензилпенициллина калиевой соли он равен 1,045; для бензилпенициллина натриевой соли - 1,000;

g – навеска препарата, г;

\mathcal{E} – величина эквивалента или масса стандартного образца натриевой соли бензилпенициллина (г), соответствующая 1 мл титранта;

Таблица – Зависимость величины эквивалента (\mathcal{E}) Бензилпенициллина от температуры

Величина эквивалента	Температура, °С	Величина эквивалента	Температура, °С
0,0004753	10	0,0004055	20
0,0004374	15	0,0004000	21
0,0004310	16	0,0003965	22
0,0004241	17	0,0003934	23
0,0004177	18	0,0003906	24
0,0004119	19	0,0003876	25

Содержание суммы пенициллинов в бензилпенициллине натриевой или калиевой соли должно быть не менее 96 %.

Занятие № 21

ТЕМА «ЦЕФАЛОСПОРИНЫ, МОНОБАКТАМЫ, ИНГИБИТОРЫ β -ЛАКТАМАЗ»

Цель занятия:

- знать классификацию, способы получения и методы стандартизации цефалоспоринов, монобактамов, ингибиторов β -лактамаз;
- уметь проводить контроль качества цефалексина.

Основные вопросы темы:

1. Цефалоспорины. Классификация. Связь структуры и действия. Физико-химические свойства.
2. Цефазолина натриевая соль. Цефалексина моногидрат. Цефкином. Контроль качества, хранение, применение.
3. Монобактамы. Связь структуры и действия. Физико-химические свойства. Азтреонам. Контроль качества, хранение, применение.
4. Ингибиторы бета-лактамаз. Связь структуры и действия. Физико-химические свойства. Калия клавуланат. Сульбактам натрия. Контроль качества, хранение, применение.

Задачи

1. Рассчитайте содержание цефалексина в анализируемом образце цефалексина моногидрата в пересчете на сухое вещество, если навеску образца массой 0,1033 г растворили в небольшом объеме воды, добавили

3 мл 1 М раствора натрия гидроксида и довели водой до метки в колбе объемом 100,0 мл. К аликвоте объемом 5,00 мл добавили ацетатный буфер до pH 4,5 и 25,00 мл 0,01 М раствора йода ($K = 1,0200$). На титрование избытка йода в основном опыте израсходовали 12,50 мл раствора натрия тиосульфата, а в контрольном – 23,70 мл этого же титранта. Влажность образца составляет 7,5 %. Одновременно по этой же методике провели йодометрическое определение стандартного образца цефалексина, массой 0,0992 г, содержащего 99,8 % действующего вещества. На основное титрование стандартного образца израсходовали 12,30 мл 0,01 М ($K = 1,0200$) раствора натрия тиосульфата, а в контрольном опыте – 24,50 мл этого же титранта.

2. 1,2487 г испытуемого образца цефазолина натрия растворили в воде и довели до объема 25,0 мл этим же растворителем. Угол оптического вращения, измеренный в поляризметрической трубке толщиной 20 см, составил $-1,85^\circ$. Рассчитайте удельное оптическое вращение для испытуемого образца цефазолина натрия. Соответствует ли оно требованиям ФС (должно быть от -15° до -24°)?

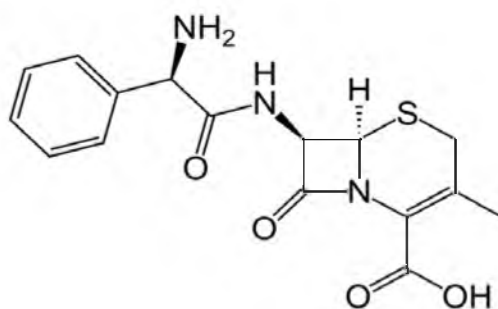
3. При определении воды в испытуемом образце цефаклора по методу Фишера на титрование навески массой 0,2498 г израсходовали 7,88 мл реактива. Рассчитайте содержание воды в анализируемом образце, если при установке титра реактива Фишера на титрование точной навески воды массой 0,03845 г израсходовано 9,80 мл реактива, а в контрольном опыте – 0,20 мл. Соответствует ли содержание воды в испытуемом образце цефаклора требованиям ФС (3,0–6,5 %)?

4. 1,2487 г испытуемого образца цефаклора растворили в растворе кислоты хлористоводородной (10 г/л) и довели до объема 25,0 мл этим же растворителем. Рассчитайте угол оптического вращения, измеренный в поляризметрической трубке толщиной 20 см, если удельное оптическое вращение для испытуемого образца цефаклора равно $+108^\circ$.

ЛАБОРАТОРНАЯ РАБОТА

Контроль качества цефалексина

ЦЕФАЛЕКСИН CEFALEXIN (Cefalexinum)



(6R,7R)-7-[[2R]-2-амино-2-фенилацетил]амино]-3-метил-8-оксо-5-тиа-1-азабицикло[4.2.0]окт-2-ен-2-карбоновая кислота

Описание

Белый или почти белый кристаллический порошок. Умеренно растворим в воде, практически не растворим в 96 % спирте.

Идентификация

Реакция с реактивом Эрдмана

К 0,02 г порошка цефалексина добавляют 0,5 мл реактива Эрдмана (смесь 80 % раствора кислоты серной и 1 % раствора кислоты азотной). Цефалексин приобретает желтое окрашивание.

Нингидриновая проба

0,02 г цефалексина растворяют при нагревании в 1 мл воды, добавляют 1 мл свежеприготовленного раствора нингидрина. Нагревают, появляется сине-фиолетовое окрашивание.

Реакция с реактивом Фелинга

0,02 г цефалексина растворяют при нагревании в 1 мл воды, добавляют 1 мл свежеприготовленного раствора реактива Фелинга. Нагревают, появляется сине-фиолетовое окрашивание.

Реакция комплексообразования

Около 20 мг препарата смешивают с 0,25 мл 1% раствора безводной уксусной кислоты, прибавляют 0,1 мл 1% раствора меди сульфата и 0,1 мл 2 М раствора натрия гидроксида. Появляется оливково-зеленое окрашивание.

Количественное определение

Примерно 0,1 г порошка растертых таблеток цефалексина растворяют в 5 мл воды, добавляют 3 мл 1 М раствора натрия гидроксида и доводят водой до метки в колбе объемом 100,0 мл. К 5,00 мл полученного раствора добавляют ацетатный буфер (до pH 4,5), затем - 25,00 мл 0,01 М раствора йода и 1 мл крахмала. Избыток йода титруют 0,1 М раствором натрия тиосульфата до исчезновения окраски. Одновременно по этой же методике проводят йодометрическое определение стандартного образца цефалексина, а также контрольный опыт (без добавления цефалексина). Расчет цефалексина в испытуемом образце проводят по формуле:

$$w = \frac{\Delta V_1 g_2 A \cdot 100}{\Delta V_2 g_1 (100 - B)},$$

где w - массовая доля вещества в навеске исследуемого образца, %;

ΔV_1 - разность объемов титранта в контрольном и основном опыте при анализе испытуемого образца;

ΔV_2 - разность объемов титранта в контрольном и основном опыте при анализе стандартного образца;

g_1 и g_2 - навеска испытуемого и стандартного образца;

A - содержание антибиотика в стандартном образце;

B - содержание воды в испытуемом образце (%).

Занятие № 22

ТЕМА «ТЕТРАЦИКЛИНЫ. АМФЕНИКОЛЫ»

Цель занятия:

- знать способы получения, свойства, контроль качества, хранение и применение тетрациклинов, амфениколов;
- уметь проводить контроль качества тетрациклина, хлорамфеникола.

Основные вопросы темы:

1. Тетрациклины. Химическое строение. Связь структуры и действия. Физико-химические свойства.
2. Тетрациклин и тетрациклина гидрохлорид. Окситетрациклина гидрохлорид. Контроль качества, хранение, применение.
3. Метациклина гидрохлорид. Доксициклина гидрохлорид. Контроль качества, хранение, применение.
4. Амфениколы. Фторфеникол, тиамфеникол. Хлорамфеникол. Эфиры хлорамфеникола (пальмитат, стеарат, сукцинат). Получение хлорамфеникола. Физико-химические свойства. Контроль качества, хранение, применение.

Задачи

1. Установите подлинность одного из производных тетрациклина по тесту «Удельное вращение», если раствор, полученный растворением 0,2505 г испытуемого образца в 25,0 мл 0,01 М кислоты хлористоводородной, имеет угол вращения $-5,36^\circ$. Длина поляриметрической трубки равна 20 см, потеря в массе при высушивании испытуемого образца – 2 %. Удельное вращение в пересчете на сухое вещество в аналогичных условиях согласно ФС должно быть для тетрациклина гидрохлорида от -239° до -258 , для тетрациклина от -265° до -275° .

2. Навеску массой 89,8 мг образца хлорамфеникола пальмитата растворили в 96 % этаноле и довели объем до 100,0 мл. Аликвоту раствора объемом 10,00 мл разбавили 96 % этанолом до объема 250,0 мл. Оптическая плотность полученного раствора, находящегося в кювете с толщиной поглощающего слоя 5,0 мм при 271 нм, оказалась равной 0,313. Рассчитайте массовую долю хлорамфеникола пальмитата в образце, если удельный показатель поглощения данного вещества согласно ГФ РБ равен 178.

3. Соответствует ли анализируемый образец хлорамфеникола требованиям ФС по значению удельного показателя поглощения (должен быть от 290 до 305 при 278 нм), если оптическая плотность 0,0002 % водного раствора хлорамфеникола в кювете с толщиной слоя 10 мм равна 0,605?

4. Рассчитайте содержание левомецетина в таблетках, если 0,1198 г порошка растертых таблеток растворили в мерной колбе вместимостью 1000,0 мл. Аликвоту полученного раствора объемом 10,00 мл перенесли в мерную колбу вместимостью 100,0 мл и довели водой до метки. Оптическая плотность полученного раствора в кювете с толщиной слоя 1,00 см при 278 нм равна 0,284. Удельный показатель поглощения стандартного образца левомецетина, измеренный при этих же условиях, равен 298. Масса 20 таблеток равна 2,5598 г.

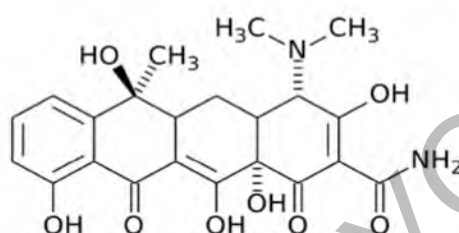
5. К 10,00 мл испытуемого образца глазных капель, содержащих левомецетин, прибавили 10 мл 10 % раствора натрия гидроксида и 4 мл 30 % перекиси водорода. Раствор кипятили 15 минут. После охлаждения к раствору добавили необходимое количество кислоты азотной и дифенилкарбазона. Для титрования данного раствора было израсходовано 1,70 мл 0,1 М раствора ртути (II) нитрата ($K = 1,118$). Рассчитайте массу левомецетина в исходном растворе, если его молярная масса равна 323,1 г/моль.

6. На титрование навески исследуемого образца хлорамфеникола ($M = 323,13$ г/моль) массой $0,2501$ г израсходовали $7,63$ мл $0,1$ М ($K = 1,0010$) раствора натрия нитрита. Потеря в массе при высушивании - $0,35$ %. Соответствует ли исследуемый образец требованиям ФС, если содержание хлорамфеникола должно быть не менее 98 %?

ЛАБОРАТОРНАЯ РАБОТА

Контроль качества тетрациклина, хлорамфеникола

ТЕТРАЦИКЛИН TETRACYCLINE (Tetracyclinum)



(4S,4aS,5aS,6S,12aS)-4-(диметиламино)-3,6,10,12,12a-пентагидрокси-6-метил-1,11-диоксо-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-октагидротетрацен-2-карбоксамид

Описание

Желтый кристаллический порошок. Очень мало растворим в воде, растворим в 96 % спирте и в метаноле, умеренно растворим в ацетоне. Растворяется в разведенных кислотах и разведенных растворах щелочей.

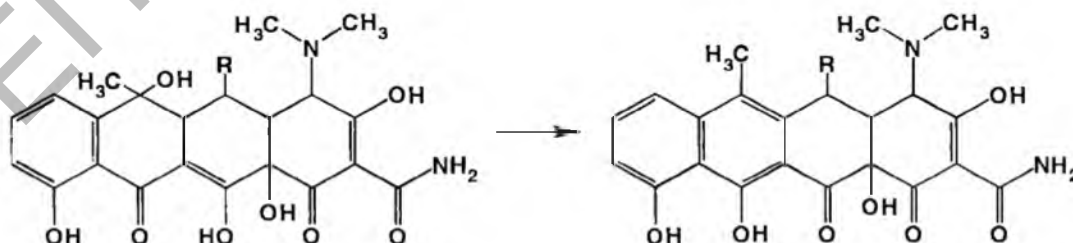
Идентификация

Реакция с железом (III) хлоридом

К $0,05$ г порошка тетрациклина добавляют 2 мл 96 % этанола и $1-2$ капли 3 % раствора железа (III) хлорида. Появляется красно-коричневая окраска.

Реакция с серной кислотой

К $0,05$ г порошка тетрациклина добавляют $2-5$ мл кислоты серной концентрированной, появляется красно-фиолетовая окраска.



Затем добавляют к раствору тетрациклина $2,5$ мл воды. Раствор должен стать желтым. Добавляют к раствору 2 мл $0,1$ М раствора железа (III) хлорида, окраска перейдет в красно-коричневую.

Реакция с хлористоводородной кислотой

К 0,05 г порошка тетрациклина добавляют 2-5 мл кислоты хлористоводородной, появляется желто-зеленое окрашивание.

Реакция с реактивом Марки

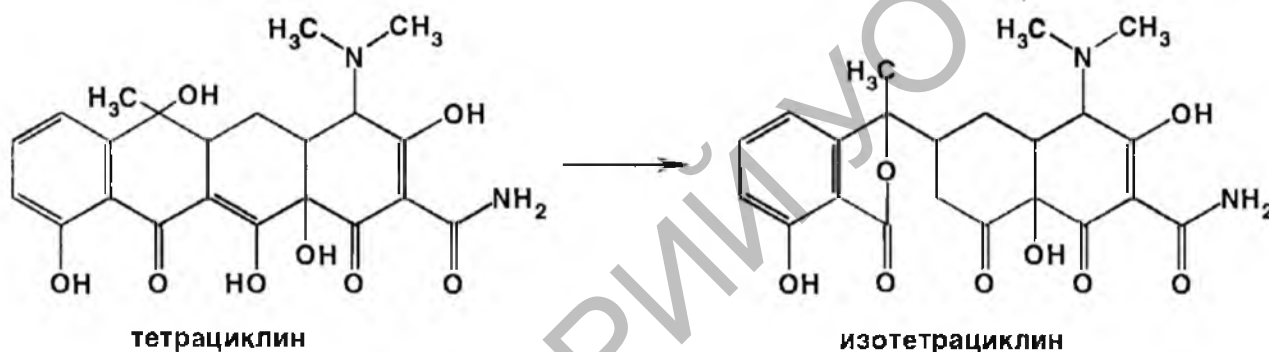
К 0,05 г порошка тетрациклина добавляют 3-5 капель свежеприготовленного раствора Марки (1 капля формалина в 1 мл кислоты серной концентрированной). Должно появиться красно-бурое окрашивание.

Реакция с серебра (I) нитратом

К 1 мл 1 % порошка тетрациклина в 96 % спирте добавляют 1 каплю аммиачного раствора серебра (I) нитрата (0,1 М раствор серебра (I) нитрата с 0,5 М раствором аммиака в соотношении 1:1) и нагревают. Образуется серый осадок серебра.

Реакция щелочного гидролиза

К 1 мл водного раствора тетрациклина добавляют 5 капель 1 М раствора натрия гидроксида и нагревают 1-2 минуты. Появляется желтое окрашивание. После нагревания на водяной бане при просматривании в УФ-свете наблюдается синяя флюоресценция.



Реакция с меди (II) сульфатом

К 0,01 г субстанции тетрациклина добавляют 5 капель раствора меди (II) сульфата. Образуется синее окрашивание.

Реакция с цинка (II) сульфатом

К 0,01 г субстанции тетрациклина добавляют 5 капель раствора цинка (II) сульфата. Образуется белый осадок.

Реакция с цинка (II) хлоридом

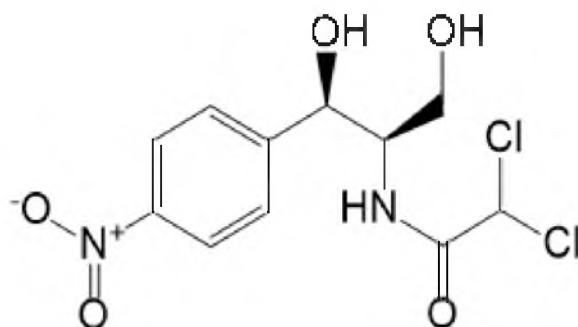
В выпарительной чашке нагревают 2 мл 50 % раствора цинка (II) хлорида до образования на поверхности раствора пленки, затем добавляют 2 мг тетрациклина и продолжают нагревание в течение 1 минуты. Образуется желто-оранжевое окрашивание.

Реакция образования азокрасителя

К 0,1 г тетрациклина добавляют 2 мл воды и 1 мл натрия гидроксида (или 2 мл раствора аммиака). Затем прибавляют 3 мл свежеприготовленного раствора диазореактива, появляется красное окрашивание.

Приготовление диазореактива: к 50 мл 0,5 % раствора кислоты сульфаниловой в 1,5 % растворе кислоты хлористоводородной добавляют 1 мл 0,5 % свежеприготовленного раствора натрия нитрита.

**ХЛОРАМФЕНИКОЛ (ЛЕВОМИПЕТИН)
CHLORAMPHENICOL (*Chloramphenicol*)**



2,2-дихлор-N-[(1R,2R)-2-гидрокси-1-(гидроксиметил)-2-(4-нитрофенил) этил] ацетамид

Описание

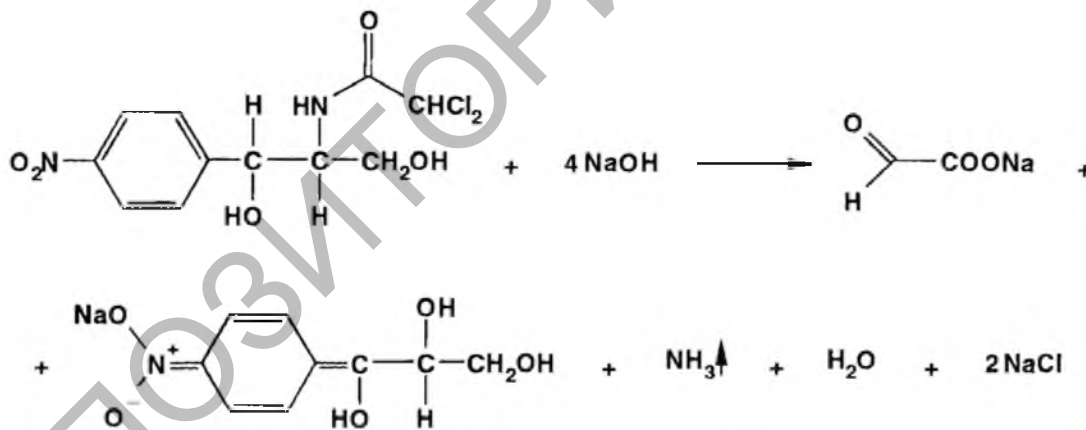
Белый, серовато-белый или желтовато-белый мелкий кристаллический порошок либо мелкие кристаллы, игольчатые или вытянутые пластинки.

Мало растворим в воде, легко растворим в 96 % спирте и в пропиленгликоле. Раствор в этаноле является правовращающим, а раствор в этилацетате - левовращающим.

Идентификация

Реакция с раствором натрия гидроксида

К 0,01 г субстанции хлорамфеникола добавляют 5 капель раствора натрия гидроксида и нагревают 1-2 минуты. Появляется желтое окрашивание, переходящее в красно-оранжевое. При дальнейшем нагревании в щелочной среде образуется кирпично-красный осадок (образуется азобензойная кислота). Одновременно ощущается запах аммиака.



Реакция образования азокрасителя

К 0,05 г препарата прибавляют 2 мл кислоты хлористоводородной концентрированной и 1 гранулу цинка, нагревают в течение 2-3 минут, после чего прибавляют 1 мл 5 % раствора натрия нитрита. К 0,5 мл полученного раствора прибавляют щелочной раствор β-нафтола; появляется красно-оранжевое окрашивание.

Реакция с серебра (I) нитратом

К фильтрату, полученному в предыдущем опыте, добавляют 2 мл азотной кислоты (разб.) и 5 капель 2 % раствора серебра (I) нитрата; образуется белый творожистый осадок.

Занятие № 23
ТЕМА «АНТИБИОТИКИ – АМИНОГЛИКОЗИДЫ.
ЛИНКОЗАМИДЫ»

Цель занятия:

- знать строение, свойства, методы стандартизации антибиотиков-аминогликозидов и линкозамидов;
- уметь проводить контроль качества стрептомицина сульфата.

Основные вопросы темы:

1. Антибиотики–аминогликозиды. Химическое строение. Связь структуры и действия.
2. Стрептомицина сульфат. Гентамицина сульфат. Канамицина сульфат. Амикацина сульфат. Контроль качества, хранение, применение.
4. Линкозамиды. Химическое строение. Линкомицина гидрохлорид. Клиндамицина гидрохлорид. Контроль качества, хранение, применение.

Задачи

1. 2,0450 г испытуемого образца линкомицина гидрохлорида растворили в воде и довели этим же растворителем до объема 20,0 мл. Угол оптического вращения, измеренный в поляриметрической трубке толщиной 20 см, составил $+29,65^\circ$. Рассчитайте удельное оптическое вращение для линкомицина гидрохлорида. Соответствует ли оно требованиям ФС (должно быть от $+135^\circ$ до $+150^\circ$)?

2. При определении воды в линкомицине гидрохлориде по методу Фишера на титрование навески массой 0,4982 г израсходовали 5,20 мл реактива. Рассчитайте содержание воды в анализируемом образце, если при установке титра реактива Фишера на титрование точной навески воды массой 0,03845 г израсходовано 9,80 мл реактива, а в контрольном опыте – 0,20 мл. Соответствует ли содержание воды в линкомицине гидрохлориде требованиям ФС (3,1–4,6 %)?

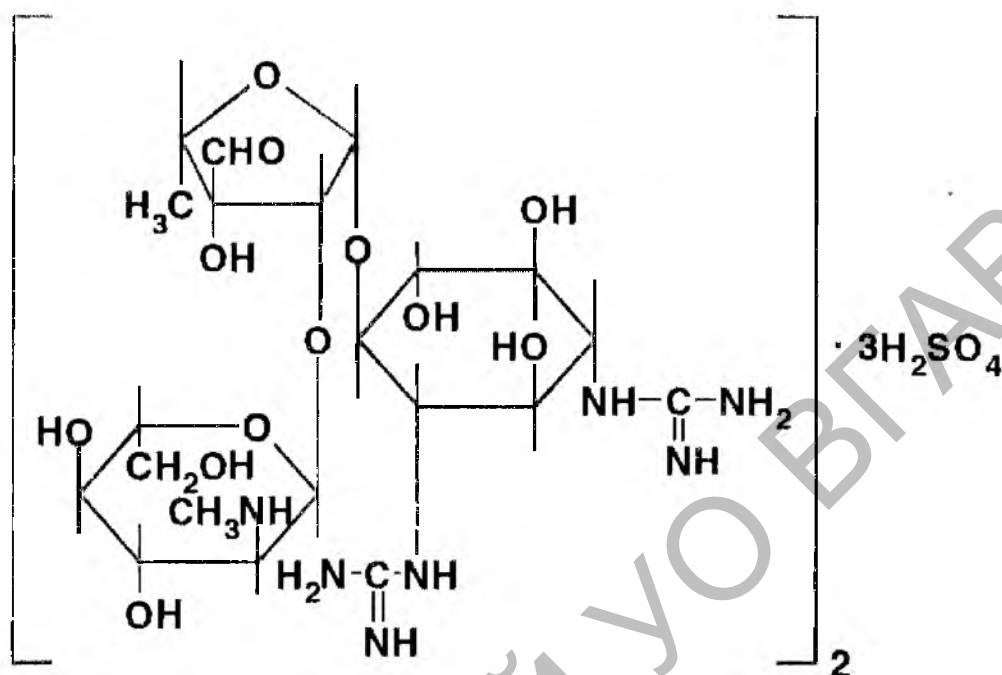
3. Количественное определение стрептомицина сульфата проводили с помощью ФЭЖ. Для этого 0,1204 г исследуемого образца растворили в воде и довели объем раствора до 50,0 мл. К 10,00 мл полученного раствора добавили 2 мл 2 М раствора натрия гидроксида и 8 мл 1 % раствора железа (III) хлорида. Какова оптическая плотность данного раствора, измеренная в кювете толщиной 1,00 см при 525 нм, если удельный показатель светопоглощения составляет 11,8?

4. Навеску субстанции стрептомицина сульфата массой 0,2489 г растворили в 100,0 мл воды при тщательном перемешивании, рН полученного раствора довели до 11 раствором аммиака. К полученному раствору прибавили 10,00 мл 0,1 М раствора бария хлорида и около 0,5 мг индикатора фталеинового пурпурного. Избыток 0,1 М раствора бария хлорида титровали 0,1 М раствором натрия эдетата ($K = 1,0032$) до начала изменения окраски, прибавили 5 мл 96 % этанола и продолжали титрование до исчезновения фиолетово-голубого окрашивания раствора. Какой объем израсходовали на титрование, если содержание стрептомицина сульфата в навеске составляет 99,5 %?

5. Соответствует ли гентамицина сульфат требованиям ФС по удельному вращению (должно быть от $+107^\circ$ до $+121^\circ$), если угол вращения 2 % водного раствора, измеренный в поляриметрической трубке длиной 20 см, равен $+4,42^\circ$?

ЛАБОРАТОРНАЯ РАБОТА
Контроль качества стрептомицина сульфата

СТРЕПТОМИЦИНА СУЛЬФАТ
STREPTOMYCIN SULFATE (*Streptomyces sulfas*)



O-2-Дезокси-2-(метиламино)-альфа-*L*-глюкопиранозил(1''2)-*O*-5-дезокси-3-*C*-формил-альфа-*L*-ликсофуранозил(1''4)-*N,N'*-бис(аминоиминометил)-*D*-стрептамин (в виде сульфата)

Описание

Порошок или пористая масса белого или почти белого цвета без запаха, горьковатого вкуса. Гигроскопичен, легко растворим в воде, практически нерастворим в этиловом спирте, хлороформе, эфире.

Идентификация

Реакция с раствором серебра (I) нитрата

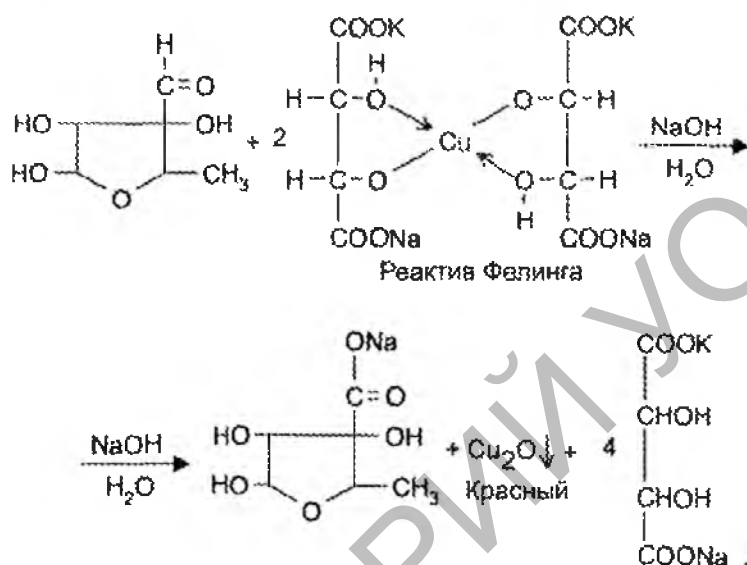
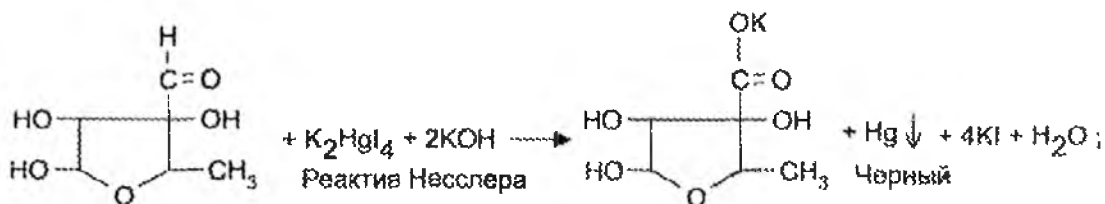
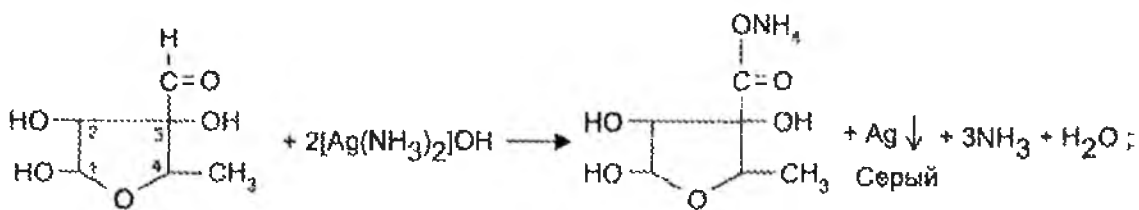
К 1 мл 1 % раствора ампициллина в 96 % спирте добавляют 1 каплю аммиачного раствора серебра (I) нитрата (0,1 М раствор серебра (I) нитрата и 5 М раствор аммиака в соотношении 1:1) и нагревают. Выпадает серый осадок серебра.

Реакция с реактивом Несслера

К 1 мл 0,5 % раствора стрептомицина сульфата добавляют 2 мл реактива Несслера и нагревают. Появляется бурое окрашивание вследствие выделения металлической ртути.

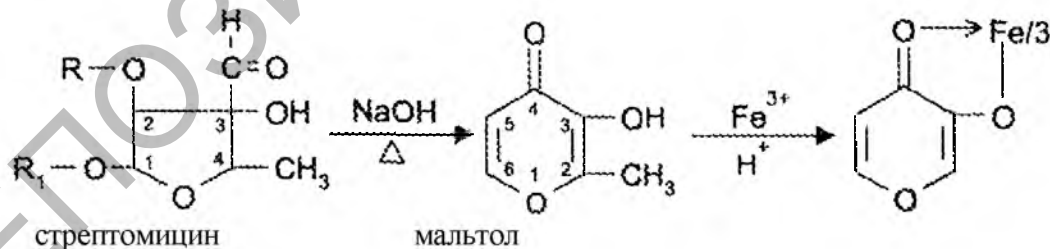
Реакция с реактивом Фелинга

К 2 мл 0,5 % раствора стрептомицина сульфата добавляют 2 мл реактива Фелинга (смесь водного раствора меди (II) сульфата и щелочного раствора натрия-калия тартрата) и нагревают. Сначала появляется желтое окрашивание, а затем - красно-оранжевое вследствие образования закиси меди.



Реакция с железом (III) хлоридом (мальтольная проба)

К 1 мл 0,5 % раствора стрептомицина сульфата прибавляют 1 мл воды, 0,5 мл 0,5 М раствора натрия гидроксида и нагревают на кипящей водяной бане 4 минуты. После охлаждения добавляют 2 мл 1 % раствора железа (III) хлорида в 2 М растворе кислоты серной, появляется красно-фиолетовое окрашивание.

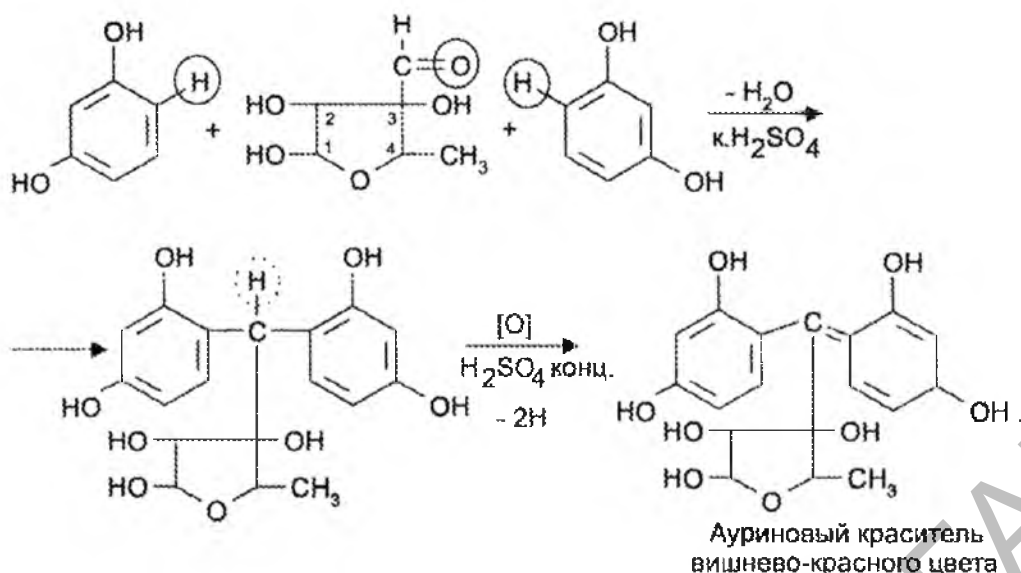


Реакция с калия гексацианоферратом (III) и натрия нитропруссидом

К 2 мл 0,5 % раствора стрептомицина сульфата добавляют 2 мл реактива (равные объемы 10 % растворов натрия нитропруссиды, калия гексацианоферрата (III) и натрия гидроксида). Наблюдается оранжевое окрашивание.

Реакция с резорцином

К 2 мл 0,5 % раствора стрептомицина сульфата добавляют 5 капель кислоты серной концентрированной и нагревают на кипящей водяной бане 4 минуты. После охлаждения добавляют 2 мл 1 % раствора резорцина, появляется вишнево-красное окрашивание.



Реакция Сакагучи

К 2 мл 0,5 % раствора лекарственного средства прибавляют 0,5 мл раствора натрия гидроксида и 0,5 мл 0,5 % раствор α -нафтола (или 8-оксихинолина) в 40 % спирте. Затем охлаждают до 15°C и прибавляют 3 капли 5 % раствора натрия гипобромита. Появляется красно-фиолетовое окрашивание.

Реакция с бария хлоридом

К 2 мл 0,5 % раствора стрептомицина сульфата добавляют 5 капель 1 М раствора бария хлорида, наблюдается образование белого осадка.

Реакция с 2,4-динитрофенилгидразином

К 2 мл 0,5 % раствора стрептомицина сульфата добавляют 5 капель 1 М раствора 2,4-динитрофенилгидразина, раствор окрашивается в вишнево-красный цвет.

Количественное определение

Растворяют около 0.10 г препарата (точная навеска) в достаточном количестве воды до получения 100.0 мл. К 5.00 мл этого раствора прибавляют 5 мл 0.2 М раствора натрия гидроксида и нагревают на водяной бане точно 10 минут. Охлаждают во льду точно 5 минут, прибавляют 3 мл 1.5 % раствора железозаммонийных квасцов в 0.25 М растворе кислоты серной, достаточное количество воды до получения 25,0 мл и перемешивают. Точно через 20 минут после прибавления раствора железозаммонийных квасцов измеряют оптическую плотность раствора в кювете с толщиной слоя 1.00 см при максимуме 525 нм против контрольной кюветы, содержащей раствор, приготовленный аналогичным образом, но без добавления испытуемого вещества. Рассчитывают содержание стрептомицина сульфата в образце (%) по формуле:

$$w = \frac{A \cdot 100 \cdot 25,0}{g \cdot 11,8 \cdot 5},$$

где A – оптическая плотность исследуемого раствора;
 11,8 – удельный показатель поглощения окрашенного продукта реакции при 525 нм;
 g – навеска препарата (г);
 Препарат должен содержать 98–102 % стрептомицина сульфата.

Занятие № 24

ТЕМА «МАКРОЛИДЫ И АЗАЛИДЫ. ФТОРХИНОЛОНЫ»

Цель занятия:

- знать общую характеристику и особенности анализа, свойства, контроль качества, хранение и применение макролидов и азалидов, фторхинолонов;
- уметь проводить контроль качества эритромицина.

Основные вопросы темы:

1. Антибиотики – макролиды и азалиды. Общая характеристика.
2. Эритромицин. Свойства, контроль качества, хранение, применение.
3. Азитромицин. Свойства, контроль качества, хранение, применение.
4. Общая характеристика фторхинолонов.
5. Ципрофлоксацина гидрохлорид, норфлоксацин, офлоксацин, левофлоксацин. Строение, свойства, фармакопейный анализ, хранение, применение.

Задачи

1. 0,5032 г испытуемого образца азитромицина растворили в этаноле и довели объем до 50,0 мл этим же растворителем. Угол оптического вращения, измеренный при 20°C, составил $-9,46^\circ$. Соответствует ли образец азитромицина НД, если, согласно ГФ РБ, удельное оптическое вращение $C_{18}H_{14}Cl_4N_2O$ должно быть от -45° до -49° в пересчете на безводное вещество?

2. Навеску норфлоксацина массой 0,2345 г растворили в 80 мл кислоты уксусной безводной. Для титрования полученного раствора израсходовали 7,40 мл 0,1 М кислоты хлорной ($K = 0,9856$). Рассчитайте массовую долю норфлоксацина в образце.

3. Навеску порошка растертых таблеток ципрофлоксацина гидрохлорида массой 0,1582 г растворили в 250,0 мл 0,1 М раствора кислоты хлористоводородной. После фильтрования 1,00 мл фильтрата поместили в мерную колбу на 100,0 мл и объем довели до метки тем же растворителем. Оптическая плотность полученного раствора, измеренная в кювете ($l = 1,00$ см) при 278 нм, оказалась равной 0,389. Вычислите содержание ципрофлоксацина гидрохлорида в одной таблетке, если оптическая плотность раствора с концентрацией ципрофлоксацина гидрохлорида 1 мкг/мл равна 0,108. Средняя масса таблетки равна 0,4132 г.

4. При проведении исследования образца эритромицина на чистоту по тесту «Оптическое вращение» 1,0850 г испытуемого образца растворили в этаноле и довели до 50,0 мл этим же растворителем. Было установлено, что угол вращения, измеренный при температуре $20 \pm 0,5^\circ C$, в поляриметрической трубке длиной 20,0 см равен $-3,21^\circ$. Сделайте заключение о чистоте лекарственного средства, если, согласно НД, удельное оптическое вращение эритромицина должно быть от -71° до -78° в пересчете на безводное вещество.

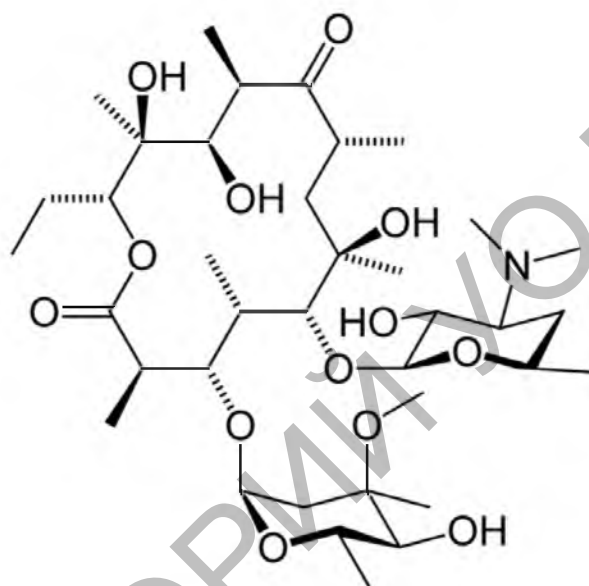
5. Навеску испытуемого образца офлоксацина массой 0,2985 г растворили в 100 мл кислоты уксусной безводной и титровали 0,1 М ($K = 1,0025$) раствором кислоты хлорной потенциметрически. На титрование израсходовали 8,10 мл кислоты. Рассчитайте, соответствует ли испытуемый образец НД, если, согласно ФС, содержание офлоксацина ($M = 361,4$ г/моль) должно быть 99–101 %.

6. При определении воды в эритромицине по методу Фишера на титрование навески массой 0,3436 г израсходовали 11,85 мл реактива. Рассчитайте содержание воды в анализируемом образце, если при установке титра реактива Фишера на титрование точной навески воды массой 0,03845 г израсходовано 9,80 мл реактива, а в

контрольном опыте – 0,20 мл. Соответствует ли содержание воды в образце эритромицина требованиям ФС (не более 6,5 %)?

ЛАБОРАТОРНАЯ РАБОТА
Контроль качества эритромицина

ЭРИТРОМИЦИН
ERYTHROMYCIN (Erythromycinum)



Описание

Порошок или кристаллы белого или слегка желтоватого цвета без запаха, горьковатого вкуса. Слегка гигроскопичен, малорастворим в воде, легко растворим в этаноле, эфире, хлороформе, в растворе кислоты хлористоводородной, растворим в метаноле.

Идентификация

Реакция с ксантгидролом

К 50 мг испытуемого образца прибавляют 5 мл раствора ксантгидрола (0,2 г/л) в смеси кислот хлористоводородной и уксусной (1: 99) и нагревают на водяной бане. Появляется красное окрашивание.

Реакция с кислотой хлористоводородной

50 мг испытуемого образца растворяют в 3 мл кислоты хлористоводородной и выдерживают 10-20 минут. Появляется желтое окрашивание.

Реакция с кислотой хлористоводородной и ацетоном

50 мг испытуемого образца растворяют в 1 мл кислоты хлористоводородной концентрированной и добавляют 1 мл ацетона. Появляется оранжевое окрашивание, переходящее в красное, а затем – в фиолетово-красное. К окрашенному раствору добавляют 1 мл хлороформа и перемешивают, после отстаивания хлороформ приобретает фиолетовый цвет.

Реакция с кислотой серной

50 мг испытуемого образца растворяют в 2 мл кислоты серной концентрированной и выдерживают 5 минут. Появляется красно-коричневое окрашивание.

Занятие № 25

ТЕМА «ПРОТИВОВИРУСНЫЕ, ПРОТИВОГРИБКОВЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА»

Цель занятия:

- знать общую характеристику, свойства, контроль качества, хранение и применение противовирусных и противогрибковых лекарственных средств;
- уметь проводить контроль качества умифеновира.

Основные вопросы темы:

1. Противовирусные средства. Общая характеристика. Классификация.
2. Ацикловир. Рибавирин. Умифеновир (арбидол). Контроль качества, хранение, применение.
3. Противогрибковые средства. Общая характеристика. Классификация. Клотримазол. Кетоконазол. Флуконазол. Миконазола нитрат. Контроль качества, хранение, применение.

Задачи

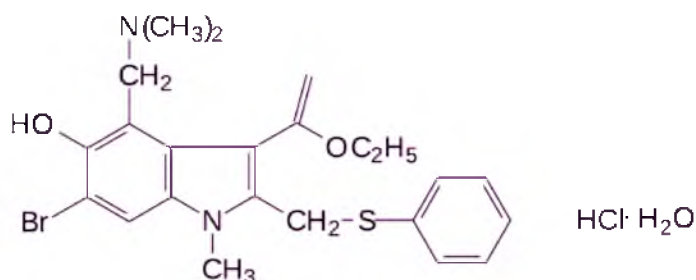
1. 0,3045 г испытуемого образца клотримазола растворили в 80 мл кислоты уксусной безводной и титровали раствором кислоты хлорной до перехода окраски от коричневатой до желтой до зеленой, используя в качестве индикатора раствор нафтолбензеина. На титрование израсходовали 8,72 мл 0,1 М раствора кислоты хлорной ($K = 0,9985$). Вычислите массовую долю клотримазола в образце, если его молярная масса равна 344,8 г/моль.

2. 0,1025 г испытуемого образца миконазола нитрата растворили в метаноле и довели этим же растворителем до объема 10,00 мл. Угол оптического вращения, измеренный в поляризметрической трубке толщиной 20 см, составил $-0,10^\circ$. Рассчитайте удельное оптическое вращение для данного вещества.

3. На титрование воды в навеске ацикловира массой 0,50118 г было израсходовано 8,05 мл реактива Фишера, а в контрольном опыте – 0,18 мл. При установке титра реактива Фишера на титрование навески воды массой 0,0302 г израсходовано 7,81 мл реактива, а в контрольном опыте – 0,18 мл. Соответствует ли анализируемый образец ацикловира требованиям ФС по содержанию воды (не более 6,0 %)?

ЛАБОРАТОРНАЯ РАБОТА
Контроль качества умифеновира

УМИФЕНОВИР (АРБИДОЛ)
UMIFENOVIR (Umifenovirum)



этиловый эфир 6-бром-5-гидрокси-1-метил-4-диметиламинометил-2-фенил-тиометилиндола-3-карбоновой кислоты
(в виде гидрохлорида моногидрата)

Описание

Кристаллический белый порошок с зеленовато-желтым оттенком, практически нерастворимый в воде.

Идентификация

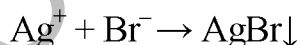
Реакция с лимонной кислотой

К 0,05 г препарата прибавляют 0,01 г кислоты лимонной и 0,5 мл ангидрида уксусного и нагревают над пламенем сухую смесь. Появляется красно-коричневое окрашивание.

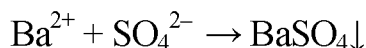
Реакции на ионы

К 0,2 г добавляют смесь для спекания, нагревают, остаток растворяют в 5 мл воды, фильтруют.

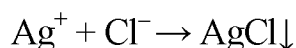
• К 1 мл фильтрата добавляют 0,5 мл 1 М раствора калия бромида, образуется желтоватый осадок:



• К 1 мл фильтрата добавляют 0,5 мл 1 М раствора бария хлорида, образуется белый осадок:



• К 1 мл фильтрата добавляют 2 мл кислоты азотной разбавленной и 3-5 капель 2 % раствора серебра (I) нитрата; образуется белый творожистый осадок:



Реакция с железа (III) хлоридом

0,05 г испытуемого образца растворяют в 2 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида. Добавляют 2–3 капли раствора железа (III) хлорида, перемешивают, после возникновения окрашивания добавляют 3 капли кислоты хлористоводородной разведенной. Наблюдают фиолетовое окрашивание.

Реакция «гидроксамовая проба»

0,02 г испытуемого образца растворяют в 10 мл 96 % спирта, при необходимости слегка подогревают. К 0,1 мл полученного раствора прибавляют 2 мл свежеприготовленной смеси из 1 объема раствора 250 г/л гидроксиламина гидрохлорида

и 3 объемов раствора натрия гидроксида разведенного. Прибавляют 2 мл кислоты хлористоводородной разведенной, 1 мл раствора железа (III) хлорида и перемешивают. Появляется фиолетово-красное окрашивание.

Количественное определение

0,2 г испытуемого образца (точная навеска) растворяют в 200,0 мл 96 % этанола, взбалтывают при нагревании в теплой водяной бане и фильтруют. 1,00 мл полученного фильтрата переносят в мерную колбу на 100,0 мл, добавляют 50 мл спирта 96 %, 10 мл 0,1 М раствора кислоты хлористоводородной, доводят объем спиртом 96 % до метки, перемешивают и измеряют оптическую плотность на спектрофотометре при длине волны 257 нм в кювете с толщиной слоя 10,0 мм на фоне раствора сравнения. Одновременно проводят определение оптической плотности РСО умифеновира.

Массу умифеновира (m , г) в образце вычисляют по формуле:

$$m = \frac{D_1 \cdot g \cdot 100 \cdot 100}{D_2 \cdot 5 \cdot 200 \cdot 100} = \frac{D_1 \cdot g}{D_0 \cdot 10},$$

где D_1 – оптическая плотность испытуемого раствора;
 D_0 – оптическая плотность раствора РСО умифеновира;
 g – навеска РСО умифеновира, г.

Занятие № 26

ТЕМА «ПРОТИВОПАРАЗИТАРНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА»

Цель занятия:

- знать общую характеристику, свойства, контроль качества, хранение и применение противопаразитарных ЛС.

Основные вопросы темы:

1. Общая характеристика противопаразитарных лекарственных средств.
2. Противопаразитарные средства: левамизол, пиперазина адипинат, пирантел, альбендазол. Строение, свойства, контроль качества, хранение, применение.

Задачи

1. К 0,4498 г испытуемого образца пирантела прибавили 10 мл ангидрида уксусного и 50 мл кислоты уксусной безводной, нагревали 10 минут при температуре 50°C, перемешивая, затем охладили. Полученный раствор титровали потенциометрически 0,1 М раствором кислоты хлорной ($K = 1,0025$). Параллельно провели контрольный опыт. Рассчитайте содержание пирантела в испытуемом образце, если на титрование в основном опыте израсходовали 7,65 мл, а в контрольном опыте – 0,20 мл титранта.

2. Испытуемый образец пиперазина адипината массой 0,1015 г растворили в 3,5 мл 0,5 М раствора кислоты серной и 10 мл воды, добавили 100 мл раствора тринитрофенола (7 г/л), нагревали на водяной бане в течение 15 минут и оставили стоять на 1 час. Затем профильтровали, остаток промыли тринитрофенолом до отрицательного результата на сульфаты. Затем промыли этанолом и высушили до постоянной массы при 105°C, которая составила 0,2366 г. Рассчитайте содержание пиперазина адипината в образце, если гравиметрический фактор равен 0,4268.

Расчетные формулы

Прямое титрование, если исследуемый образец - навеска лекарственного средства или субстанции:

$$w = \frac{V_T \cdot T \cdot K}{g} \cdot 100,$$

где w – массовая доля вещества в навеске исследуемого образца, %;

V_T – объем раствора титранта, мл;

T – титр по определяемому веществу, г/мл;

K – поправочный коэффициент титранта;

g – масса навески, взятой для анализа, г.

Прямое титрование, если исследуемый образец - раствор лекарственного средства или субстанции:

$$w = \frac{(V_T - V_K) \cdot T \cdot K}{V_{p-pa}} \cdot 100,$$

где w – массовая доля вещества в исследуемом растворе, %;

V_T – объем титранта, израсходованный в основном опыте, мл;

V_K – объем титранта, израсходованный в контрольном опыте, мл;

V_{p-pa} – объем исследуемого раствора, мл;

T – титр по определяемому веществу, г/мл;

K – поправочный коэффициент титранта.

Обратное титрование

$$w = \frac{(V_1 \cdot K_1 - V_2 \cdot K_2) \cdot T}{g} \cdot 100,$$

где w – массовая доля вещества в навеске исследуемого образца, %;

V_1 – объем вспомогательного раствора, мл;

K_1 – поправочный коэффициент вспомогательного раствора;

V_2 – объем титранта, мл;

K_2 – поправочный коэффициент титранта;

T – титр по определяемому веществу, г/мл;

g – масса навески, взятой для анализа, г.

Определение воды по методу Фишера

$$w = \frac{(V_1 - V_2) \cdot T \cdot 100}{g},$$

где w – содержание воды, %;

V_1 – объем реактива Фишера, израсходованный на титрование в основном опыте, мл;

V_2 – объем реактива Фишера, израсходованный на титрование в контрольном опыте, мл;

T – титр реактива Фишера;

g – навеска испытуемого образца.

Титр реактива Фишера вычисляют по формуле:

$$T = \frac{g}{V_1 - V_2},$$

где V_1 – объем реактива Фишера, израсходованный на титрование в основном опыте, мл;
 V_2 – объем реактива Фишера, израсходованный на титрование в контрольном опыте, мл;
 g – навеска воды (0,01 г).

Определение методом гравиметрии

$$w = \frac{g_2 \cdot F \cdot 100}{g_1},$$

где g_1 – масса испытуемого образца, г;
 g_2 – масса гравиметрической формы, г;
 F – фактор пересчета.

$$F = \frac{M_1}{M_2},$$

где M_1 – молярная масса анализируемого вещества;
 M_2 – молярная масса гравиметрической формы анализируемого вещества.

Спектрофотометрическое определение содержания вещества в исследуемой навеске

$$w = \frac{A \cdot V_1 \cdot V_2}{g \cdot E_{1\%} \cdot V_0},$$

где w – массовая доля вещества, %;
 A – оптическая плотность испытуемого раствора;
 V_1, V_2 – объемы, получаемые при разбавлении исходного раствора;
 V_0 – объем исходного раствора, взятый для разбавления;
 g – навеска образца, г;
 $E_{1\%}$ – удельный показатель поглощения.

Спектрофотометрическое определение массы субстанции в таблетке лекарственного средства

$$m = \frac{A \cdot V_1 \cdot V_2 \cdot m_{cp.}}{100 \cdot g \cdot E_{1\%} \cdot V_0},$$

где m – масса субстанции, г;
 A – оптическая плотность испытуемого раствора;
 V_1, V_2 – объемы, получаемые при разбавлении исходного раствора;
 V_0 – объем исходного раствора, взятый для разбавления;
 g – навеска образца, г;
 $m_{cp.}$ – средний вес таблетки, г;
 $E_{1\%}$ – удельный показатель поглощения.

Спектрофотометрическое определение массы субстанции в таблетке лекарственного средства с использованием стандартного образца

$$m = \frac{A_1 \cdot g_2 \cdot m_{cp.}}{A_2 \cdot g_1},$$

где m – масса субстанции, г;

A_1 – оптическая плотность испытуемого раствора;

A_2 – оптическая плотность стандартного раствора;

g_1 – навеска препарата, г;

g_2 – навеска стандартного образца, г;

$m_{cp.}$ – средний вес таблетки, г.

Определение методом поляриметрии

$$[\alpha]_D^{20} = \frac{\alpha \cdot 100}{l \cdot C},$$

где $[\alpha]_D^{20}$ – величина удельного вращения;

α – угол вращения раствора исследуемого вещества, град;

l – длина рабочего слоя кюветы, дм;

C – концентрация раствора исследуемого вещества (г/100 мл).

Приготовление некоторых реактивов для идентификации веществ

Реактив Бертрана

кислота кремневольфрамовая $\text{SiO}_2 \cdot 12\text{WO}_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$

1 г кислоты кремневольфрамовой растворяют в 100 мл воды.

Реактив Вагнера - Бушарда



В 10-15 мл воды растворяют 2 г иодида калия. К этому раствору прибавляют 1 г йода. После растворения йода добавляют воду до 100 мл.

Реактив Ван-Урка

К 35 мл дистиллированной воды приливают при помешивании 65 мл кислоты серной концентрированной и еще в горячий раствор вносят 0,03 мл 10 % раствора железа (III) хлорида. После охлаждения раствора до 50°C добавляют 0,2 г п-диметил-аминобензальдегида.

Реактив Драгендорфа



Готовят 2 раствора. Раствор 1. 0,85 г азотнокислого основного висмута нитрата растворяют в смеси из 40 мл воды и 10 мл кислоты уксусной. Раствор 2. 8 г калия иодида растворяют в 20 мл воды. Смешивают равные объемы растворов 1 и 2. К 10 мл полученной смеси прибавляют 100 мл воды и 20 мл кислоты уксусной.

Реактив Зоннеништейна

кислота фосфоромолибденовая $\text{H}_3\text{PO}_4 \cdot 12\text{MoO}_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$

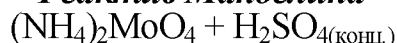
К раствору натрия гидрофосфата прибавляют раствор аммония молибдата в кислоте азотной. Образовавшийся осадок отфильтровывают и растворяют в небольшом объеме раствора натрия карбоната. Раствор выпаривают досуха, сухой остаток прокаливают, а затем охлаждают. К остатку прибавляют десятикратное количество воды и кислоту азотную до растворения осадка.

Реактив Майера



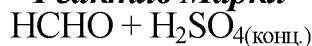
1,358 г сулемы HgCl_2 растворяют в 60 мл воды, приливают раствор 5 г калия иодида в 10 мл воды и разбавляют водой до 100 мл.

Реактив Манделина



Свежеприготовленный раствор 10 мг аммония ванадата в 2 мл кислоты серной концентрированной.

Реактив Марки



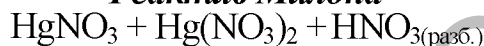
К 1 мл кислоты серной концентрированной прибавляют каплю формалина и охлаждают. Этот реактив используют свежеприготовленным.

Реактив Марме



В горячем растворе, содержащем 10 г калия иодида в 30 мл воды, растворяют 5 г кадмия иодида. Полученный раствор смешивают с равным объемом насыщенного раствора калия иодида.

Реактив Милона



10 г ртути (I) нитрата растворяют в 8,5 мл кислоты азотной концентрированной. Полученный раствор разбавляют двойным объемом воды.

Реактив Нesslera



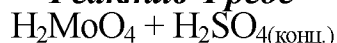
В 50 мл воды растворяют 50 г калия иодида. К этому раствору при постоянном перемешивании прибавляют насыщенный раствор ртути (II) хлорида (6 г ртути (II) хлорида в 100 мл воды) до появления устойчивого осадка ртути (II) иодида. Затем прибавляют 200 мл 6 н. раствора калия гидроксида и воду до 500 мл. Реактив сохраняют в темном месте.

Реактив Фелинга



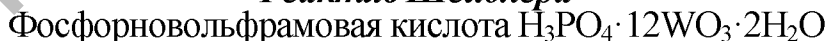
173 г сегнетовой соли (тарtrate калия-натрия) и 50 г натрия гидроксида растворяют в 400 мл воды и после охлаждения разбавляют водой до 500 мл.

Реактив Фреде



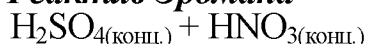
К растертому в порошок аммония молибдату прибавляют кислоту серную концентрированную. Смесь интенсивно взбалтывают. Полученный насыщенный раствор кислоты молибденовой в кислоте серной концентрированной сливают с осадка.

Реактив Шейблера



К 20 мл 25 % раствора натрия вольфрамата прибавляют 10 мл 25 %-го раствора кислоты фосфорной и хорошо перемешивают.

Реактив Эрдмана



К 20 мл кислоты серной концентрированной добавляют 10 капель 15 % раствора кислоты азотной и взбалтывают.

ЛИТЕРАТУРА

1. Беликов, В. Г. Фармацевтическая химия : учебное пособие для студентов, обучающихся по специальности «Фармация» / В. Г. Беликов. – 4-е изд., перераб. и доп. – Москва : МЕДпресс-информ, 2007. – 621 с.
2. Глущенко, Н. Н. Фармацевтическая химия : учебник для студентов профессиональных учебных заведений / Н. Н. Глущенко, Т. В. Плетенева, В. А. Попков ; ред. Т. В. Плетенева. – Москва : Академия, 2004. – 384 с.
3. Государственная фармакопея Республики Беларусь : в 3 т. Т. 1. Общие методы контроля качества лекарственных средств / Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении ; ред. Г. В. Годовальников. – Минск : МГПТК полиграфии, 2006. – 656 с.
4. Государственная фармакопея Республики Беларусь : в 3 т. Т. 2. Контроль качества вспомогательных веществ и лекарственного растительного сырья / Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении ; ред. А. А. Шеряков. – Молодечно : Победа, 2008. – 472 с.
5. Государственная фармакопея Республики Беларусь : в 3 т. Т. 3. Контроль качества фармацевтических субстанций / Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении ; ред. А. А. Шеряков. – Молодечно : Победа, 2009. – 727 с.
6. Государственная фармакопея Республики Беларусь (ГФ РБ II) : разработана на основе Европейской Фармакопеи : в 2 т. Т. 1. Общие методы контроля качества лекарственных средств / Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении ; ред. А. А. Шеряков. – Молодечно : Победа, 2012. – 1220 с.
7. Государственная фармакопея Республики Беларусь (ГФ РБ II) : разработана на основе Европейской Фармакопеи : в 2 т. Т. 2. Контроль качества субстанций для фармацевтического использования и лекарственного растительного сырья / Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении ; ред. С. И. Марченко. – Молодечно : Победа, 2016. – 1368 с.
8. Жерносек, А. К. Фармацевтическая химия : практическое руководство : учебно-методическое пособие Ч. 1 / А. К. Жерносек. - Витебск : ВГМУ. - 2010. - 198 с.
9. Практикум по фармацевтической химии (вещества с гетероциклической структурой) : методическое пособие / Д. В. Крыльский [и др.]. – Воронеж : Издательско-полиграфический центр Воронежского государственного университета, 2006. – 71 с.
10. Основы аналитической химии : учебник для вузов : в 2 кн. Кн. 1. Общие вопросы. Методы разделения / Ю. А. Золотов [и др.] ; ред. Ю. А. Золотов. - Москва : Высшая школа. - 2002. - 351 с.
11. Основы аналитической химии : учебник для вузов : в 2 кн. Кн. 2. Методы химического анализа / Ю. А. Золотов [и др.] ; ред. Ю. А. Золотов. - Москва : Высшая школа. - 2002. - 494 с.
12. Руководство к проведению лабораторных работ по фармацевтической химии : учебно-методическое пособие / С. А. Боева, Е. Ф.Сафонова. – Воронеж : ВГУ, 2010. – 193 с.
13. Родионова, Р. А. Фармацевтическая химия (неорганические, алифатические и ароматические соединения) : курс лекций / Р. А. Родионова, В. Г. Якутович, В. А. Куликов. - Витебск : ВГМУ. - 2003. - 387 с.
14. Саушкина, А. С. Сборник задач по фармацевтической химии : учебное пособие для вузов / А. С. Саушкина. – Пятигорск, 2003. – 268 с.
15. Солдатенков, А. Т. Основы органической химии лекарственных веществ / А. Т. Солдатенков, Н. М. Колядина, И. В. Шендрик. – Москва : Химия, 2001. – 188 с.

16. Фармацевтическая химия : учебное пособие для студентов медицинских вузов по специальности «Фармация» / Э. Н. Аксенова [и др.] ; ред. А. П. Арзамасцев. – 3-е изд., испр. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 640 с.
17. Фармацевтическая химия : учебник для студентов высшего профессионального образования, обучающихся по специальности «Фармация» по дисциплине «Фармацевтическая химия» / ред. Г. В. Раменская. – Москва : БИНОМ. Лаборатория знаний, 2015. – 467 с.
18. Харкевич, Д. А. Фармакология : учебник для студентов медицинских вузов / Д. А. Харкевич. – 9-е изд. – Москва : ГЭОТАР-МЕД, 2006. – 736 с.
19. Температура сушки сырья, содержащего сердечные гликозиды [Электронный ресурс]. – Режим доступа : <http://lektsii.com/7-1587.html>. – Дата доступа : 02.09.2016.
20. Практикум по фармацевтической химии [Электронный ресурс] : методическое пособие по специальности «Фармация» / сост. А. И. Сливкин, Т. А. Брежнева, Е. Ф. Сафонова. – Воронеж : Воронежский государственный университет, 2006. – 129 с. – Режим доступа : <http://www.pharm.vsu.ru/sources/practicumphch.pdf>. – Дата доступа : 02.09.2016.

Учебное издание

Постраш Ирина Юрьевна,
Соболева Юлия Геннадьевна

**ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ
ВАЖНЕЙШИХ ГРУПП ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ**

Учебно-методическое пособие

Ответственный за выпуск В. П. Баран
Технический редактор Е. А. Алисейко
Компьютерный набор И. Ю. Постраш
Компьютерная верстка Е. А. Алисейко
Корректоры Т. А. Драбо
Е. В. Морозова

Подписано в печать 27.06.2017. Формат 60×84 1/16.

Бумага офсетная. Печать ризографическая.

Усл. п. л. 4,25. Уч.-изд. л. 3,90. Тираж 100 экз. Заказ № 1704.

Издатель и полиграфическое исполнение:

учреждение образования «Витебская ордена «Знак Почета»
государственная академия ветеринарной медицины».

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/ 362 от 13.06.2014.

ЛП №: 02330/470 от 01.10.2014 г.

Ул. 1-я Доватора, 7/11, 210026, г. Витебск.

Тел.: (0212) 51-75-71.

E-mail: rio_vsavm@tut.by

<http://www.vsavm.by>

ISBN 978-985-591-007-8



9 789855 910078