

Министерство здравоохранения Республики Беларусь  
УО «Витебский государственный медицинский университет»

**А.К. Жерносек**

# **ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ**

**ПРАКТИЧЕСКОЕ РУКОВОДСТВО  
ЧАСТЬ II**



Витебск, 2010

УДК 615.1:54 (076)

ББК 35.66я7

Ж 60

**Рецензенты:**

зав. кафедрой токсикологической и аналитической химии УО «Витебский государственный медицинский университет»

профессор, доктор фармацевтических наук А.И. Жебентяев;

зав. кафедрой фармацевтической технологии с курсом ФПК и ПК УО «Витебский государственный медицинский университет»

доцент, доктор фармацевтических наук О.М. Хишова.

**Пр. 2010 г**

**Жерносек А.К.**

**Ж 60 Фармацевтическая химия. Практическое руководство. Часть II.**

**Учебно-методическое пособие / А.К. Жерносек. – Витебск:**

**ВГМУ, 2010. – 167 с.**

**ISBN 978-985-466-258-9**

305 518

Вторая часть практического руководства содержит вопросы для подготовки, тестовые задания, расчётные задачи и лабораторные работы для практических занятий по фармацевтической химии для студентов IV курса дневного (V курса заочного) отделений.

Предназначено для студентов высших учебных заведений, обучающихся по специальности «фармация».

Утверждено и рекомендовано к изданию Центральным учебно-методическим Советом УО «Витебский государственный медицинский университет» 17 декабря 2007 года (протокол № 9)

УДК 615.1:54 (076)

ББК 35.66я7

© Жерносек А.К., 2010

© УО «Витебский государственный медицинский университет», 2010

**ISBN 978-985-466-258-9**

# ОГЛАВЛЕНИЕ

|                                                                                             |           |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>ПРЕДИСЛОВИЕ .....</b>                                                                    | <b>6</b>  |
| <b>Занятие 1. Производные фурана и тиафена .....</b>                                        | <b>7</b>  |
| <b>Занятие 2. Производные бензопирана .....</b>                                             | <b>12</b> |
| <b>Занятие 3. Производные пиррола и пирролизидина .....</b>                                 | <b>17</b> |
| <b>Занятие 4. Производные индола .....</b>                                                  | <b>22</b> |
| <b>Занятие 5. Эргоалкалоиды и их производные .....</b>                                      | <b>25</b> |
| <b>Занятие 6. Производные пиразола .....</b>                                                | <b>29</b> |
| <b>Занятие 7. Производные имидазола (часть 1) .....</b>                                     | <b>34</b> |
| <b>Занятие 8. Производные имидазола (часть 2) .....</b>                                     | <b>39</b> |
| <b>Занятие 9. Производные 1,2,4-триазола, пиперидина и пиперазина ..</b>                    | <b>44</b> |
| <b>Занятие 10. Производные 1,4-дигидропиридина и пиридинметанола</b>                        | <b>47</b> |
| <b>Занятие 11. Производные пиридин-3-карбоновой и<br/>пиридин-4-карбоновой кислот .....</b> | <b>52</b> |
| <b>Занятие 12. Производные тропана .....</b>                                                | <b>58</b> |
| <b>Занятие 13. Коллоквиум № 1 .....</b>                                                     | <b>63</b> |
| <b>Занятие 14. Производные хинолина .....</b>                                               | <b>66</b> |
| <b>Занятие 15. Фторхинолоны. Производные хиноклидина .....</b>                              | <b>71</b> |
| <b>Занятие 16. Производные изохинолина .....</b>                                            | <b>76</b> |
| <b>Занятие 17. Производные пиримидин-2,4-диона и<br/>4-аминопиримидин-2-она .....</b>       | <b>82</b> |

|                                                                                                                                                                        |            |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <b>Занятие 18. Производные пиримидин-4,6-диона и пиримидин-2,4,6-триона .....</b>                                                                                      | <b>86</b>  |
| <b>Занятие 19. Производные гидантоина, пиримидинотиазола, хиназолина и 1,2-бензотиазина .....</b>                                                                      | <b>91</b>  |
| <b>Занятие 20. Производные пурина (часть 1) .....</b>                                                                                                                  | <b>96</b>  |
| <b>Занятие 21. Производные пурина (часть 2) .....</b>                                                                                                                  | <b>102</b> |
| <b>Занятие 22. Производные птеридина и изоаллоксазина .....</b>                                                                                                        | <b>107</b> |
| <b>Занятие 23. Производные фенотиазина .....</b>                                                                                                                       | <b>112</b> |
| <b>Занятие 24. Производные семичленных гетероциклов .....</b>                                                                                                          | <b>118</b> |
| <b>Занятие 25. Коллоквиум № 2 .....</b>                                                                                                                                | <b>123</b> |
| <b>Занятие 26. Юридические и теоретические основы<br/>внутриаптечного контроля качества лекарственных средств.<br/>Внутриаптечный контроль качества порошков .....</b> | <b>126</b> |
| <b>Занятие 27. Внутриаптечный контроль качества растворов .....</b>                                                                                                    | <b>134</b> |
| <b>Занятие 28. Внутриаптечный контроль качества растворов для<br/>инъекций и глазных капель .....</b>                                                                  | <b>140</b> |
| <b>Занятие 29. Внутриаптечный контроль качества мазей и<br/>суппозиторий .....</b>                                                                                     | <b>144</b> |
| <b>Занятие 30. Коллоквиум № 3 .....</b>                                                                                                                                | <b>148</b> |
| <b>Занятие 31. Определение лекарственных средств в биологических<br/>жидкостях. Стабильность и сроки годности лекарственных<br/>средств .....</b>                      | <b>150</b> |
| <b>Занятие 32. Экзамен по практическим навыкам .....</b>                                                                                                               | <b>154</b> |
| <b>ЛИТЕРАТУРА .....</b>                                                                                                                                                | <b>156</b> |

|                                                                                                         |            |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <b>ОТВЕТЫ .....</b>                                                                                     | <b>157</b> |
| <b>ПРИЛОЖЕНИЕ 1. Задания к лабораторным занятиям для<br/>студентов V курса заочного отделения .....</b> | <b>161</b> |
| <b>ПРИЛОЖЕНИЕ 2. Вопросы к экзамену .....</b>                                                           | <b>162</b> |

# **ПРЕДИСЛОВИЕ**

Вторая часть практического руководства по фармацевтической химии содержит материал, изучаемый студентами IV курса дневного и V курса заочного отделений фармацевтического факультета: лекарственные средства гетероциклической природы, внутриаптечный контроль качества лекарственных средств, а также основы биофармацевтической химии и вопросы, связанные со стабильностью и сроками годности лекарственных средств.

## ПРОИЗВОДНЫЕ ФУРАНА И ТИОФЕНА

### Цель:

- знать способы получения, свойства, контроль качества, хранение и медицинское применение производных фурана (нитрофурал, нитрофурантонин, фуразидин, фуразолидон, амиодарон, гризеофульвин) и тиюфена (тиклопидин);
- уметь проводить контроль качества производных фурана и тиюфена (на примере субстанции нитрофурала).



### Вопросы для подготовки к занятию

1. Гетероциклические соединения как лекарственные средства. Общая характеристика. Классификация. Номенклатура.
2. Общая характеристика химического строения и фармакологической активности, связь структуры и действия лекарственных средств, относящихся к производным фурана и тиюфена.
3. Производные 5-нитрофурана: нитрофурал, нитрофурантонин, фуразидин, фуразолидон.
4. Производные бензофурана: амиодарон, гризеофульвин.
5. Производные тиюфена: тиклопидин.



### Тестовые вопросы

Среди ответов к каждому вопросу есть только один правильный. Выберите его.

- 1) Два кислородсодержащих гетероцикла содержатся в молекуле:
  1. фурацилина;
  2. фурадонина;
  3. фуразолидона;
  4. фурагина.
- 2) Исходным веществом для синтеза производных 5-нитрофурана является:
  1. фуран;
  2. 5-нитрофуран;
  3. тетрагидрофуран;
  4. фурфурол.

3) Нитрофурал, нитрофурантоин и фуразолидон лучше всего растворимы в:

1. воде;
2. спирте этиловом;
3. диэтиловом эфире;
4. диметилформамиде.

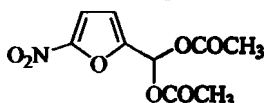
4) Укажите число максимумов в спектрах поглощения производных 5-нитрофурана в диапазоне 220–400 нм:

1. ни одного;
2. один;
3. два;
4. три.

5) Укажите все верные утверждения: а) нитрофурал проявляет выраженные основные свойства; б) в молекуле нитрофурантоина имеется N-H-кислотный центр; в) при добавлении щелочи окраска раствора фуразолидона в диметилформамиде исчезает; г) в реакции с иодом нитрофурал является восстановителем.

1. б, в;
2. а, г;
3. а, б;
4. б, в, г.

6) Вещество, формула которого приведена ниже, является:



1. фармакологически активным метаболитом нитрофурала;
2. возможной примесью в образце нитрофурала;
3. продуктом реакции нитрофурала с диметилформамидом;
4. одним из продуктов фотохимического разрушения нитрофурала

7) Основным методом количественного определения производных 5-нитрофурана в современной НД является:

1. спектрофотометрия;
2. ВЭЖХ;
3. ГЖХ;
4. нодометрическое титрование.

8) Получают путём биосинтеза:

1. нитрофура́л;
2. амиодарон;
3. гризеофульвин;
4. тиклопидин.

9) В субстанции амиодарона гидрохлорида обнаруживают примесь:

1. хлоридов;
2. бромидов;
3. иодидов;
4. фторидов.

10) Укажите лекарственное средство, обладающее оптической активностью:

1. амиодарон;
2. гризеофульвин;
3. нитрофура́л;
4. тиклопидин.

11) В молекуле тиклопидина отсутствуют атомы:

1. азота;
2. хлора;
3. серы;
4. кислорода.

12) Тиклопидин используется в качестве:

1. антиагреганта;
2. антиаритмического средства;
3. противовоспалительного средства;
4. нейролептика.

#### Задачи для самостоятельного решения

1. В колбу с притёртой пробкой поместили 2,00 мл 0,005 М раствора иода и раствор натрия гидроксида до обесцвечивания. К полученной смеси прибавили 2,00 мл раствора фурацилина. Колбу закрыли пробкой, содержимое колбы перемешали и оставили в тёмном месте на 2 минуты. Затем к содержимому колбы прибавили 2 мл кислоты серной разведенной. Для титрования выделившегося иода потребовалось 1,30 мл 0,0100 М  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (в контрольном опыте – 2,10 мл). Рассчитайте массу фурацилина ( $M = 198,14$  г/моль) в 100 мл испытуемого раствора.

2. Навеску фуразолидона массой 80,0 мг растворили в 150 мл диметилформамида и раствор разбавили водой до 500,0 мл. Затем 5,00 мл раствора перенесли в мерную колбу вместимостью 100,0 мл и довели водой до метки. Оптическая плотность конечного раствора при 367 нм (кювета толщиной 1,00 см) оказалась равной 0,590. Рассчитайте массовую долю фуразолидона в образце, если его удельный показатель поглощения в условиях измерения оптической плотности равен 750.

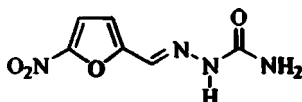
3. Навеску субстанции тиклопидина гидрохлорида ( $M = 300,2$  г/моль) массой 150,0 мг растворили в 15 мл безводной уксусной кислоты. К раствору прибавили 35 мл уксусного ангидрида. Какой объем 0,1 М  $\text{HClO}_4$  ( $k = 1,0500$ ) будет израсходован для титрования полученной смеси? Массовую долю тиклопидина гидрохлорида в испытуемой субстанции считать равной 99,0%.



### Лабораторная работа

## Контроль качества субстанции нитрофураля (фурацилина)

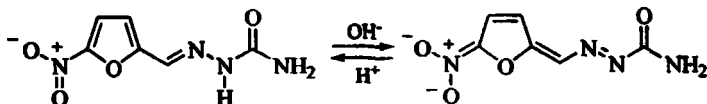
Нитрофурал (Nitrofurural)  
Фурацилин (Furacilinum)

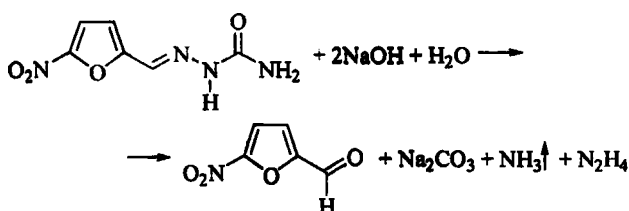


2-[(5-нитро-2-фурил)метилен]гидразинкарбоксамид  
5-нитрофурурола семикарбазон

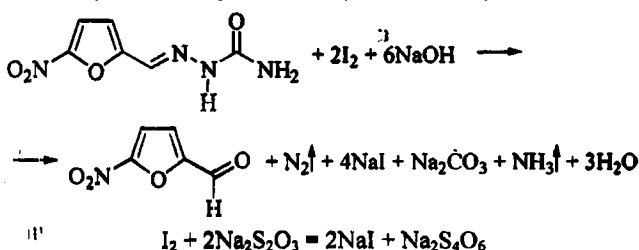
**Описание.** Желтый или зеленовато-желтый мелкокристаллический порошок без запаха, горького вкуса. Очень мало растворим в воде, мало растворим в 95% спирте, практически нерастворим в эфире, растворим в щелочах.

**Идентификация.** 0,01 г испытуемого образца растворяют в смеси 5 мл воды и 5 мл раствора натрия гидроксида; появляется оранжево-красное окрашивание. При нагревании полученного раствора выделяется аммиак, обнаруживаемый по запаху или по посинению влажной красной лакмусовой бумаги, внесенной в пары кипящей жидкости.





**Количественное определение.** Около 0,1 г испытуемого образца (точная навеска) помещают в мерную колбу вместимостью 500,0 мл, прибавляют 4 г натрия хлорида, 300 мл воды и растворяют при нагревании до 70–80° на водяной бане. Охлажденный раствор доводят водой до метки и перемешивают. К 5,00 мл 0,005 М раствора иода (0,01 М 1/2 I<sub>2</sub>), помещенным в колбу вместимостью 50,0 мл, прибавляют 0,1 мл раствора натрия гидроксида и 5 мл испытуемого раствора. Через 1–2 минуты к раствору прибавляют 2 мл кислоты серной разведенной и выделившийся иод титруют из микробюретки 0,01 М раствором натрия тиосульфата (индикатор – крахмал). Параллельно проводят контрольный опыт.



Массовую долю ( $\omega$ , %) нитрофурала рассчитывают по формуле:

$$\omega = \frac{(V_{\text{контр}} - V_{\text{T}}) \cdot T \cdot V_{\text{к}} \cdot 100}{V_{\text{n}} \cdot g},$$

где  $V_{\text{T}}$  и  $V_{\text{контр}}$  – объемы 0,01 М Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, израсходованные, соответственно, при титровании исследуемой пробы и в контрольном опыте, мл;  $g$  – масса навески, взятой для анализа, г;  $V_{\text{k}}$  = 500,0 мл;  $V_{\text{n}}$  = 5,00 мл.

1 мл 0,005 М раствора иода соответствует 0,0004954 г C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>, которого в испытуемом образце должно быть не менее 97,5%.



## Литература

[1] С. 434–443, 460–461; [5] С. 331–337.

## ПРОИЗВОДНЫЕ БЕНЗОПИРАНА

### Цель:

■ знать способы получения, свойства, контроль качества, хранение и медицинское применение производных кумарина (этилбискумацетат, фепромарон, аценокумарол), индана (фениндион), хромана (токоферол ацетат), бензо-гамма-пирона (натрия кромогликат) и фенилхромана (рутозид, кверцетин, дигидрокверцетин);

■ уметь проводить контроль качества производных бензопирана (на примере лекарственного средства, содержащего рутин).



### Вопросы для подготовки к занятию

1. Общая характеристика химического строения и фармакологической активности, связь структуры и действия лекарственных средств, относящихся к производным кумарина и индана.

2. Кумарины и их производные: этилбискумацетат, фепромарон, аценокумарол.

3. Производные индана: фениндион.

4. Общая характеристика химического строения и фармакологической активности, связь структуры и действия лекарственных средств, относящихся к производным хромана, фенилхромана и бензо-гамма-пирона

5. Хромановые соединения: токоферолы (витамины группы E) как лекарственные средства; токоферол ацетат.

6. Производные бензо-гамма-пирона: натрия кромогликат.

7. Фенилхромановые соединения: флавоноиды (витамины группы P): рутозид, кверцетин, дигидрокверцетин.



### Тестовые вопросы

Среди ответов к каждому вопросу есть только один правильный. Выберите его.

1) Кумарины и производные 1,3-индандиона являются конкурентными антагонистами витамина:

1. D;
2. E;
3. K;
4. A.

2) Соединение, которое обладает антикоагулянтными свойствами, но высокотоксично, это:

1. кумарин;
2. 4-гидроксикумарин;
3. 3-гидроксикумарин;
4. дикумарин.

3) Укажите лекарственные средства, в молекулах которых содержится нитрогруппа: а) фуразидин; б) синкумар; в) пеллентан; г) интал.

1. а, б;
2. а, б, в;
3. б, в, г;
4. б, г.

4) Этилбискумацетат получают в результате реакции 4-гидроксикумарина с:

1. этилацетатом;
2. этанолом;
3. этиловым эфиром глиоксальной кислоты;
4. диэтиловым эфиром.

5) Реакцию азосочетания при идентификации производных 4-гидроксикумарина, выполняют после предварительного нагревания данных веществ на водяной бане с 0,1 М раствором:

1. кислоты серной;
2. натрия сульфита;
3. калия перманганата;
4. натрия гидроксида.

6) Принятый в НД способ количественного определения фениндиона в субстанции основан на его свойствах:

1. кислотных;
2. основных;
3. окислительных;
4. восстановительных.

7) При добавлении к метанольному раствору хромогликата натрия метанольного раствора 4-аминоантипирина и кислоты хлороводородной появляется:

1. интенсивное жёлтое окрашивание;
2. ярко-красное окрашивание;
3. осадок фиолетового цвета;

4. синее окрашивание, переходящее в фиолетовое.

8) Токоферола ацетат — это:

1. белое легко растворимое в воде кристаллическое вещество;
2. умеренно растворимая в воде жёлтая аморфная масса;
3. неограниченно смешивающаяся с водой бесцветная жидкость;
4. слегка зеленовато-жёлтая вязкая маслянистая жидкость, которая практически не смешивается с водой.

9) Укажите число центров хиральности в молекуле  $\alpha$ -токоферола ацетата:

1. два;
2. три;
3. пять;
4. пяти.

10) При взаимодействии с церия (IV) сульфатом в присутствии кислоты серной молекула токоферола ацетата:

1. отдаёт два электрона;
2. отдаёт четыре электрона;
3. отдаёт один электрон;
4. получает два электрона.

11) Рутозид — это гликозид, углеводная часть которого состоит из остатков:

1. D-глюкозы и D-галактозы;
2. D-глюкозы и D-фруктозы;
3. D-глюкозы и L-рамнозы;
4. L-сорбозы и L-рамнозы.

12) Реактивы, используемые для проведения цианиновой реакции, это:

1. порошок магния и кислота хлороводородная концентрированная;
2. водорода пероксид и кислота серная;
3. кислота азотная концентрированная и раствор калия гидроксида;
4. бромная вода и аммиак.

### Задачи для самостоятельного решения

1. Навеску порошка растёртых таблеток аценокумарола растворили в 30 мл метанола. После перемешивания в течение 30 минут раствор

профильтровали через стеклянный фильтр. Остаток на фильтре промыли тремя порциями метанола по 15 мл. Фильтрат и промывную жидкость объединили и добавили к ним 10 мл 1 М НСl и метанол до объема 100,0 мл. Оптическая плотность полученного раствора при 306 нм и толщине поглощающего слоя 1 см оказалась равной 0,521. Рассчитайте массу (мг) аценокумарола в навеске, если его удельный показатель поглощения в условиях измерения оптической плотности равен 521.

2. Навеску натрия кромогликата ( $M = 512,3$  г/моль) массой 0,2000 г растворили при нагревании в смеси 5 мл пропанола-2 и 25 мл этиленгликоля. После охлаждения к раствору прибавили 30 мл диоксана. Какой объем 0,1000 М НСlO<sub>4</sub> будет израсходован для титрования полученного раствора (при потенциометрическом обнаружении КТГ)? Массовую долю натрия кромогликата в субстанции считать равной 100%.

3. Навеску рутозида массой 0,2025 г растворили в 20 мл диметилформамида. Для титрования полученного раствора было израсходовано 6,70 мл 0,1 М раствора тетрабутиламмония гидроксида ( $k = 0,9798$ ). Рассчитайте массовую долю рутозида ( $M = 601,6$  г/моль) в образце.



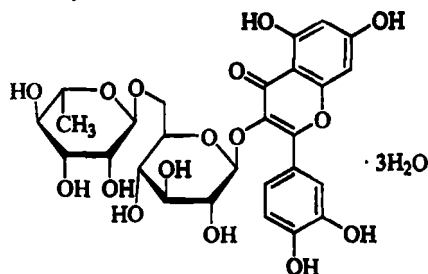
## Лабораторная работа

**Контроль качества лекарственного средства, содержащего рутин**

Рутин 0,02 г;  
сахара (или глюкозы) 0,2 г.

**Рутозид (Rutoside)**

**Рутин (Rutinum)**



3-[[6-O-(6-дезоксид-α-L-маннопиранозил)-β-D-глюкопиранозил]окси]-2-(3,4-дигидроксифенил)-5,7-дигидрокси-4H-1-бензопиран-4-он

**Идентификация.** К 0,005 г испытуемого образца прибавляют по 1–2 капли воды и раствора железа (III) хлорида. Постепенно появляется темно-зелёное окрашивание.

К 0,01 г испытуемого образца прибавляют 2–3 капли раствора натрия гидроксида. Появляется устойчивое жёлто-оранжевое окрашивание.

**Количественное определение.** Около 0,02 г испытуемого образца (точная навеска) растворяют при нагревании на водяной бане в 15 мл 96% спирта этилового в мерной колбе вместимостью 25,0 мл. После охлаждения объём раствора доводят 96% спиртом этиловым до метки (раствор А).

К 1,40 мл раствора А прибавляют 0,5 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида, доводят 96% спиртом этиловым до объёма 25,0 мл и измеряют оптическую плотность ( $A_1$ ) окрашенного раствора при длине волны 415 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм. Раствор сравнения – 96% спирт этиловый.

Параллельно измеряют оптическую плотность ( $A_2$ ) раствора, полученного при использовании 0,5 мл 0,02% стандартного раствора рутина (0,0001 г).

Для получения 0,02% стандартного раствора точную навеску рутина (0,0100 г) растворяют в 15 мл 96% этанола в мерной колбе вместимостью 50,0 мл при нагревании на водяной бане. После охлаждения объём раствора доводят 96% этанолом до метки. Раствор устойчив в течение 1 месяца при хранении в защищённом от света месте.

Массу рутина ( $m$ , г), считая на среднюю массу одного порошка, вычисляют по формуле:

$$m = \frac{A_1 \cdot 0,0001 \cdot 25,0 \cdot m_{\text{сп}}}{A_2 \cdot 1,40 \cdot g},$$

где  $m_{\text{сп}}$  – средняя масса порошка, г;  $g$  – масса навески порошка, взятая для анализа, г.

Допустимое отклонение в массе рутина в порошке составляет  $\pm 20\%$ .



## Литература

[1] С. 443–460; [3] С. 4–12, 17–29; [5] С. 337–347; [7].

# ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРРОЛА И ПИРРОЛИЗИДИНА

## Цель:

■ знать способы получения, свойства, контроль качества, хранение и медицинское применение витаминов группы В<sub>12</sub> (цианокобаламин, гидроксокобаламин, кобамамид), производных тетрагидропиррола (линкомицин, клиндамицин) и пирролизидина (платифиллина гидротартрат);

■ уметь проводить контроль качества производных пиррола и пирролизидина (на примере раствора цианокобаламина для инъекций).



## Вопросы для подготовки к занятию

1. Общая характеристика химического строения и фармакологической активности, связь структуры и действия лекарственных средств, относящихся к производным пиррола.

2. Витамины группы В<sub>12</sub>: цианокобаламин, гидроксокобаламин, кобамамид.

3. Производные тетрагидропиррола. Линкомицины: линкомицина гидрохлорид, клиндамицин (гидрохлорид и фосфат).

4. Производные пирролизидина: платифиллина гидротартрат.



## 1 Тестовые вопросы

Среди ответов к каждому вопросу есть только один правильный. Выберите его.

1) Укажите число амидных групп в молекуле цианокобаламина:

1. одна;
2. три;
3. пять;
4. семь.

2) В настоящее время цианокобаламин получают путём:

1. полного химического синтеза;
2. выделения из печени животных;
3. выделения из растительного лекарственного сырья;
4. микробиологического синтеза.

Медицинский институт  
БИБЛ 17 ТЭКА

815508

3) Укажите верные утверждения, относящиеся к цианокобаламину и гидроксокобаламину: а) легко растворимы в спирте; б) гигроскопичны; в) содержат в молекуле  $\text{Co(III)}$ ; г) неустойчивы при pH 4,0–6,0.

1. а, б;
2. б, в;
3. а, б, в;
4. б, в, г.

4) Как идентификацию, так и количественное определение цианокобаламина в растворах согласно НД проводят методом:

1. ВЭЖХ;
2. ГЖХ;
3. неводного титрования;
4. спектрофотометрии.

5) Клиндамицин отличается от линкомицина:

1. большим числом двойных связей;
2. наличием атома хлора вместо одной из гидроксильных групп;
3. меньшим числом атомов углерода;
4. отсутствием углеводных остатков.

6) Для внутривенного введения используют:

1. клиндамицина фосфат;
2. клиндамицина стеарат;
3. клиндамицина гидрохлорид;
4. основание клиндамицина.

7) Реакция идентификации линкомицина и клиндамицина с помощью натрия нитропруссиды обусловлена наличием в молекулах данных антибиотиков:

1. гликозидной связи;
2. метилтиогруппы;
3. остатка тетрагидропиррола;
4. амидной группы.

8) При количественном определении клиндамицина гидрохлорида в субстанции методом ВЭЖХ проводят спектрофотометрическое детектирование при длине волны (нм):

1. 210;
2. 265;
3. 320;
4. 360.

9) Укажите тривиальное название 1-метилпирролизидина:

1. кислота сенециониновая;
2. гелиотрин;
3. гелиотридан;
4. гелиотропин.

10) **Неверным** является то, что платифиллина гидротартрат:

1. очень легко растворим в спирте;
2. является левовращающим (в водном растворе);
3. хранится по списку А;
4. плавится при температуре 190–195 °С с разложением.

11) Присутствие гидротартрат-иона в платифиллина гидротартрате можно доказать с помощью:

1. кислоты серной концентрированной и  $\beta$ -нафтола;
2. гидроксилamina и железа (III) хлорида;
3. реактива Драгендорфа;
4. кислоты пикриновой.

12) Платифиллина гидротартрат является:

1. М-холиномиметиком;
2. М-холиноблокатором;
3.  $\beta$ -адреноблокатором;
4.  $\alpha$ -адреномиметиком.

#### Задачи для самостоятельного решения

1. Навеску гидроксокобаламина ацетата массой 25,0 мг растворили в растворе, содержащем 0,8% кислоты уксусной и 10,9 г/л натрия ацетата. Раствор довели этим же растворителем до 1000 мл. Оптическая плотность раствора при 351 нм и толщине поглощающего слоя 1,00 см оказалась равной 0,460. Рассчитайте массовую долю гидроксокобаламина ацетата в образце, если удельный показатель поглощения данного вещества в условиях измерения оптической плотности равен 187.

2. Навеску платифиллина гидротартрата массой 0,4025 г растворили в 25 мл уксусной кислоты безводной. Для титрования полученного раствора было израсходовано 8,40 мл 0,1000 М  $\text{HClO}_4$  (в контрольном опыте – 0,20 мл). Рассчитайте массовую долю платифиллина гидротартрата ( $M = 487,5$  г/моль) в образце.

3. Платифиллина гидротартрат определяли в таблетках экстракционно-фотометрическим методом по реакции с метиловым оранжевым. Определите массу платифиллина гидротартрата, считая на среднюю массу одной таблетки, если масса 20 испытуемых таблеток равна 2,0205 г, а отношение измеренных в одинаковых условиях оптических плотностей окрашенного хлороформного экстракта, полученного при анализе порошка растёртых таблеток массой 0,1000 г, и экстракта, полученного при анализе 2,50 мл стандартного раствора платифиллина гидротартрата (2,00 мг/мл), составляет 1,05.

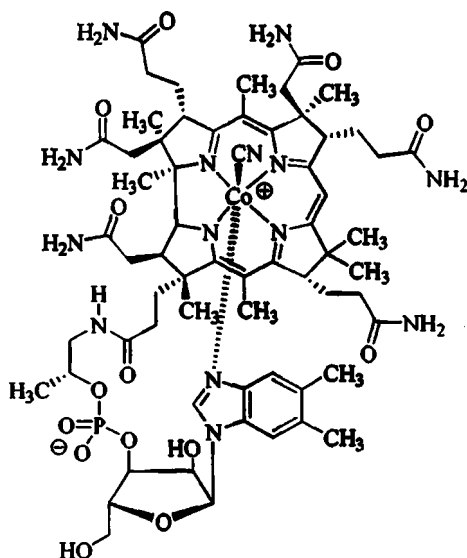


### Лабораторная работа

### Контроль качества раствора цианкобаламина для инъекций

Цианкобаламина 30, 100, 200 или 500 мг  
 Раствора натрия хлорида изотонического 0,9% до 1 л

#### Суаносcobalamin



$\alpha$ -(5,6-диметилбензимидазол-1) кобамид цианида

**Описание.** Прозрачная жидкость от слабо розового до ярко-красного цвета.

**Идентификация.** 0,002% раствор цианокобаламина имеет максимумы поглощения при  $278 \pm 1$  нм;  $361 \pm 1$  нм и  $548 \pm 2$  нм (рис). Отношение оптических плотностей при 361 и 548 нм должно быть от 3,0 до 3,4; отношение оптических плотностей при 361 и 278 нм — от 1,7 до 1,88.

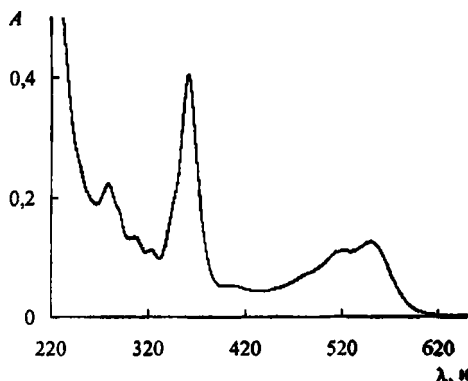


Рис. Спектр поглощения 0,002% раствора цианокобаламина

**Количественное определение.** Испытуемый образец разводят водой до содержания цианокобаламина около 0,02 мг/мл. Измеряют оптическую плотность полученного раствора на спектрофотометре при длине волны 361 нм в кювете с толщиной слоя 1 см. В качестве контрольного раствора применяют воду. Массу цианокобаламина ( $m$ , мг) в 1 мл испытуемого образца вычисляют по формуле:

$$m = \frac{A \cdot 10 \cdot V_1}{207 \cdot V},$$

где  $A$  — оптическая плотность испытуемого раствора; 207 — удельный показатель поглощения цианокобаламина безводного при длине волны 361 нм;  $V$  — объем испытуемого образца, взятый для разведения, мл;  $V_1$  — конечный объем раствора, мл.

Содержание  $C_{63}H_{88}CoN_{14}O_{14}P$  в 1 мл раствора должно быть 0,027–0,033 мг, 0,09–0,11 мг, 0,18–0,22 мг или 0,45–0,55 мг.



#### Литература

[1] С. 464–468, 689–692; [3] С. 30–31, 36–43; 45–48; [5] С. 347–350.

# ПРОИЗВОДНЫЕ ИНДОЛА

## Цель:

■ знать способы получения, свойства, контроль качества, хранение и медицинское применение производных индола (триптофан, серотонина адипинат, суматриптана сукцинат, ондансетрон, тропisetрон, резерпин, винпоцетин, индометацин, арбидол).

■ уметь проводить контроль качества производных индола.



## Вопросы для подготовки к занятию

1. Общая характеристика химического строения и фармакологической активности, связь структуры и действия лекарственных средств, относящихся к производным индола.
2. Серотонинергические средства: триптофан, серотонина адипинат, суматриптана сукцинат, ондансетрон, тропisetрон.
3. Индольные алкалоиды и их производные: резерпин, винпоцетин.
4. Другие производные индола: индометацин, арбидол.



## Тестовые вопросы

Среди ответов к каждому вопросу есть только один правильный. Выберите его.

1) Выберите все верные утверждения, относящиеся к индолу: а) бесцветные кристаллы; б) практически нерастворим в горячей воде; в) молекула – плоская; г) не вступает в реакции  $S_E$ .

1. б, в, г;
2. а, в;
3. б, в;
4. а, г.

2) В молекуле суматриптана присутствует:

1. сложноэфирная группа;
2. диметиламиногруппа;
3. фенольный гидроксил;
4. атом хлора.

3) Фармакологическое действие ондансетрона обусловлено:

1. стимулированием 5-HT<sub>1</sub>-рецепторов;
2. стимулированием 5-HT<sub>2</sub>-рецепторов;
3. ингибированием 5-HT<sub>1</sub>-рецепторов;
4. ингибированием 5-HT<sub>2</sub>-рецепторов.

4) Укажите одно из торговых названий трописетрона:

1. имигран;
2. зофран;
3. навобан;
4. латран.

5) Винпоцетин является полусинтетическим производным алкалоида, который называется:

1. резерпин;
2. винкамин;
3. винбластин;
4. иохимбин.

6) В диапазоне 230–350 нм спектр поглощения резерпина:

1. не имеет максимумов;
2. имеет только один максимум;
3. имеет две полосы поглощения;
4. имеет пять полос поглощения.

7) Взаимодействие производных индола с диметиламинобензальдегидом в кислой среде в присутствии окислителя называется:

1. реакцией Ван-Урка;
2. пробой Хелча;
3. реакцией Витали-Морена;
4. мурексидной пробой.

8) Одним из продуктов щелочного гидролиза арбидола является:

1. этанол;
2. натрия ацетат;
3. диметиламин;
4. аммиак.

9) Наибольшее содержание воды допускается в субстанции:

1. резерпина;
2. суматриптана сукцината;
3. индометацина;
4. ондансетрона гидрохлорида.

10) С 2,00 мл 0,1000 М  $\text{HClO}_4$  в среде кислоты уксусной прован-модействует резерпин ( $M = 609$  г/моль) массой (мг):

1. 60,9;
2. 122;
3. 30,5;
4. 609.

11) Таблетки, драже, капсулы, мазь, суппозитории, гель являются формами выпуска:

1. винпоцетина;
2. индометацина;
3. трописетрона;
4. арбидола.

12) Укажите лекарственное средство, содержание которого в таблетках минимально

1. винпоцетин;
2. суматриптана сукцинат;
3. резерпин;
4. арбидол.

#### Задачи для самостоятельного решения

1. Навеску индометацина ( $M = 357,8$  г/моль) массой 0,3000 г растворили в 75 мл ацетона. Для титрования полученного раствора было израсходовано 8,50 мл 0,1000 М  $\text{NaOH}$  (индикатор – фенолфталеин). Рассчитайте массовую долю индометацина в образце, если поправка контрольного опыта составляет 0,20 мл.

2. Навеску массой 0,150 г образца с массовой долей триптофана ( $M = 204,2$  г/моль) 98,3% растворили в 3 мл кислоты муравьиной безводной. К полученному раствору прибавили 30 мл кислоты уксусной безводной и 0,1 мл раствора индикатора. Какой объем 0,1000 М  $\text{HClO}_4$  будет израсходован для титрования испытуемой навески?

3. Навеску резерпина массой 20,0 мг растворили в хлороформе, получив 10,0 мл раствора. Затем 1,00 мл этого раствора разбавили до 100,0 мл спиртом этиловым. Оптическая плотность раствора при 268 нм и толщине слоя 1,00 см оказалась равной 0,550. Рассчитайте величину удельного показателя поглощения резерпина при 268 нм.



#### Литература

[1] С. 468–478; [5] С. 365–370.

## ЭРГОАЛКАЛОИДЫ И ИХ ПРОИЗВОДНЫЕ

### Цель:

■ знать способы получения, свойства, контроль качества, хранение и медицинское применение эргоалкалоидов и их производных (эргометрина малеат, метилэргометрина тартрат, эрготамина тартрат, дигидроэрготамина мезилат, дигидроэргокристина мезилат, бромокриптина мезилат, ницерголин).

■ уметь проводить контроль качества эргоалкалоидов и их производных.



### Вопросы для подготовки к занятию

1. Химическое строение и классификация эргоалкалоидов.
2. Общая характеристика фармакологической активности эргоалкалоидов и их полусинтетических производных. Связь структуры и действия.
3. Растворимые эргоалкалоиды – амиды лизергиновой кислоты и их производные: эргометрина малеат, метилэргометрина тартрат.
4. «Пептидные» эргоалкалоиды и их производные: эрготамина тартрат, дигидроэрготамина мезилат, дигидроэргокристина мезилат, бромокриптина мезилат.
5. Производные клавиновых алкалоидов: ницерголин.



### Тестовые вопросы

Среди ответов к каждому вопросу есть только один правильный. Выберите его.

1) Укажите положения молекулы эрголена, в которых находятся атомы азота:

1. первое и третье;
2. первое и шестое;
3. третье и шестое;
4. первое, шестое и девятое.

2) Укажите верное утверждение:

1. атом водорода в 5-м положении эрголеновой структуры у всех эргоалкалоидов находится в  $\alpha$ -положении;
2. кольца C и D у дигидропроизводных эргоалкалоидов имеют *транс*-сочленение;

3. лизергиновой кислотой называется (8*S*)-6-метилэрголен-8-карбоновая кислота;

4. алкалоиды – производные изолизергиновой кислоты фармакологически более активны, чем производные лизергиновой кислоты.

3) Укажите вещества, относящиеся к эрготоксиновым алкалоидам:  
а) эргокриптин; б) эгокрисдин; в) эгокормин; г) эрготамин.

1. а, б, в, г;

2. а, б;

3. в, г;

4. а, б, в.

4) Эргометрин – это амид кислоты лизергиновой и:

1. (S)-2-аминопропанола-1;

2. (R)-2-аминопропанола-1;

3. аминоктанола;

4. (S)-2-аминобутанола-1.

5) «Пептидные» эргоалкалоиды являются циклическими тетрапептидами. В образовании данных веществ не принимает участие:

1. пролин;

2. валин;

3. фенилаланин;

4. метионин.

6) Дигидропроизводные эргоалкалоидов являются, главным образом:

1.  $\alpha$ -адреномиметиками;

2.  $\alpha$ -адреноблокаторами;

3.  $\beta$ -адреномиметиками;

4.  $\beta$ -адреноблокаторами.

7) Является левовращающим:

1. бромкриптин

2. эргометрина малеат;

3. основание эрготамин;

4. ниперголин.

8) Укажите верное утверждение:

1. УФ-спектры поглощения эрготамин тартрата и дигидроэрготамин тартрата идентичны;

2. эрготамина тартрат не поглощает излучение с длинами волн более 200 нм;

3. спектр поглощения дигидроэрготамина тартрата не имеет максимумов в диапазоне 250–350 нм;

4. УФ-спектр поглощения эрготамина тартрата расположен bathochromно относительно спектра поглощения дигидроэрготамина тартрата.

9) Навеску бромокриптина мезилата сплавляли с безводным натрием карбонатом. После охлаждения сплав растворили в воде. Полученный раствор даёт реакции на:

1. хлориды и сульфаты;
2. бромиды и сульфаты;
3. хлориды и бромиды;
4. сульфаты и фосфаты.

10) В качестве детектирующего реагента при идентификации эргоалкалоидов методом ТСХ обычно применяют раствор:

1. сурьмы (III) хлорида;
2. железа (III) хлорида;
3. кислоты серной;
4. п-диметиламинобензальдегида.

11) Примесь 5-бромпиридин-3-карбоновой кислоты может присутствовать в субстанции:

1. эргометрина малеата;
2. бромокриптина мезилата;
3. ницерголина;
4. метилэргометрина тартрата.

12) Количественный анализ субстанций лекарственных средств, относящихся к эргоалкалоидам и их производным согласно современной НД проводят методом:

1. кислотно-основного титрования в неводных средах;
2. ВЭЖХ;
3. иодометрии;
4. УФ-спектрофотометрии.



#### Задачи для самостоятельного решения

1. Рассчитайте величину удельного оптического вращения эргометрина малеата, если известно, что оптическое вращение водного рас-

твора с концентрацией данного вещества 10,0 г/л, находящегося в поляриметрической трубке длиной 10,0 см, равно 0,55°.

2. Навеску субстанции ницерголина массой 50,0 мг растворили в спирте, получив 100,0 мл раствора. Затем 5,00 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 расчёте на сухое вещество). Массовая доля ницерголина в испытуемой субстанции составляет 100,0 %, содержание воды – 0,40 %.

3. Навеску бромокриптина мезилата ( $M = 751$  г/моль) массой 0,5000 г растворили в 80 мл смеси 10 объёмов кислоты уксусной безводной и 70 объёмов уксусного ангидрида. Для титрования полученного раствора было израсходовано 6,60 мл 0,1000 М  $\text{HClO}_4$ . Рассчитайте массовую долю бромокриптина мезилата в испытуемом образце.



#### Литература

[1] С. 478–484.

## ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРАЗОЛА

### Цель:

- знать способы получения, свойства, контроль качества, хранение и медицинское применение производных пиразолона-3 (феназон, пропифеназон, метамизол-натрий) и пиразолидиндиона-3,5 (фенилбутазон);
- уметь проводить контроль качества производных пиразола (на примере таблеток анальгина).



### Вопросы для подготовки к занятию

1. Общая характеристика химического строения и фармакологической активности, связь структуры и действия лекарственных средств, относящихся к производным пиразола.
2. Производные пиразолона-3 (пиразолона-5): феназон, пропифеназон, метамизол-натрий.
3. Производные пиразолидиндиона-3,5: фенилбутазон.



### 1 Тестовые вопросы

Среди ответов к каждому вопросу есть только один правильный. Выберите его.

1) Укажите все верные утверждения, относящиеся к пиразолу: а) при комнатной температуре – твёрдое вещество; б) практически нерастворим в воде; в) является ароматическим соединением; г) обладает амфотерностью.

1. б, в, г;
2. а, в, г;
3. а, б, в;
4. а, г.

2) Фармакологическое действие метамизола-натрия, пропифеназона и фенилбутазона обусловлено тем, что данные вещества ингибируют фермент:

1. моноаминоксидазу;
2. циклооксигеназу;
3. ацетилхолинэстеразу;
4. фосфодиэстеразу.

3) Укажите исходные вещества для синтеза феназона: а) дикетен; б) дифенилгидразин; в) метилгидразин; г) фенилгидразин.

1. а, б;
2. а, в;
3. б, в;
4. а, г.

4) Среда водного раствора метамизола-натрия:

1. сильноокислая;
2. слабоокислая (рН 4,0–5,0);
3. нейтральная (рН 6,0–7,5);
4. сильнощелочная.

5) Степень окисления серы в метамизоле-натрии равна:

1. 0;
2. +2;
3. +4;
4. +6.

6) Пропифеназон, как и метамизол-натрий:

1. мало растворим в воде;
2. обладает выраженными восстановительными свойствами;
3. легко вступает в реакции  $S_E$ ;
4. при кислотном гидролизе образует формальдегид.

7) Укажите аналитический эффект реакции феназона с натрия нитритом в кислой среде:

1. выпадение белого творожистого осадка;
2. выделение пузырьков газа с резким запахом;
3. появление зелёного окрашивания;
4. выпадение окрашенного осадка и появление красного окрашивания раствора.

8) Укажите лекарственное средство, содержание воды в субстанции которого согласно НД должно составлять 4,9–5,3%:

1. метамизола-натрий;
2. феназон;
3. фенилбутазон;
4. пропифеназон.

9) Продуктом гидролитического разложения метамизола-натрия не является:

1. оксиметильное производное метамизола;
2. натрия сульфат;
3. натрия гидросульфит;
4. метаналь.

10) В условиях броматометрического определения с бромом, полученным из 1 ммоль калия бромата, провзаимодействует фенилбутазон количеством (ммоль):

1. 1;
2. 1/6;
3. 1/2;
4. 3.

11) В процессе иодометрического определения метамизол-натрий растворяют в:

1. воде, к раствору прибавляют 0,01 М НСl;
2. этиловом спирте, к раствору прибавляют 0,01 М НСl;
3. 0,1 М NaOH;
4. хлороформе.

12) Лекарственной формой фенилбутаона не являются:

1. таблетки;
2. 50% раствор для инъекций;
3. суппозитории;
4. мазь

#### Задачи для самостоятельного решения

1. Пробу инъекционного раствора анальгина ( $M = 351,36$  г/моль) объёмом 2,50 мл поместили в мерную колбу вместимостью 50,0 мл и довели 95%-ным этанолом до метки. К 5,00 мл полученного раствора добавили необходимое количество хлороводородной кислоты и провели титрование его 0,05000 М раствором иода ( $0,1000$  М  $I_2/L_2$ ). Рассчитайте концентрацию анальгина в анализируемом растворе (г/мл), если для титрования было использовано 7,00 мл титранта.

2. Навеску фенилбутаона ( $M = 308,4$  г/моль) массой 0,2500 г растворили в 25 мл ацетона. Для титрования полученного раствора было израсходовано 8,10 мл 0,1000 М NaOH (индикатор бромтимоловый синий). Рассчитайте массовую долю фенилбутаона в образце.

3. Какой объем 0,1000 М  $\text{HClO}_4$  потребуется для титрования раствора 0,2000 г образца пропифеназона в 10 мл кислоты уксусной безводной и 75 мл этиленхлорида? Содержание пропифеназона ( $M = 230,3$  г/моль) в образце равно 99,5%.



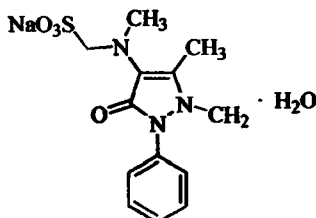
## Лабораторная работа

### Контроль качества таблеток анальгина

|                         |                        |
|-------------------------|------------------------|
| Анальгина               | 0,5 г                  |
| Вспомогательных веществ | достаточное количество |

Метамизол-натрий (Metamizolum sodium)

Анальгин (Analginum)

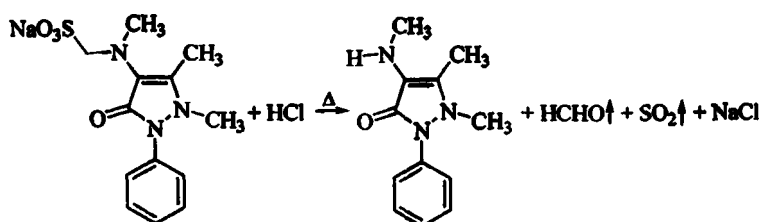


натрия [(1,5-диметил-3-оксо-2-фенил-2,3-дигидро-1H-пиразол-4)-N-метиламино]метансульфонат

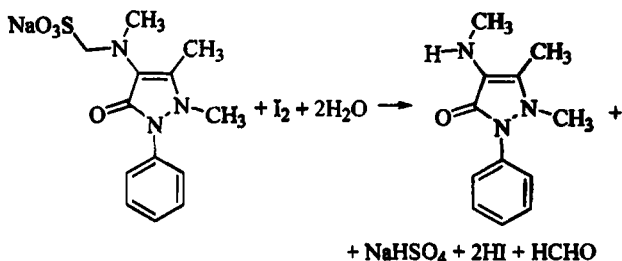
**Описание.** Таблетки белого или слегка желтоватого цвета, горьковатого вкуса.

**Идентификация.** К 0,2 г порошка растертых таблеток приливают 5 мл спирта, подкисляют 1 мл кислоты хлороводородной разведенной, взбалтывают и фильтруют. Прибавляют 5 мл 0,0167 М раствора калия иодата (0,1 М  $1/6 \text{ KIO}_3$ ); раствор окрашивается в малиновый цвет, при дальнейшем добавлении реактива окраска усиливается и выделяется бурый осадок.

0,2 г порошка растертых таблеток взбалтывают с 10 мл воды, фильтруют. Фильтрат нагревают с 2 мл кислоты хлороводородной разведенной; сначала ощущается острый запах сернистого ангидрида, а затем формальдегида.



**Количественное определение.** Около 0,5 г (точная навеска) порошка растертых таблеток помещают в мерную колбу вместимостью 50,0 мл, прибавляют 10 мл воды и взбалтывают в течение 1 минуты, затем доводят объем раствора спиртом до метки, тщательно перемешивают и фильтруют; 25,0 мл фильтрата вносят в коническую колбу вместимостью 100 мл. Прибавляют 20 мл спирта, 5 мл 0,01 М раствора кислоты хлороводородной, перемешивают и титруют 0,05 М раствором иода (0,1 М 1/2 I<sub>2</sub>) до появления желтой окраски раствора, не исчезающей в течение 30 секунд.



Массу аналгина ( $m$ , г), считая на среднюю массу одной таблетки, вычисляют по формуле:

$$m = \frac{V_T \cdot T \cdot 50,0 \cdot m_{\text{ср}}}{25,0 \cdot g},$$

где  $m_{\text{ср}}$  — средняя масса таблетки, г;  $g$  — масса навески порошка растертых таблеток, взятая для анализа, г.

1 мл 0,05 М раствора иода (0,1 М 1/2 I<sub>2</sub>) соответствует 0,01757 г C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>N<sub>3</sub>NaO<sub>4</sub>S·H<sub>2</sub>O, которого должно быть 0,475–0,525 г, считая на среднюю массу одной таблетки.



#### Литература

[1] С. 484–493; [3] С. 49–66; [5] С. 350–360.

## ПРОИЗВОДНЫЕ ИМИДАЗОЛА (ЧАСТЬ 1)

### Цель:

■ знать способы получения, свойства, контроль качества, хранение и медицинское применение гистамина дигидрохлорида и антагонистов гистаминовых рецепторов (дифенгидрамина гидрохлорид, хлоропирамина гидрохлорид, циметидин, ранитидин, фамотидин), производных имидазола (клотримазол, кетоконазол, метронидазол, пилокарпина гидрохлорид);

■ уметь проводить контроль качества антигистаминных лекарственных средств (на примере лекарственного средства, содержащего димедрол).



### Вопросы для подготовки к занятию

1. Общая характеристика химического строения и фармакологической активности, связь структуры и действия лекарственных средств, относящихся к производным имидазола.

2. Антагонисты гистаминовых рецепторов. Общая характеристика. Классификация. Связь структуры и действия.

3. Гистамина дигидрохлорид и антагонисты  $H_1$ -рецепторов: дифенгидрамина гидрохлорид, хлоропирамина гидрохлорид.

4. Антагонисты  $H_2$ -рецепторов: циметидин, ранитидин, фамотидин.

5. Противогрибковые лекарственные средства, содержащие имидазольный цикл: клотримазол, кетоконазол.

6. Производные 5-нитроимидазола: метронидазол.

7. Алкалоиды – производные имидазола: пилокарпина гидрохлорид.



### Тестовые вопросы

Среди ответов к каждому вопросу есть только один правильный. Выберите его.

1) Укажите лекарственные средства, в молекулах которых присутствует имидазольный цикл: а) дифенгидрамин; б) ранитидин; в) метронидазол; г) клотримазол.

1. а, б, в, г;

2. а, б, в;

3. в, г;

4. а, г.

2) Антагонисты  $H_1$ -гистаминовых рецепторов содержат в молекуле фармакофорную группу  $R_1(R_2)X-CH_2-CH_2-NR_3$ , где  $R_1$  и  $R_2$  – это:

1. атомы водорода и алкильные радикалы;
2. два гетероциклических остатка;
3. атом галогена и алкильная группа;
4. фенильные радикалы либо гетероциклические остатки.

3) К антигистаминным лекарственным средствам из группы этилендиаминов относится:

1. димедрол;
2. супрастин;
3. лоратадин;
4. кетотифен.

4) Ранитидин в отличие от гистамина:

1. не содержит в молекуле атома серы;
2. содержит в молекуле первичную аминогруппу;
3. имеет длинную боковую цепочку, которая содержит атом серы;
4. связывается только с  $H_1$ -рецепторами.

5) Реакцией бензгидрола с диметиламиноэтилхлоридом получают:

1. хлоропирамин;
2. ранитидин;
3. фамотидин;
4. дифенгидрамин.

6) Белый или бледно-желтый кристаллический порошок, легко растворим в воде, умеренно растворим в этаноле, очень мало растворим в метилхлориде. Данное описание соответствует:

1. ранитидина гидрохлориду;
2. фамотидину;
3. дифенгидрамина гидрохлориду;
4. гистамина дигидрохлориду.

7) При взаимодействии димедрола с кислотой серной концентрированной образуется окрашенный продукт, который является:

1. дегидропроизводным;
2. N-оксидом;
3. оксониевой солью;
4. азокрасителем.

8) Продукт реакции метронидазола с цинком и кислотой хлороводородной даёт реакцию на:

1. сложные эфиры;
2. амины ароматические первичные;
3. сульфаты;
4. ацетаты.

9) Реакция, называемая пробой Хелча, основана на образовании:

1. продукта окисления пилокарпина калия дихроматом;
2. комплексной соли пилокарпина и надхромовых кислот;
3. продукта гидролиза пилокарпина серной кислотой;
4. изопилокарпина из пилокарпина.

10) Примесь (2-хлорфенил)дифенилметанола может содержаться в субстанции:

1. клотримазола;
2. кетоконазола;
3. флуконазола;
4. метронидазола.

11) С 0,400 ммоль кетоконазола в условиях титрования в среде кислоты уксусной безводной и метилэтилкетона провзаимодействует 0,1000 М  $\text{HClO}_4$  объёмом (мл):

1. 4,00;
2. 8,00;
3. 12,0;
4. 16,0.

12) Пилокарпина гидрохлорид – это вещество, которое:

1. гигроскопично и чувствительно к действию света и влаги;
2. негигроскопично и устойчиво во влажной среде;
3. гигроскопично и устойчиво на свету;
4. неустойчиво во влажной среде, но устойчиво на свету.

### Задачи для самостоятельного решения

1. Навеску массой 0,5120 г порошка растёртых таблеток димедрола ( $M = 291,82$  г/моль) растворили в 10 мл кислоты уксусной безводной, к раствору прибавили 5 мл раствора ртути (II) ацетата. Для титрования полученного раствора было израсходовано 5,95 мл 0,1000 М  $\text{HClO}_4$  (в контрольном опыте – 0,15 мл). Вычислите массу димедрола, считая на среднюю массу одной таблетки (0,1505 г).

2. К 2,00 мл раствора, содержащего пилокарпин и натрия хлорид, прибавили 3 мл 95%-ного этанола, нейтрализованного по фенолфталеину. Для титрования смеси потребовалось 1,60 мл 0,1000 М NaOH. К оттитрованной жидкости прибавили азотную кислоту, раствор дифенилкарбазона и оттитровали 0,1000 М  $1/2 \text{ Hg}(\text{NO}_3)_2$ . При этом было израсходовано 3,15 мл титранта. Рассчитайте массы пилокарпина гидрохлорида ( $M = 244,7 \text{ г/моль}$ ) и натрия хлорида ( $M = 58,44 \text{ г/моль}$ ) в 1 мл испытуемого раствора.

3. Навеску массой 0,5000 г образца, содержащего метронидазол и тетрациклин, растворили в 100,0 мл 0,01 М HCl. Затем 5,00 мл полученного раствора разбавили 0,01 М HCl до 100,0 мл. Оптическая плотность раствора, полученного в результате разбавления, при 277 нм была равна 0,714, а при 355 нм – 0,347. Рассчитайте массовые доли метронидазола и тетрациклина в образце, если удельные коэффициенты поглощения тетрациклина при 277 нм и 355 нм равны 360 и 290, а метронидазола, соответственно, 320 и 65. Измерения проводились в кювете с толщиной слоя 1,00 см.



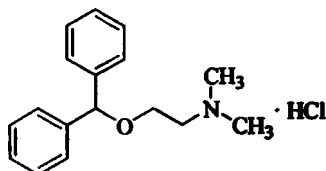
### Лабораторная работа

**Контроль качества лекарственного средства, содержащего димедрол**

Димедрола 0,003 г;  
сахара 0,1 г.

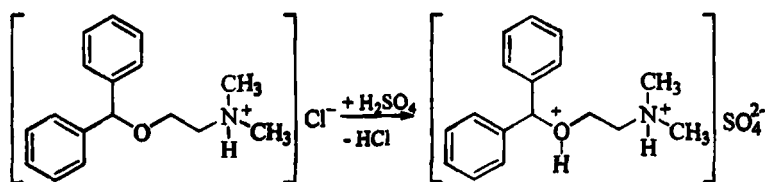
Дифенгидрамина гидрохлорид (*Diphenhydramine hydrochloride*)

Димедрол (*Dimedrolum*)



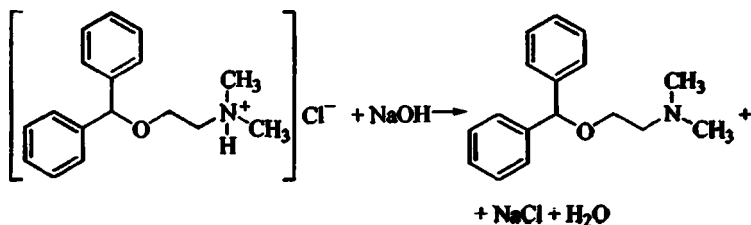
2-(дифенилметокси)-*N,N*-диметилэтанамин гидрохлорид

**Идентификация. Димедрол.** К 0,05 г порошка прибавляют 4–5 капель кислоты серной концентрированной. Появляется жёлтое окрашивание, исчезающее при добавлении 2–3 капель воды.



**Сахар.** К 0,02 г порошка прибавляют 3–5 капель воды, 2 капли раствора натрия гидроксида и 1 каплю раствора кобальта нитрата. Появляется сине-фиолетовое окрашивание.

**Количественное определение.** Растворяют 0,2 г порошка в 2–3 мл свежeproкипячённой охлаждённой воды, прибавляют 2–3 мл хлороформа и титруют 0,02 М раствором натрия гидроксида при взбалтывании до розового цвета водного слоя (индикатор – фенолфталеин).



Массу димедрола ( $m$ , г), считая на среднюю массу одного порошка, вычисляют по формуле:

$$m = \frac{V_T \cdot T \cdot m_{\text{cp}}}{g},$$

где  $V_T$  – объём 0,02 М NaOH, израсходованный при титровании, мл;  $m_{\text{cp}}$  – средняя масса порошка, г.;  $g$  – масса навески порошка, взятая для анализа, г.

1 мл 0,02 М раствора натрия гидроксида соответствует 0,005836 г  $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO} \cdot \text{HCl}$ . Допустимые отклонения в массе димедрола в порошке составляют  $\pm 20\%$ .



## Литература

[1] С. 493–499, 508–515; [3] С. 67–75; [5] С. 360–365; [7].

## ПРОИЗВОДНЫЕ ИМИДАЗОЛА (ЧАСТЬ 2)

### Цель:

■ **знать** способы получения, свойства, контроль качества, хранение и медицинское применение производных имидазолина (нафазолина нитрат, ксилометазолина гидрохлорид, клонидина гидрохлорид) и бензимидазола (омепразол, домперидон, бендазола гидрохлорид);

■ **уметь** проводить контроль качества производных имидазола (на примере раствора дибазола для инъекций).



### Вопросы для подготовки к занятию

1. Общая характеристика химического строения и фармакологической активности, связь структуры и действия лекарственных средств, относящихся к производным имидазолина и бензимидазола

2. Производные имидазолина: нафазолина нитрат, ксилометазолина гидрохлорид, клонидина гидрохлорид.

3. Производные бензимидазола: омепразол, домперидон, бендазола гидрохлорид.



### 1 Тестовые вопросы

Среди ответов к каждому вопросу есть только один правильный. Выберите его.

1) Нафазолин и ксилометазолин содержат в молекулах остаток:

1. имидазола;
2. 1-имидазолина;
3. 2-имидазолина;
4. 3-имидазолина.

2) Укажите верные утверждения, относящиеся к клонидину: а) является  $\beta$ -адреносиметиком; б) относится к производным 2-метил-2-имидазолина; в) проникает через гематоэнцефалический барьер; г) склонен к таутомерным превращениям.

1. а, б, в, г;
2. а, б, в;
3. б, в;
4. в, г.

3) Исходным веществом для синтеза клонидина является:

1. дитильтиурамдисульфид;
2. дитиокарбаминовая кислота;
3. 2-имидазолин;
4. тетраметилтиурамдисульфид.

4) Укажите аналитический эффект реакции ксилومتазолина гидрохлорида с натрия нитропруссидом в щелочной среде:

1. выпадение осадка белого цвета;
2. появление фиолетового окрашивания раствора;
3. выпадение осадка зелёного цвета;
4. изменение окраски раствора от красной до жёлтой.

5) При определении однородности дозирования клонидина гидрохлорида в таблетках используют:

1. метод Кьельдаля;
2. экстракционную фотометрию;
3. кислотно-основное титрование;
4. argentометрическое титрование.

6) Большинство лекарственных средств – производных бензимидазола, содержат заместитель в ... положении бензимидазольного ядра:

1. первом;
2. втором;
3. третьем;
4. четвёртом.

7) Активными метаболитами омепразола и других ингибиторов протонной помпы являются:

1. сульфсенамиды;
2. сульфоны;
3. тизотидины;
4. сульфоксиды.

8) Реакцию на хлорид-ион с серебра нитратом при идентификации бендазола гидрохлорида проводят:

1. с водным раствором бендазола гидрохлорида;
2. с этанольным раствором бендазола гидрохлорида;
3. после предварительной минерализации лекарственного средства.
4. после предварительного осаждения основания бендазола.

9) В молекуле домперидона содержатся два остатка:

1. 1-*H*-бензимидазол-2-она;
2. пиридина;
3. пиримидина;
4. 2-бензилбензимидазола.

10) Примесь 1,2-фенилендиамина может содержаться в субстанции:

1. метронидазола;
2. нафазолина нитрата;
3. пилокарпина гидрохлорида;
4. бендазола гидрохлорида.

11) Домперидон даёт реакцию на:

1. хлорид-ион с серебра нитратом;
2. амины ароматические первичные;
3. азот-незамещённые барбитураты;
4. фенолы с железа (III) хлоридом.

12) Омепразол применяют в виде:

1. сиропа;
2. капсул, содержащих кишечнорастворимые гранулы;
3. таблеток, растворимых в желудке;
4. мази и суппозиториев.

### Задачи для самостоятельного решения

1. Пробу массой 0,9990 г порошка растёртых таблеток дибазола обработали хлороформом 1 раз 15 мл и 3 раза по 5 мл. Хлороформные извлечения профильтровали в сухую колбу через фильтр, смоченный хлороформом. Хлороформ отогнали до объёма 1 мл, прибавили 10 мл безводной уксусной кислоты, 5 мл раствора ртути (II) ацетата. Для титрования полученной смеси потребовалось 3,10 мл 0,1 М  $\text{HClO}_4$  ( $k = 0,9798$ ). Вычислите массу дибазола ( $M = 244,73$  г/моль), считая на среднюю массу одной таблетки, если масса 20 испытуемых таблеток равна 5,2050 г.

2. Навеску домперидона малеата массой 0,4000 г растворили в 50 мл кислоты уксусной ледяной. Для титрования полученного раствора было израсходовано 7,35 мл 0,1000 М  $\text{HClO}_4$ . Рассчитайте массовую долю домперидона малеата ( $M = 542,0$  г/моль) в образце.

3. Навеску субстанции омепразола ( $M = 345,4$  г/моль) массой 1,1000 г растворили в смеси 10 мл воды и 40 мл этанола. Какой объем 0,5000 М NaOH будет израсходован для титрования полученного раствора (потенциометрическое обнаружение конечной точки титрования). Массовую долю омепразола в субстанции считать равной 100%.

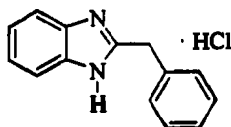


### Лабораторная работа

### Контроль качества раствора дибазола для инъекций

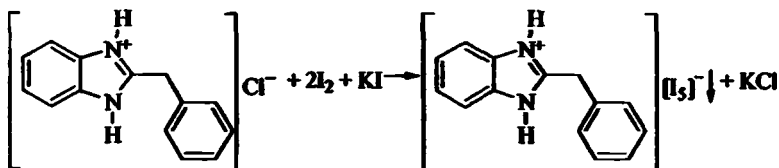
Дибазола 0,5 или 1 г  
 Кислоты хлороводородной 0,1 М – 1 мл  
 Воды для инъекций до 100 мл

Бендазола гидрохлорид (Bendazol hydrochloride)  
 Дибазол (Dibazolium)



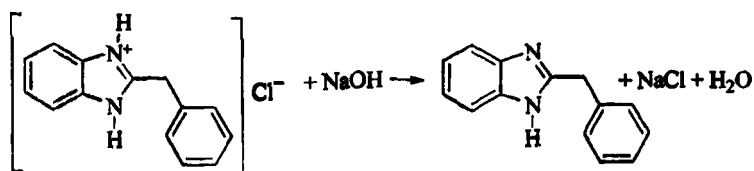
2-бензилбензотриазола гидрохлорид

**Идентификация. Дибазол.** К 0,5 мл исследуемого раствора прибавляют 1 мл воды, 2–3 капли кислоты хлороводородной разведенной, 3–5 капель 0,05 М раствора иода и взбалтывают. Образуется осадок красно-бурого цвета с перламутровым блеском.



**Кислота хлороводородная.** К 5 мл раствора прибавляют 1–2 капли раствора метилового оранжевого. Появляется розовое окрашивание.

**Количественное определение.** К 5 мл 0,5% или 2 мл 1% раствора прибавляют 3–4 мл хлороформа и титруют 0,02 М NaOH при взбалтывании до розового окрашивания водного слоя (индикатор – фенолфталеин) ( $V_1$  мл). Объем 0,02 М NaOH ( $V_2$  мл), израсходованный на титрование дибазола в 5 мл 0,5% раствора, вычисляют по разности:  $V_2 = V_1 - 0,25$ , в случае анализа 1% раствора  $V_2 = V_1 - 0,10$ .



Массу дибазола ( $m$ , г) в 1 мл раствора вычисляют по формуле

$$m = \frac{V_2 \cdot T}{V_{\text{пробн}}},$$

где  $V_{\text{пробн}}$  — объем пробы раствора, взятой для анализа, мл.

1 мл 0,02 М NaOH соответствует 0,004894 г  $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_2 \cdot \text{HCl}$ , которого в 1 мл испытуемого образца соответственно должно быть 0,0045–0,0055 г и 0,009–0,011 г.



#### Литература

[1] С. 493–500, 505–508; [3] С. 75–82; [5] С. 360–365.

# ПРОИЗВОДНЫЕ 1,2,4-ТРИАЗОЛА, ПИПЕРИДИНА И ПИПЕРАЗИНА

## Цель:

- знать способы получения, свойства, контроль качества, хранение и медицинское применение производных 1,2,4-триазола (флуконазол), пиперидина (лоратадин, кетотифен, тригексифенидила гидрохлорид) и пиперазина (циннаризин).
- уметь проводить контроль качества производных 1,2,4-триазола, пиперидина и пиперазина.



## Вопросы для подготовки к занятию

1. Общая характеристика химического строения и фармакологической активности, связь структуры и действия лекарственных средств, относящихся к производным 1,2,4-триазола, пиперидина и пиперазина.
2. Производные 1,2,4-триазола: флуконазол.
3. Производные пиперидина: лоратадин, кетотифен, тригексифенидила гидрохлорид.
4. Производные пиперазина: циннаризин.



## 1 Тестовые вопросы

Среди ответов к каждому вопросу есть только один правильный. Выберите его.

1) Укажите верные утверждения, относящиеся к пиперидину: а) обладает ароматичностью; б) является вторичным амином; в) более сильное основание, чем пиридин; г) неограниченно растворим в воде.

1. а, б, в;
2. б, в, г;
3. а, б, в, г;
4. а, б, г.

2) Лоратадин относится к антагонистам  $H_1$ -гистаминовых рецепторов группы:

1. этилендиаминов;
2. аминокспиртов;
3. аллиламинов;
4. аминопропилиденов.

3) Дезлоратадин образуется при отщеплении от лоратадина:

1. метильной группы;
2. карбэтоксигруппы;
3. гидроксильной группы;
4. метиламиногруппы

4) Тригексифенидил относится к М-холиноблокаторам группы:

1. аминокамидов;
2. простых эфиров аминоспиртов;
3. сложных эфиров аминоспиртов;
4. аминоспиртов.

5) Циннаризин по фармакологическому действию относится к:

1. М-холиноблокаторам;
2. антагонистам  $H_2$ -гистаминовых рецепторов;
3. антагонистам кальциевых каналов;
4.  $\beta$ -адреноблокаторам.

6) Взаимодействием бензгидрилхлорида с N-циннампиперазином получают:

1. кетотифен;
2. лоратадин;
3. флуконазол;
4. циннаризин.

7) Неверным является то, что в молекуле циннаризина:

1. содержатся два гетероцикла;
2. двойная связь в пропенильном остатке имеет Е-конфигурацию;
3. содержатся три фенильных остатка;
4. отсутствуют кислородсодержащие функциональные группы.

8) Применяется в виде рацемата:

1. кетотифена фумарат;
2. лоратадин;
3. циннаризин;
4. тригексифенидила гидрохлорид.

9) Практически нерастворим в воде:

1. циннаризин;
2. кетотифена фумарат;
3. тригексифенидила гидрохлорид;
4. дифенгидрамина гидрохлорид

10) Спектр поглощения тригексифенидила в УФ-области:

1. при увеличении pH смещается bathochromно;
2. при уменьшении pH смещается bathochromно;
3. практически не зависит от pH;
4. имеет несколько максимумов в диапазоне 300–360 нм.

11) Масса лекарственного средства максимальна в таблетках:

1. циклодола;
2. кларитина;
3. задитена;
4. стугерона.

12) Относится к списку А:

1. циннаризин;
2. тригексифенидила гидрохлорид;
3. кетотифен;
4. лоратадин.



#### Задачи для самостоятельного решения

1. Для титрования циклодола ( $M = 337,94$  г/моль), выделенного из 0,5000 г порошка таблеток, было израсходовано 1,50 мл 0,0200 М  $\text{HClO}_4$  (в контрольном опыте – 0,05 мл). Вычислите массу циклодола, считая на среднюю массу одной таблетки, если масса 20 испытуемых таблеток равна 2,0300 г.

2. В делительную воронку поместили навеску циклодола массой 0,1010 г, прибавили 20,0 мл  $\text{CHCl}_3$ , 10 мл 0,25 М  $(\text{NH}_4)_2[\text{Zn}(\text{SCN})_4]$  и экстрагировали в течение 1 минуты. Хлороформный слой отделили и профильтровали. Затем 10,0 мл фильтрата поместили в колбу для титрования, прибавили 10 мл буферного раствора. Для титрования полученной смеси было израсходовано 7,35 мл 0,01000 М раствора натрия эдтата. Рассчитайте массовую долю циклодола ( $M = 337,94$  г/моль) в образце. В процессе реакции циклодола с  $(\text{NH}_4)_2[\text{Zn}(\text{SCN})_4]$  образуется соединение  $\text{R}_2\text{-H}_2[\text{Zn}(\text{SCN})_4]$ , где R – основание циклодола.

3. Навеску циннаризина массой 0,1500 г растворили в смеси кислот уксусной безводной и метилэтилкетона. Для титрования полученного раствора было израсходовано 8,10 мл 0,1 М  $\text{HClO}_4$  ( $k = 0,9855$ ). Рассчитайте массовую долю циннаризина ( $M = 368,5$  г/моль) в образце.



#### Литература

[1] С. 499–500, 515–518.

# ПРОИЗВОДНЫЕ 1,4-ДИГИДРОПИРИДИНА И ПИРИДИНМЕТАНОЛА

## Цель:

■ знать способы получения, свойства, контроль качества, хранение и медицинское применение производных 1,4-дигидропиридина (нифедипин, амлодипин, никардипин), производных пиридинметанола (пиридоксина гидрохлорид, пиридоксальфосфат) и метилпиридина (пирикарбат, эмоксипин);

■ уметь проводить контроль качества производных пиридинметанола (на примере количественного определения пиридоксина гидрохлорида в растворе для инъекций).



## Вопросы для подготовки к занятию

1. Общая характеристика химического строения и фармакологической активности, связь структуры и действия лекарственных средств, относящихся к производным пиридина.
2. Производные 1,4-дигидропиридина: нифедипин, амлодипин, никардипин.
3. Производные пиридинметанола (гидроксиметилпиридина): пиридоксина гидрохлорид, пиридоксальфосфат.
4. Производные метилпиридина: пирикарбат, эмоксипин.



## Тестовые вопросы

Среди ответов к каждому вопросу есть только один правильный. Выберите его.

1) Фенольный гидроксил отсутствует в молекуле:

1. пиридоксина гидрохлорида;
2. эмоксипина;
3. пирикарбата;
4. пиридоксальфосфата.

2) Активной формой витамина B<sub>6</sub> является:

1. пиридоксаль;
2. пиридоксамин;
3. пиридоксол;

#### 4. пиридоксальфосфат.

3) Катион пиридоксина, входящий в состав пиридоксина гидрохлорида, является:

1. двухосновной кислотой;
2. одноосновной кислотой;
3. однокислотным основанием;
4. амфолитом.

4) Укажите число веществ из ряда — пиридоксин, метиловый эфир пиридоксина, пиридоксаль, пиридоксамин, которые образуют комплексное соединение с кислотой борной:

1. только одно вещество;
2. два;
3. три;
4. четыре.

5) Количественное определение пиридоксина гидрохлорида методом кислотно-основного титрования проводят:

1. только в водной среде;
2. в кислоте уксусной безводной или в этаноле;
3. только в этанольной среде;
4. в водной среде, этаноле либо в среде уксусной кислоты.

6) Спектр поглощения пиридоксина гидрохлорида (водные растворы):

1. не имеет максимумов в диапазоне 200–400 нм;
2. имеет максимумы в диапазоне 400–600 нм;
3. не зависит от pH;
4. зависит от pH.

7) Лекарственные средства, относящиеся к производным 1,4-дигидропиридина, получают путём:

1. гидрирования соответствующих производных пиридина;
2. алкилирования и ацилирования пиридина;
3. конденсации ароматических альдегидов с акстоуксусным эфиром и его производными;
4. дегидрирования алкилпиперидинов.

8) Все лекарственные средства, относящиеся к производным 1,4-дигидропиридина, содержат в молекуле:

1. сложноэфирные группы;

2. нитрогруппу;
3. атом хлора;
4. первичную аминогруппу.

9) Укажите верные утверждения. Амлодипин в отличие от нифедипина: а) не является нитропроизводным; б) образует устойчивые соли; в) не даёт гидроксамовую пробу; г) не обладает восстановительными свойствами.

1. б, в;
2. а, б;
3. а, б, в;
4. б, в, г.

10) Одновременное превращение 1,4-дигидропиридинового цикла в пиридиновый и восстановление нитрогруппы до нитрозогруппы происходит при действии на нифедипин:

1. калия перманганата;
2. дневного или искусственного света;
3. УФ-излучения;
4. ионов церия (IV).

11) В современной НД количественное определение нифедипина в субстанции проводят методами:

1. кислотно-основного титрования в водной или неводной средах;
2. кислотно-основного титрования либо спектрофотометрии;
3. цериметрического титрования либо ВЭЖХ;
4. ГЖХ или ВЭЖХ

12) Глазные капли являются формой выпуска:

1. амлодипина;
2. пирикарбата;
3. эмоксипина;
4. нифедипина.

### Задачи для самостоятельного решения

1. Навеску порошка растёртых таблеток пиридоксина гидрохлорида растворили в 50 мл 0,1 М HCl. Раствор нагревали на водяной бане в течение 15 минут, после чего охладили, довели 0,1 М раствором HCl до 100,0 мл и профильтровали, отбросив первые 20 мл фильтрата. Затем 5,00 мл полученного фильтрата поместили в мерную колбу вместимостью 100,0 мл и довели 0,1 М HCl до метки. Оптическая плотность ко-

нечного раствора при 290 нм и толщине поглощающего слоя 1,00 см оказалась равной 0,530. Какой объем 0,1000 М  $\text{HClO}_4$  провзаимодействовал бы с пиридоксина гидрохлоридом ( $M = 205,64$  г/моль), содержащимся в навеске? Удельный показатель поглощения пиридоксина гидрохлорида в условиях измерения оптической плотности равен 430.

2. Навеску массой 0,2400 г порошка растертых таблеток пиридоксина гидрохлорида растворили в растворе тетраметиламмония хлорида (рН 7,0) в мерной колбе вместимостью 25,00 мл и довели объем тем же раствором до метки. Раствор перемешали и профильтровали. Фильтрат поместили в полярографическую ячейку и после пропускания тока азота в течение 5 минут сняли полярограмму, начиная с 1,0 В. Вычислите массу пиридоксина гидрохлорида (мг), считая на среднюю массу одной таблетки, если отношение высоты полярографической волны, полученной при анализе таблеток, к угловому коэффициенту зависимости высоты полярографической волны от концентрации пиридоксина гидрохлорида (мг/мл) равно 0,325, а масса 20 таблеток составляет 6,0220 г.

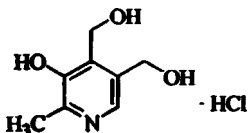
3. Навеску нифедипина ( $M = 346,3$  г/моль) массой 0,1300 г растворили в смеси 25 мл 2-метилпропанола-2 и 25 мл раствора кислоты хлорной. Для титрования полученного раствора в присутствии ферроина в качестве индикатора было израсходовано 7,70 мл 0,1000 М раствора аммония-церия (IV) сульфата (в контрольном опыте – 0,20 мл). Рассчитайте массовую долю нифедипина в образце.



### Лабораторная работа

#### Количественное определение пиридоксина гидрохлорида в 5% растворе для инъекций

##### Пиридоксина гидрохлорид (Pyridoxine hydrochloride)



3-гидрокси-4,5-бис(гидроксиметил)-2-метилпиридина гидрохлорид

Содержимое двух ампул переносят в пенициллиновый флакон. Затем 1,00 мл исследуемого раствора переносят в мерную колбу вместимостью 50,0 мл и доводят до метки 0,1 М  $\text{HCl}$ . В мерную колбу вместимостью 50,0 мл переносят 0,50 мл раствора, полученного при разбавле-

нии, и доводят до метки 0,1 М НСl. Измеряют оптическую плотность конечного раствора при 290 нм в кювете с толщиной поглощающего слоя 1 см.

Массу пиридоксина гидрохлорида ( $m$ , г) в 1 мл испытуемого раствора рассчитывают по формуле

$$m = \frac{A \cdot 50,0 \cdot 50,0}{430 \cdot 0,50 \cdot 100,0} = \frac{A \cdot 50}{430},$$

где  $A$  – оптическая плотность конечного раствора при 290 нм, 430 – удельный показатель поглощения пиридоксина гидрохлорида.

Содержание пиридоксина гидрохлорида в 1 мл раствора должно быть 0,0485–0,0515 г.



#### Литература

[1] С. 534–542; [3] С. 83–94; [5] С. 374–375, 385–387.

## ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРИДИН-3-КАРБОНОВОЙ И ПИРИДИН-4-КАРБОНОВОЙ КИСЛОТ

### Цель:

■ знать способы получения, свойства, контроль качества, хранение и медицинское применение производных пиридин-3-карбоновой (кислота никотиновая, никотинамид, никетамид, пикамилон) и пиридин-4-карбоновой кислот (изониазид, фтивазид, этионамид, протионамид, ниаламид);

■ уметь проводить контроль качества производных пиридин-3-карбоновой (на примере субстанции кислоты никотиновой) и пиридин-4-карбоновой кислот (на примере спектрофотометрического определения изониазида и фтивазида).



### Вопросы для подготовки к занятию

1. Общая характеристика химического строения и фармакологической активности, связь структуры и действия лекарственных средств, относящихся к производным пиридин-3-карбоновой кислоты.
2. Производные пиридин-3-карбоновой кислоты: кислота никотиновая, никотинамид, никетамид, пикамилон.
3. Общая характеристика химического строения и фармакологической активности, связь структуры и действия лекарственных средств, относящихся к производным пиридин-4-карбоновой кислоты.
4. Производные пиридин-4-карбоновой кислоты: изониазид, фтивазид, этионамид, протионамид, ниаламид.



### Тестовые вопросы

Среди ответов к каждому вопросу есть только один правильный. Выберите его.

- 1) Кислоту никотиновую получают окислением:
1. пиридина;
  2. пиперидина;
  3. 2-метилпиридина;
  4. 3-метилпиридина.

2) Является амфолитом:

1. амид кислоты никотиновой;
2. кислота никотиновая;
3. диэтиламид кислоты никотиновой;
4. никотин.

3) Укажите реагенты, при взаимодействии которых с пиридином образуются полиметиновые основания и глутаконовый альдегид: а) 2,4-динитрохлорбензол; б) меди (II) ацетат; в) натрия амид; г) бромциан.

1. б, в;
2. а, г;
3. а, б, в;
4. б, в, г.

4) При нагревании никотинамида с 0,1 М NaOH появляется запах:

1. аммиака;
2. пиридина;
3. диэтиламина;
4. триэтиламина.

5) В молекуле пикамилаона присутствует функциональная группа:

1. сложноэфирная;
2. амидная;
3. спиртовой гидроксил;
4. атом хлора.

6) При нагревании соли изониазида и меди (II) происходит

1. обесцвечивание раствора;
2. изменение окраски раствора и осадка, выделение газа;
3. растворение осадка;
4. образование осадка.

7) Азид образуется в процессе взаимодействия изониазида с

1. кислотой хлорной;
2. иодом;
3. калия броматом;
4. натрия нитритом и кислотой хлороводородной.

8) Фтивазид в отличие от изониазида

1. окрашен в желтый цвет;
2. легко растворим в воде;
3. нерастворим в кислоте уксусной;

4. является жидкостью.

9) При добавлении к этанольному раствору фтивазида раствора натрия гидроксида происходит изменение окраски от светло-жёлтой до:

1. оранжево-жёлтой;
2. красной;
3. синей;
4. зелёной.

10) Укажите форму выпуска фтивазида:

1. раствор для инъекций;
2. мазь;
3. таблетки;
4. драже.

### Задачи для самостоятельного решения

1. При алкалиметрическом титровании (индикатор – фенолфталеин) смеси кислоты аскорбиновой, кислоты никотиновой и сахарозы было израсходовано 4,20 мл 0,1000 М NaOH, а при иодометрическом титровании этой же смеси – 5,60 мл 0,1000 М  $1/2 I_2$ . Рассчитайте массу кислоты никотиновой ( $M = 123,1$  г/моль) в исследуемой смеси.

2. Пробу раствора никетамида объёмом 5,00 мл разбавили водой до 500,0 мл. К 5,00 мл полученного раствора прибавили 5,00 мл 1 М HCl и воду до 500,0 мл. Оптическая плотность конечного раствора при 263 нм и толщине поглощающего слоя 1,00 см оказалась равной 0,700. Рассчитайте концентрацию никетамида (г/мл) в исходном растворе. Удельный показатель поглощения никетамида при 263 нм равен 282.

3. Навеску изониазида массой 0,1020 г поместили в коническую колбу вместимостью 500 мл с притёртой пробкой и растворили в 100 мл воды. К раствору прибавили 2 г NaHCO<sub>3</sub>, 50,0 мл 0,05 М раствора иода и оставили на 30 минут при 40 °С в тёмном месте. После этого колбу поместили на 10 минут в баню со льдом и затем прибавили 20 мл кислоты хлороводородной. Для титрования иода потребовалось 20,00 мл 0,1000 М Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (в контрольном опыте – 49,50 мл). Рассчитайте массовую долю изониазида ( $M = 137,14$  г/моль) в образце.

4. Навеску изониазида массой 0,2500 г растворили в воде, получив 100,0 мл раствора. К 20,0 мл этого раствора прибавили 100 мл воды, 20 мл хлороводородной кислоты, 0,2 г бромид калия и 0,05 мл раствора метилового оранжевого. Для титрования полученной смеси было израсходовано 14,50 мл 0,01667 М раствора калия бромата. Рассчитайте массовую долю изониазида ( $M = 137,14$  г/моль) в образце.

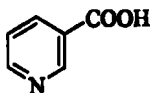
5. В колбу для титрования поместили 10,0 мл сиропа изониазида и 50 мл смеси 1 части калия бромид и 10 частей раствора кислоты хлороводородной (1:6). Для титрования полученной смеси было израсходовано 7,30 мл 0,1000 М  $\text{NaNO}_2$ . Рассчитайте массу изониазида ( $M = 137,14$  г/моль) в 1 мл испытуемого сиропа.



## Лабораторная работа

### 1. Контроль качества субстанции кислоты никотиновой

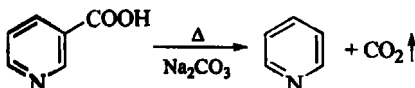
**Кислота никотиновая (Nicotinic acid, Acidum nicotinicum)**



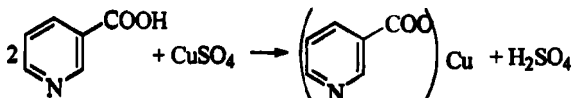
кислота пиридин-3-карбоновая

**Описание.** Белый кристаллический порошок без запаха, слабокислого вкуса. Умеренно растворим в воде и 95% спирте, растворим в горячей воде, очень мало растворим в эфире.

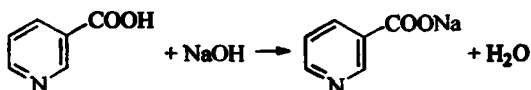
**Идентификация.** 0,1 г испытуемого образца нагревают с 0,1 г безводного натрия карбоната; развивается запах пиридина.



К 3 мл теплого раствора испытуемого образца (1:100) приливают 1 мл раствора меди сульфата; выпадает осадок синего цвета. К 10 мл такого же раствора прибавляют 0,5 мл раствора меди сульфата и 2 мл раствора аммония роданида; появляется зеленое окрашивание.



**Количественное определение.** Около 0,3 г испытуемого образца (точная навеска) помещают в коническую колбу вместимостью 100 мл, растворяют в 25 мл свежeproкипяченной горячей воды и по охлаждению титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида до не исчезающего в течение 1–2 минут розового окрашивания (индикатор – фенолфталеин).



Массовую долю ( $\omega$ , %) кислоты никотиновой находят по формуле:

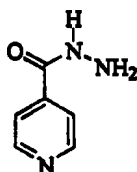
$$\omega = \frac{V_T \cdot T \cdot 100}{g},$$

где  $V_T$  – объем 0,1 М NaOH, израсходованный при титровании, мл;  $g$  – масса навески, взятой для анализа, г.

1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида соответствует 0,01231 г  $\text{C}_6\text{H}_5\text{NO}_2$ , которой в испытуемом образце должно быть не менее 99,5% в пересчете на сухое вещество.

## 2. Спектрофотометрическое определение изониазида

Изониазид (Isoniazid)



пиримидин-4-карбогидразид

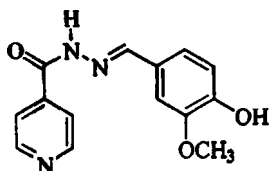
Около 0,1 г (точная навеска) изониазида растворяют в воде в мерной колбе вместимостью 100,0 мл и доводят водой до метки. Затем 1,00 мл полученного раствора переносят в мерную колбу вместимостью 100,0 мл, доводят водой до метки и тщательно перемешивают. Измеряют оптическую плотность конечного раствора при 266 нм в кювете с толщиной слоя 1 см относительно воды очищенной. Массовую долю изониазида в образце (%) рассчитывают по формуле

$$\omega = \frac{A \cdot 100,0 \cdot 100}{378 \cdot 1,00 \cdot g},$$

где  $A$  – оптическая плотность конечного раствора при 266 нм; 378 – удельный показатель поглощения изониазида при 266 нм;  $g$  – масса навески (г)

### 3. Спектрофотометрическое определение фтивазида в таблетках

#### Фтивазид (Ftivazide)



[(4-гидрокси-3-метоксифенил)метилен]гидразид

Около 0,01 г (точная навеска) порошка растёртых таблеток растворяют в спирте в мерной колбе вместимостью 50,0 мл и доводят спиртом до метки. После отстаивания в течение 30 минут (или фильтрования) 5,00 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 50,0 мл и доводят спиртом до метки. Измеряют оптическую плотность конечного раствора в кювете с толщиной слоя 1 см при 274 нм относительно этилового спирта. Массу фтивазид, считая на среднюю массу одной таблетки, вычисляют по формуле:

$$m = \frac{A \cdot 50,0 \cdot 50,0 \cdot m_{cp}}{325 \cdot 5,00 \cdot 100 \cdot g} = \frac{A \cdot 5 \cdot m_{cp}}{325 \cdot g},$$

где  $A$  – оптическая плотность конечного раствора при 274 нм; 325 – удельный показатель поглощения фтивазид при 274 нм; где  $m_{cp}$  – средняя масса одной таблетки, г;  $g$  – масса навески, г.



#### Литература

[1] С. 518–534; [3] С. 95–119; [5] С. 371–373, 376–385.

# ПРОИЗВОДНЫЕ ТРОПАНА

## Цель:

■ знать способы получения, свойства, контроль качества, хранение и медицинское применение производных тропана (атропина сульфат, скополамина гидробромид, гоматропина гидробромид, дифенилтропина гидрохлорид, ипратропиум бромид, кокаина гидрохлорид), а также синтетических М-холинблокаторов (апрофен, тропикамид);

■ уметь проводить контроль качества производных тропана (на примере раствора атропина сульфата).



## Вопросы для подготовки к занятию

1. Общая характеристика химического строения и фармакологической активности, связь структуры и действия лекарственных средств, относящихся к производным тропана.

2. Лекарственные средства, воспроизводящие структуру природных тропановых алкалоидов: атропина сульфат, скополамина гидробромид.

3. Производные тропана, модифицированные по ацильному фрагменту: гоматропина гидробромид, дифенилтропина гидрохлорид (тропадин).

4. Лекарственные средства, содержащие модифицированный остаток тропина: ипратропиум бромид.

5. Синтетические М-холинблокаторы: апрофен, тропикамид.

6. Производные экголина: кокаина гидрохлорид.



## 1 Тестовые вопросы

Среди ответов к каждому вопросу есть только один правильный. Выберите его.

1) Укажите систематическое название тропана:

1. 8-метил-8-азабицикло[3.2.1]октан;

2. 8-этил-8-азабицикло[3.2.1]октан;

3. 8-метил-8-азабицикло[2.2.2]октан;

4. 8-азабицикло[2.2.2]октан

2) Представителем 3β-тропановых алкалоидов является:

1. гиосциамин;
2. атропин;
3. гиоспин;
4. кокаин.

3) Атровент в отличие от атропина:

1. является М-холиномиметиком;
2. действует преимущественно на ЦНС;
3. действует только в месте применения;
4. хорошо проникает через гематоэнцефалический барьер.

4) В основе получения тропина лежит реакция Робинсона-Шепфа, заключающаяся в конденсации дикалиевой соли метилового эфира ацетондикарбоновой кислоты, метиламина и:

1. фурфуrolа;
2. дигидрофурана;
3. янтарной кислоты;
4. янтарного альдегида.

5) Обладает оптической активностью:

1. атропина сульфат;
2. скополамина гидробромид;
3. атровент;
4. тропацин.

6) Две сложноэфирные группы содержатся в молекуле:

1. атропина;
2. гоматропина;
3. скополамина;
4. кокаина.

7) Спектр поглощения атропина в УФ-области похож на спектр поглощения:

1. фенола;
2. бензола;
3. анилина;
4. резорцина.

8) Укажите вещества, вступающие в реакцию Витали-Морена в обычных условиях: а) ипратропиум бромид; б) апрофен; в) троповая кислота; г) гоматропина гидробромид.

1. в, г;

2. а, б, в, г;
3. б, в, г;
4. а, б.

9) При добавлении к раствору коканна гидрохлорида 1% раствора калия перманганата происходит:

1. обесцвечивание раствора;
2. появление белого творожистого осадка;
3. образование кристаллического осадка фиолетового цвета;
4. выделение пузырьков газа и изменение окраски раствора.

10) При дегидратации атропина образуется:

1. тропин;
2. гоматропин;
3. апоатропин;
4. гиосциамин.

11) Ацидиметрическое определение атропина сульфата в среде кислоты уксусной (титрант – 0,1 М  $\text{HClO}_4$ ) основано на превращении:

1. одной молекулы основания атропина в катион;
2. двух молекул основания атропина в катион;
3. сульфат-иона в гидросульфат;
4. сульфат-иона в серную кислоту

12) Лекарственная форма, характерная для всех веществ ряда – атропина сульфат, гоматропина гидробромид, тропикамид – это:

1. таблетки;
2. суппозитории;
3. мазь;
4. глазные капли.

#### Задачи для самостоятельного решения

1. К 5,00 мл раствора атропина сульфата ( $M = 694,8$  г/моль, моногидрат), содержащего натрия хлорид, прибавили 3 мл хлороформа и 4 капли раствора фенолфталеина. При титровании полученной смеси было израсходовано 3,60 мл 0,0200 М  $\text{NaOH}$ . Рассчитайте массу атропина сульфата (мг) в 1 мл испытуемого раствора.

2. Навеску массой 0,5000 г высушенного при 100 °С образца атропина сульфата ( $M = 676,8$  г/моль, безводный) растворили в 10 мл кислоты уксусной безводной при слабом нагревании на водяной бане. К охлаждённому раствору прибавили 3 капли раствора кристаллического

фиолетового. Для титрования полученного раствора потребовалось 7,70 мл 0,1 М  $\text{HClO}_4$  ( $k = 0,9985$ ) (в контрольном опыте 0,30 мл). Рассчитайте массовую долю атропина сульфата в образце.

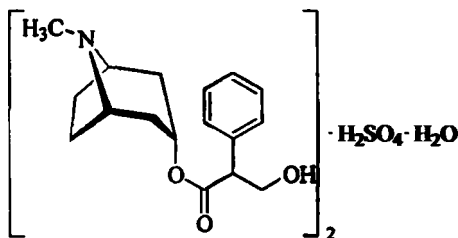
3. Навеску массой 20,0 мг кокаина гидрохлорида ( $M = 339,8$  г/моль) растворили в 0,01 М  $\text{HCl}$ , получив до 10,0 мл раствора. Затем 1,00 мл этого раствора разбавили 0,01 М  $\text{HCl}$  до 100,0 мл. Оптическая плотность полученного раствора при 233 нм и толщине поглощающего слоя 1,00 см оказалась равной 0,780. Рассчитайте величины удельного и молярного показателей поглощения кокаина гидрохлорида при 233 нм.



### Лабораторная работа

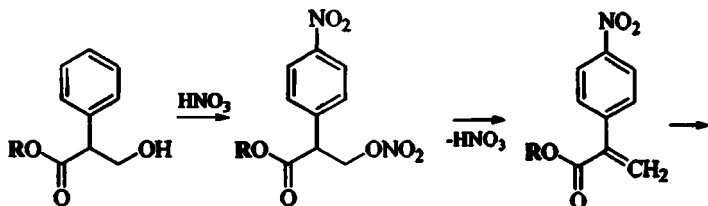
#### Контроль качества 0,1% раствора атропина сульфата

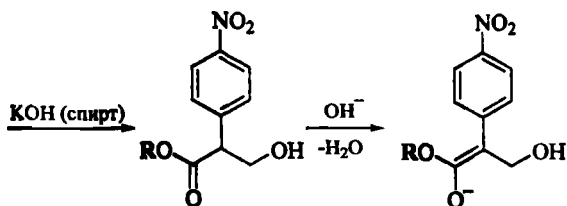
##### Атропина сульфат (Atropine sulphate)



бис (1*R*,3*r*,5*S*)-3-[(*RS*)-(3-гидрокси-2-фенилпропионил)окси]-  
-8-метил-8-азабицикло [3.2.1]октана сульфат

**Идентификация.** 1. В фарфоровую чашку помещают 4-5 капель испытуемого раствора и выпаривают досуха. Затем прибавляют 1 мл кислоты азотной концентрированной и снова выпаривают на водяной бане досуха. После охлаждения к раствору прибавляют 0,5 мл ацетона, 2 капли 0,5 М этанольного раствора калия гидроксида. Появляется фиолетовое окрашивание, которое скоро исчезает.

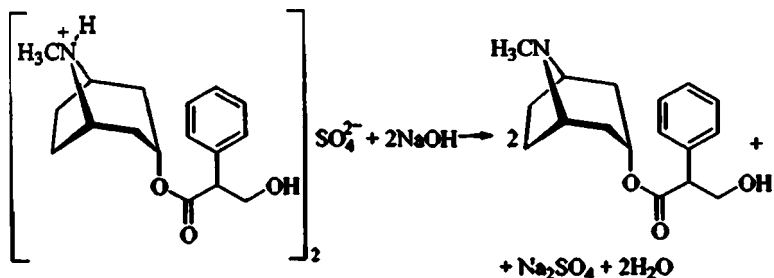




2. В фарфоровой чашке выпаривают досуха 2–4 капли испытуемого раствора. Остаток нагревают с 1–2 каплями раствора *n*-диметиламинобензальдегида. Появляется красное окрашивание, переходящее в малиновое.

3. К 2–3 каплям испытуемого раствора прибавляют 1 мл воды, 2 капли кислоты хлороводородной разведенной и 3 капли раствора бария хлорида. Образуется белый осадок, нерастворимый в разбавленных кислотах.

**Количественное определение.** К 2 мл испытуемого раствора прибавляют 3 мл смеси спирта этилового и хлороформа 1:1, 4 капли раствора фенолфталеина и титруют 0,02 М раствором натрия гидроксида при сильном взбалтывании до появления розовой окраски водного слоя.



Массу атропина сульфата (г) в 1 мл испытуемого раствора рассчитывают по формуле:

$$m = \frac{V_T \cdot T}{V_{\text{пробы}}},$$

где  $V_T$  — объем 0,02 М NaOH, израсходованный при титровании, мл;  $V_{\text{пробы}}$  — объем пробы, мл.

1 мл 0,02 М NaOH соответствует 0,00695 г атропина сульфата.



#### Литература

[1] С. 531–533; 542–553; [3] С. 120–142; [5] С. 387–396.

# КОЛЛОКВИУМ № 1

## Цель:

■ знать способы получения, свойства, контроль качества, хранение и медицинское применение лекарственных средств – производных фурана, тиафена, бензопирана, пиррола, пиразола, индола, имидазола, пиперидина, пиперазина, пиридина, изученных на занятиях 1–12;



## Вопросы для подготовки к занятию

1. Общая характеристика химического строения и фармакологической активности, связь структуры и действия лекарственных средств, относящихся к производным фурана и тиафена.
2. Общая характеристика химического строения и фармакологической активности, связь структуры и действия лекарственных средств, относящихся к производным кумарина и индана.
3. Общая характеристика химического строения и фармакологической активности, связь структуры и действия лекарственных средств, относящихся к производным хромана, фенилхромана и бензо-гамма-пирона.
4. Общая характеристика химического строения и фармакологической активности, связь структуры и действия лекарственных средств, относящихся к производным пиррола
5. Общая характеристика химического строения и фармакологической активности, связь структуры и действия лекарственных средств, относящихся к производным пиразола.
6. Общая характеристика химического строения и фармакологической активности, связь структуры и действия лекарственных средств, относящихся к производным индола.
7. Общая характеристика химического строения и фармакологической активности, связь структуры и действия лекарственных средств, относящихся к эргоалкалоидам и их производным.
8. Общая характеристика химического строения и фармакологической активности, связь структуры и действия лекарственных средств, относящихся к производным имидазола
9. Общая характеристика химического строения и фармакологической активности, связь структуры и действия лекарственных средств, относящихся к производным имидазолина и бензимидазола

10.Общая характеристика химического строения, связь структуры и действия лекарственных средств, относящихся к антагонистам гистаминовых рецепторов.

11.Общая характеристика химического строения и фармакологической активности, связь структуры и действия лекарственных средств, относящихся к производным пиперидина и пиперазина.

12.Общая характеристика химического строения и фармакологической активности, связь структуры и действия лекарственных средств, относящихся к производным пиридинметанола и 1,4-дигидропиридина.

13.Общая характеристика химического строения и фармакологической активности, связь структуры и действия лекарственных средств, относящихся к производным пиридин-3-карбоновой кислоты.

14.Общая характеристика химического строения и фармакологической активности, связь структуры и действия лекарственных средств, относящихся к производным пиридин-4-карбоновой кислоты.

15.Общая характеристика химического строения и фармакологической активности, связь структуры и действия лекарственных средств, относящихся к производным тропана

16.Производные фурана: амиодарон, гризеофульвин. Производные тиафена: тиклопидин.

17.Производные 5-нитрофурана: нитрофурал, нитрофурантонин, фуразолидон, фурагин.

18.Кумарины и их производные: этилбискумацетат, фепромарон, аценокумарол. Производные индана: фениндион.

19.Хромановые соединения: токоферола ацетат и производные бензо-гамма-пирона: натрия хромогликат.

20.Фенилхромановые соединения: рутозид, кверцетин, дигидрокверцетин.

21.Производные пиррола: цианокобаламин, гидроксокобаламин, кобамамид.

22.Производные тетрагидропиррола: линкомицин, клиндамицин.

23.Производные пирролизидина: платифиллина гидротартрат.

24.Производные индола: триптофан, серотонина адипинат, суматриптана сукцинат, ондансетрон, трописетрон

25.Производные индола: арбидол, индометацин.

26.Производные индола: резерпин, винпоцетин.

27.Растворимые эргоалкалоиды – амиды лизергиновой кислоты и их производные: эргометрина малеат, метилэрготрина тартрат. Производные клавировых алкалоидов: ницерголин.

28.«Пептидные» эргоалкалоиды и их производные: эрготамина тартрат, дигидроэрготамина мезилат, дигидроэргокристина мезилат, бромокриптина мезилат.

29.Производные пиразола: феназон, метамизол-натрий, фенилбутазон, пропифеназон.

30.Производные имидазола: пилокарпина гидрохлорид, метронидазол.

31.Противогрибковые лекарственные средства группы производных имидазола: клотримазол, кетоконазол и 1,2,4-триазола: флуконазол.

32.Гистамина дигидрохлорид. Блокаторы  $H_1$ -гистаминовых рецепторов: дифенгидрамина гидрохлорид, хлоропирамин

33.Блокаторы  $H_2$ -гистаминовых рецепторов: циметидин, ранитидин, фамотидин.

34.Производные имидазолина: клонидина гидрохлорид, нафазолина нитрат, ксилометазолин.

35.Производные бензимидазола: бендазола гидрохлорид, омепразол, домперидон.

36.Производные пиперидина: тригексифенидила гидрохлорид, кетотифен, лоратадин. Производные пиперазина: циннаризин.

37.Производные пиридинметанола: пиридоксина гидрохлорид, пиридоксальфосфат.

38.Производные метилпиридина: пирикарбат, эмоксипин.

39.Производные 1,4-дигидропиридина: нифедипин, амлодипин, никардипин.

40.Производные пиридин-3-карбоновой кислоты: кислота никотиновая, никотинамид, никетамид, пикамилон.

41.Производные пиридин-4-карбоновой кислоты: изониазид, фтивазид

42. Производные пиридин-4-карбоновой кислоты: протинамид, этионамид, нинамид.

43.Производные тропина и скопина: атропина сульфат, сколамина гидробромид.

44.Производные тропина: гоматропина гидробромид, дифенилтропина гидрохлорид, ипратропиум бромид.

45.Синтетические М-холиноблокаторы: апрофен, тропикамид. Производные экгонина: кокаина гидрохлорид.



## Литература

[1] С. 434–461, 464–503, 505–553, 689–692;

[3] С. 4–12, 17–31, 36–43, 45–142;

[5] С. 331–396.

## ПРОИЗВОДНЫЕ ХИНОЛИНА

### Цель:

■ знать способы получения, свойства, контроль качества, хранение и медицинское применение солей хинных алкалоидов, производных 4-аминохинолина (хлорохина фосфат, гидроксихлорохина сульфат) и 8-гидроксихинолина (хинозол, нитроксолин, хлорхинальдол);

■ уметь проводить контроль качества производных хинолина (на примере таблеток нитроксолина).



### Вопросы для подготовки к занятию

1. Общая характеристика химического строения и фармакологической активности, связь структуры и действия лекарственных средств, относящихся к производным хинолина.

2. Хинные алкалоиды и их соли: хинина сульфат, хинина гидрохлорид, хинина дигидрохлорид, хинидина сульфат.

3. Производные 4-аминохинолина: хлорохина фосфат, гидроксихлорохина сульфат.

4. Производные 8-гидроксихинолина: хинозол, нитроксолин, хлорхинальдол.



### 1 Тестовые вопросы

Среди ответов к каждому вопросу есть только один правильный. Выберите его.

1) Не используется для лечения малярии:

1. хинина гидрохлорид;
2. хинина сульфат;
3. хлорохина фосфат;
4. хинозол.

2) Применяется для лечения аутоиммунных заболеваний:

1. хинидина сульфат;
2. нитроксолин;
3. хлорохина сульфат;
4. хлорхинальдол.

3) В состав хингамина фосфата входят:

1. один катион хингамина и один фосфат-ион;
2. три катиона хингамина и один фосфат-ион;
3. два катиона хингамина и один гидрофосфат-ион;
4. один катион хингамина и два дигидрофосфат-иона.

4) Лучше всего растворим в воде:

1. хинина дигидрохлорид;
2. хинидина сульфат;
3. хинина гидрохлорид;
4. хинина сульфат.

5) Название «2-метил-5,7-дихлор-8-хинолинол» соответствует:

1. хингамину;
2. хинозолу;
3. хлорхинальдолу;
4. хинину.

6) Является правовращающим в 0,1 М HCl:

1. хинина сульфат;
2. хинидина сульфат;
3. хинина гидрохлорид;
4. хинина дигидрохлорид

7) Флуоресценция хинина усиливается в присутствии:

1. кислоты серной;
2. кислоты хлороводородной;
3. гидроксида натрия;
4. бария гидроксида.

8) Хинина сульфат и хинидина сульфат нельзя различить:

1. с помощью таллеохинной пробы;
2. по растворимости в воде;
3. по величине удельного вращения;
4. методом ТСХ.

9) Укажите специфические примеси для хинина: а) дигидрохинин;

б) хинидин; в) цинхонидин; г) цинхонин.

1. а, б;
2. а, б, в;
3. б, г;
4. а, в, г.

10) Фактор эквивалентности хинидина сульфата при его титровании раствором  $\text{HClO}_4$  в среде уксусного ангидрида равен:

1. 1;
2.  $1/2$ ;
3.  $1/3$ ;
4.  $1/4$

11) Форма выпуска нитроксолина:

1. таблетки;
2. раствор для инъекций;
3. глазные капли;
4. мазь

12) При нагревании сернокислых солей хинина образуется:

1. цинхонин;
2. хинотоксин;
3. эритрохин;
4. хинидин.

#### Задачи для самостоятельного решения

1. К пробе объемом 1,00 мл раствора хинина гидрохлорида, содержащего натрия хлорид, прибавили 3 мл хлороформа. Для титрования полученной смеси в присутствии фенолфталеина было израсходовано 1,26 мл 0,0200 М NaOH. Затем к 1,00 мл испытуемого раствора прибавили 2 капли раствора бромфенолового синего, кислоту уксусную разведенную и оттитровали 0,1000 М  $\text{AgNO}_3$ . Для титрования потребовалось 1,55 мл данного раствора титранта. Рассчитайте массы хинина гидрохлорида ( $M = 396,9$  г/моль) и натрия хлорида ( $M = 58,44$  г/моль) в 10 мл исследуемого раствора.

2. Навеску хлорохина фосфата ( $M = 515,9$  г/моль) массой 0,1000 г растворили в воде и довели данным растворителем до объема 100,0 мл. Затем 1,00 мл этого раствора разбавили водой до 100,0 мл. Оптическая плотность конечного раствора при 342 нм и толщине поглощающего слоя 1,00 см оказалась равной 0,375. Рассчитайте величины удельного и молярного показателей поглощения хлорохина фосфата при 342 нм.

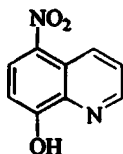
3. Навеску хинизола массой 0,5226 г растворили в 50 мл свежeproкипяченной и охлажденной воды. К раствору прибавили 20 мл хлороформа. Для титрования полученной смеси было израсходовано 26,00 мл 0,1 М NaOH ( $k = 1,0200$ ). Рассчитайте массовую долю хинизола ( $M = 388,40$  г/моль) в образце.



## Лабораторная работа

### Контроль качества таблеток нитроксолина

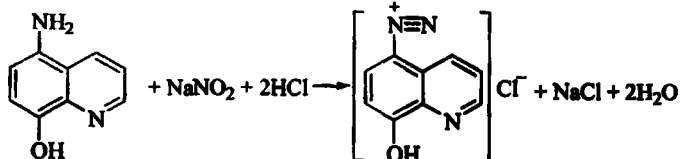
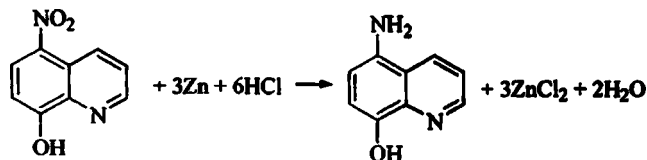
#### Нитроксолин (Nitroxoline)

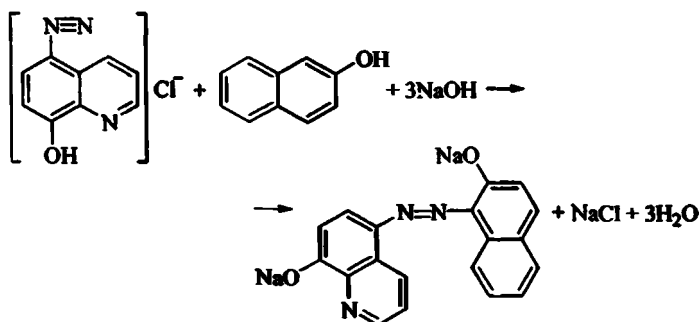


5-нитро-8-хинолинол

**Идентификация.** 1. Одну таблетку, растёртую в порошок, взбалтывают в течение 5 минут с 5 мл кислоты хлороводородной разведённой, после чего раствор фильтруют. К 1 мл фильтрата прибавляют 4 мл воды и 1 мл раствора железа (III) хлорида. Появляется интенсивное зелёное окрашивание.

2. К 3 мл фильтрата прибавляют 0,01 г цинковой пыли, нагревают на кипящей водяной бане в течение 2-х минут и фильтруют. К фильтрату прибавляют 4 мл воды и 0,5 мл 0,1 М раствора натрия нитрита, взбалтывают; полученный раствор прибавляют к 3 мл щелочного раствора  $\beta$ -нафтола. Появляется красно-фиолетовое окрашивание.





**Количественное определение.** Две таблетки, покрытые оболочкой, помещают в мерную колбу вместимостью 250,0 мл, прибавляют 20 мл воды и 50 мл 0,2 М NaOH. Колбу помещают на кипящую водяную баню и нагревают в течение 15 минут, периодически взбалтывая содержимое. Охлаждают, доводят объем раствора 0,2 М NaOH до метки. Полученный раствор тщательно перемешивают и фильтруют через бумажный фильтр, отбрасывая первые 15 мл фильтрата. В мерную колбу вместимостью 250,0 мл помещают 2,00 мл фильтрата и доводят объем раствора 0,2 М NaOH до метки. Измеряют оптическую плотность полученного раствора на спектрофотометре при длине волны 450 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм относительно 0,2 М NaOH. Параллельно измеряют оптическую плотность раствора, полученного при использовании рабочего стандартного образца (PCO) нитроксолина.

Массу нитроксолина в одной таблетке рассчитывают по формуле:

$$m = \frac{A \cdot m_0 \cdot 5,00 \cdot 250,0 \cdot 250,0}{A_0 \cdot 2 \cdot 2,00 \cdot 500,0 \cdot 250,0} = \frac{A \cdot m_0 \cdot 5,00}{A_0 \cdot 8,00},$$

где  $A$  – оптическая плотность исследуемого раствора;  $A_0$  – оптическая плотность раствора PCO;  $m_0$  – масса навески PCO нитроксолина.

Содержание нитроксолина в одной таблетке должно быть от 0,0463 до 0,0538 г.



## Литература

[1] С. 553–564; [3] С. 143–157; [5] С. 397–406.

# ФТОРХИНОЛОНЫ. ПРОИЗВОДНЫЕ ХИНУКЛИДИНА

## Цель:

■ знать способы получения, свойства, контроль качества, хранение и медицинское применение фторхинолонов (ципрофлоксацин, офлоксацин, пефлоксацин, норфлоксацин, ломефлоксацин) и производных хинуклидина (ацеклидин, хифенадин);

■ уметь проводить контроль качества фторхинолонов (на примере спектрофотометрического определения ципрофлоксацина в таблетках).



## Вопросы для подготовки к занятию

1. Общая характеристика химического строения и фармакологической активности, связь структуры и действия лекарственных средств, относящихся к производным хинолин-4-она (фторхинолоны).

2. Фторхинолоны: ципрофлоксацин, офлоксацин, пефлоксацин, норфлоксацин, ломефлоксацин.

3. Общая характеристика химического строения и фармакологической активности, связь структуры и действия лекарственных средств, относящихся к производным хинуклидина.

4. Производные хинуклидина: ацеклидин, хифенадин.



## 1 Тестовые вопросы

Среди ответов к каждому вопросу есть только один правильный. Выберите его.

1) Два атома фтора содержатся в молекуле:

1. норфлоксацина;
2. пефлоксацина;
3. ломефлоксацина;
4. левофлоксацина.

2) Не является обязательным для проявления фторхинолоном антибактериальной активности:

1. атом азота в 1-м положении;
2. атом фтора в 6-м положении;
3. карбоксильная группа в 3-м положении;
4. оксогруппа в 4-м положении.

3) Хинолоном третьего поколения является:

1. ципрофлоксацин;
2. левофлоксацин;
3. пефлоксацин;
4. норфлоксацин.

4) Укажите возможное исходное вещество для промышленного синтеза фторхинолонов:

1. 6-фторхинолин;
2. 4-хинолон;
3. хинолин-3-карбоновая кислота;
4. 4-фтор-3-хлоранилин.

5) В виде соли метансульфоновой кислоты применяют:

1. ципрофлоксацин;
2. норфлоксацин;
3. пефлоксацин;
4. офлоксацин.

6) Укажите фторхинолон, молекула которого хиральна:

1. ципрофлоксацин;
2. офлоксацин;
3. норфлоксацин;
4. пефлоксацин.

7) При контроле чистоты ципрофлоксацина методом ТСХ обнаруживают примесь:

1. фторхинолоновой кислоты;
2. хинолин-3-карбоновой кислоты;
3. норфлоксацина;
4. фторид-ионов.

8) Укажите верные утверждения: а) ИК-спектр фторхинолонов не имеет полос поглощения в диапазоне  $1600-1800\text{ см}^{-1}$ ; б) при ионизации карбоксильной группы происходит незначительное гипсохромное смещение основной полосы поглощения в УФ-спектре ципрофлоксацина; в) ИК-спектр офлоксацина имеет полосы поглощения в диапазоне  $3000-3500\text{ см}^{-1}$ ; г) комплексы фторхинолонов с ионом алюминия не флуоресцируют.

1. а, б;
2. а, в, г;

3. б, в;

4. в, г.

9) Количественный анализ субстанций фторхинолонов согласно современной НД обычно проводят методом:

1. ВЭЖХ;
2. ГЖХ;
3. спектрофотометрии;
4. неводного титрования.

10) Укажите вид фармакологической активности, который характерен для сложных эфиров хинуклидин-3-ола:

1. М-холиномиметики;
2. антигистаминные средства;
3. ганглиоблокаторы;
4. противомикробные средства.

11) Фенкарол в отличие от ацеклидина:

1. мало растворим в воде;
2. окрашен в жёлтый цвет;
3. не взаимодействует с реактивом Марки;
4. является простым эфиром.

12) Верным является то, что:

1. содержание ацеклидина в глазных каплях и растворе для инъекций одинаково;
2. содержание ацеклидина в глазных каплях больше, чем в растворе для инъекций;
3. содержание ацеклидина в глазных каплях меньше, чем в растворе для инъекций;
4. раствор для инъекций не является лекарственной формой ацеклидина.



#### Задачи для самостоятельного решения

1. Навеску норфлоксацина массой 0,2400 г растворили в 80 мл кислоты уксусной безводной. Для титрования полученного раствора было израсходовано 7,50 мл 0,1000 М  $\text{HClO}_4$ . Рассчитайте массовую долю норфлоксацина ( $M = 319,3$  г/моль) в образце.

2. Навеску массой 0,1587 г порошка растёртых таблеток ципрофлоксацина гидрохлорида растворили в 0,1 М  $\text{HCl}$ , получив 250,0 мл раствора. Необходимое количество раствора профильтровали через бумаж-

ный фильтр. Фильтрат объемом 1,00 мл поместили в мерную колбу вместимостью 100,0 мл и довели 0,1 М НСl до метки. Оптическая плотность полученного раствора при 278 нм в кювете толщиной 1,00 см оказалась равной 0,400. Вычислите массу ципрофлоксацина гидрохлорида, считая на среднюю массу одной таблетки. Градуировочный график описывается уравнением  $A = 0,108C$ , где  $C$  – концентрация ципрофлоксацина гидрохлорида в растворе (мкг/мл). Средняя масса одной таблетки равна 0,4122 г.

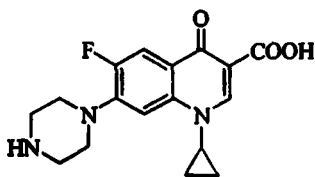
3. К пробе объемом 1,00 мл глазных капель содержащих ацеклидин и кислоту борную прибавили 3 мл хлороформа. При титровании полученной смеси (индикатор – фенолфталеин) было израсходовано на 0,98 мл больше 0,1000 М NaOH, чем в контрольном опыте. Рассчитайте массу ацеклидина ( $M = 307,4$  г/моль) в 10 мл испытуемого образца глазных капель.



## Лабораторная работа

### Спектрофотометрическое определение ципрофлоксацина в таблетках

#### Ципрофлоксацин (Ciprofloxacin)



1,4-дигидро-4-оксо-7-(1-пиперазин)-1-циклопропил-6-фторхинолин-3-карбоновая кислота

Точную навеску (около 0,2 г для таблеток с номинальным содержанием лекарственного средства 0,25 г и 0,1 г – с номинальным содержанием 0,5 г) порошка растёртых таблеток растворяют в воде в мерной колбе вместимостью 100,0 мл. Раствор фильтруют через бумажный фильтр («синяя лента»), отбрасывая первые 10–15 мл фильтрата. Фильтрат объемом 5,00 мл помещают в мерную колбу вместимостью 50,00 мл и доводят водой очищенной до метки. Затем 2,00 мл раствора, полученного при разбавлении, помещают в мерную колбу вместимостью 50,0 мл, добавляют 5,00 мл 0,1 М НСl, доводят водой очищенной

до метки и перемешивают. Измеряют оптическую плотность конечного раствора при 278 нм в кювете толщиной 1 см относительно 0,01 М НСl.

Массу ципрофлоксацина гидрохлорида ( $m$ , г), считая на среднюю массу одной таблетки, вычисляют по формуле:

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

где  $A$  – оптическая плотность исследуемого раствора; 1080 – удельный показатель поглощения ципрофлоксацина гидрохлорида в условиях измерения оптической плотности;  $m_{\text{ср}}$  – средняя масса одной таблетки, г;  $g$  – масса порошка растёртых таблеток, взятого для анализа, г.



### Литература

[1] С. 564–567; [3] С. 161–167; [5] С. 407–409.

## ПРОИЗВОДНЫЕ ИЗОХИНОЛИНА

### Цель:

■ знать способы получения, свойства, контроль качества, хранение и медицинское применение производных бензилизохинолина (папаверина гидрохлорид, дротаверина гидрохлорид), производных фенантренизохинолина (морфин, кодеин), полусинтетических производных морфина (этилморфин, апоморфин), синтетических наркотических анальгетиков (тримеперидина гидрохлорид, фентанил, альфентанил, трамадола гидрохлорид) и лекарственных средств, близких по структуре к наркотическим анальгетикам (лоперамида гидрохлорид, налоксона гидрохлорид);

■ уметь проводить контроль качества производных изохинолина (на примере субстанции и раствора для инъекций папаверина гидрохлорида).



### Вопросы для подготовки к занятию

1. Общая характеристика химического строения и фармакологической активности, связь структуры и действия лекарственных средств, относящихся к производным бензилизохинолина

2. Производные бензилизохинолина: папаверина гидрохлорид, дротаверина гидрохлорид.

3. Общая характеристика химического строения, связь структуры и действия лекарственных средств, относящихся к наркотическим анальгетикам.

4. Производные фенантренизохинолина: морфина гидрохлорид, кодеин, кодеина фосфат.

5. Полусинтетические производные морфина: этилморфина гидрохлорид, апоморфина гидрохлорид.

6. Синтетические наркотические анальгетики: тримеперидина гидрохлорид, фентанил, альфентанил, трамадола гидрохлорид.

7. Лекарственные средства, близкие по структуре к наркотическим анальгетикам: лоперамида гидрохлорид, налоксона гидрохлорид.



### 1 Тестовые вопросы

Среди ответов к каждому вопросу есть только один правильный. Выберите его.

1) Выберите верные утверждения, относящиеся к изохинолину: а) при комнатной температуре является твердым веществом; б) обладает

более сильными основными свойствами, чем хинолин; в) относится к ароматическим соединениям; г) не вступает в реакции нуклеофильного замещения.

1. а, б;
2. б, в;
3. в, г;
4. а, г.

2) В молекуле папаверина присутствуют четыре атома:

1. азота;
2. кислорода;
3. углерода;
4. серы.

3) Кристаллический порошок светло-жёлтого цвета, без запаха. Растворим в воде и этиловом спирте. Данное описание соответствует:

1. папаверина гидрохлориду;
2. морфина гидрохлориду;
3. фентанилу;
4. дротаверина гидрохлориду.

4) Не содержится в растительном сырье:

1. морфин;
2. кодеин;
3. этилморфин;
4. папаверин.

5) Анальгетическая активность морфина значительно уменьшается при:

1. удалении фенольного гидроксила;
2. удалении спиртового гидроксила;
3. гидрировании двойной связи;
4. ацетилировании спиртового гидроксила.

6) Обладает более выраженной анальгетической активностью, чем морфин:

1. 3-О-метилморфин;
2. норморфин;
3. 6-О-ацетилморфин;
4. 3-О-этилморфин.

7) При «удалении» из молекулы морфина колец В, С и Е образуется группа наркотических анальгетиков:

1. 5,9-диметилбензоморфаны;
2. 4-фенилпиперидины;
3. морфинаны;
4. арилциклогексаноламины.

8) Не является гетероциклическим соединением:

1. трамадол;
2. лоперамид;
3. альфентанил;
4. тримеперидин.

9) Кодеин-основание в отличие от кодеина фосфата:

1. легко растворим в воде;
2. при растворении в воде образует раствор с pH 5;
3. практически нерастворим в этаноле;
4. легко растворим в хлороформе.

10) УФ-спектр поглощения кодеина в отличие от спектра поглощения морфина:

1. практически не зависит от pH;
2. не имеет максимумов в диапазоне 200–350 нм;
3. имеет полосу поглощения в диапазоне 400–450 нм;
4. при добавлении этанола смещается bathochromно на 50 нм.

11) К 10 мг кодеина фосфата прибавляют 1 мл 96%-ной кислоты серной, 1 каплю 1,3%-ного раствора железа (III) хлорида и нагревают на водяной бане. Раствор окрашивается в синий цвет. При добавлении 0,05 мл кислоты азотной концентрированной окраска раствора:

1. исчезает;
2. не изменяется;
3. становится красной;
4. становится желтой.

12) Раствор для инъекций 0,005% является формой выпуска:

1. апоморфина;
2. лоперамида;
3. фентанила;
4. кодеина.

## Задачи для самостоятельного решения

1. Навеску папаверина гидрохлорида ( $M = 375,9$  г/моль) массой 25,0 мг растворили в 0,01 М НСl, получив 100,0 мл раствора. Затем 5,00 мл этого раствора разбавили до 250,0 мл 0,01 М НСl. Оптическая плотность конечного раствора при длине волны 250 нм и толщине поглощающего слоя 10,0 мм оказалась равной 0,815. Рассчитайте величины удельного и молярного показателей поглощения папаверина гидрохлорида в условиях измерения оптической плотности.

2. К навеске массой 0,5120 г суппозитория, содержащего папаверина гидрохлорид, прибавили 3 мл диэтилового эфира, 2 мл свежeproкипячённой и охлаждённой воды и перемешивали до растворения лекарственного средства. Затем к раствору прибавили 1 мл 96%-ного этанола, нейтрализованного по фенолфталеину, и оттитровали его 0,0100 М NaOH до розового окрашивания. Вычислите массу папаверина гидрохлорида ( $M = 375,86$  г/моль), считая на среднюю массу одного суппозитория (2,2700 г), если для титрования потребовалось 1,20 мл 0,0100 М NaOH.

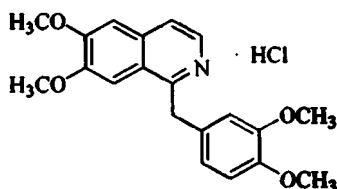
3. Определение кодеина фосфата в микстуре, содержащей также настой корневищ с корнями валерианы и натрия бромид, проводили по следующей методике. В делительную воронку поместили 5,00 мл микстуры, прибавили 3 капли раствора натрия гидроксида и извлекали основание кодеина хлороформом 3 раза по 10 мл, взбалтывая по 2 минуты. Хлороформные извлечения фильтровали через фильтр, содержащий 1 г безводного натрия сульфата, в сухую колбу, фильтр промывали 4 мл хлороформа и хлороформ отгоняли. Остаток растворяли в 1 мл 1%-ного этанола, нейтрализованного по метиловому красному, и добавляли 5 мл свежeproкипячённой охлаждённой воды. Рассчитайте массу кодеина фосфата ( $M = 424,4$  г/моль) в 200 мл исследуемой микстуры, если для титрования конечного раствора было израсходовано 0,45 мл 0,0200 М НСl.



### Лабораторная работа

**Контроль качества субстанции и раствора для инъекций папаверина гидрохлорида**

**Папаверина гидрохлорид**  
(Papaverine hydrochloride)



1-(3,4-диметоксифенил)метил]-6,7-диметоксинизохинолина гидрохлорид

**Описание.** Белый кристаллический порошок без запаха, слегка горьковатого вкуса. Медленно растворим в 40 ч. воды, мало растворим в 95% спирте, растворим в хлороформе, практически нерастворим в эфире.

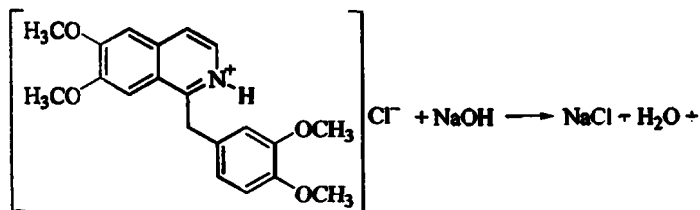
**Идентификация.** 1. 0,05 г испытуемого образца помещают в фарфоровую чашку, смачивают 2 каплями кислоты азотной концентрированной; появляется желтое окрашивание, которое при нагревании на водяной бане переходит в оранжевое.

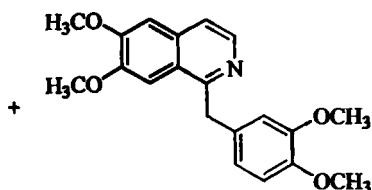
2. К 0,1 г испытуемого образца прибавляют 1 мл кислоты серной концентрированной и нагревают; появляется фиолетовое окрашивание.

3. 0,2 г испытуемого образца растворяют в 10 мл воды при нагревании до 60 °С, прибавляют 3 мл раствора натрия ацетата и оставляют до получения кристаллов основания папаверина, которые отфильтровывают, промывают водой и сушат при 60 °С в течение 1,5 часов. Температура плавления выделенного основания 145–147°.

Фильтрат дает характерную реакцию на хлориды.

**Количественное определение.** Субстанция. Около 0,2 г испытуемого образца (точная навеска) растворяют в 20,0 мл свежепрокипяченной и охлажденной воды, прибавляют 10,0 мл нейтрализованного по фенолфталеину спирта и титруют 0,1 М раствором гидроксида натрия до розового окрашивания (индикатор фенолфталеин).





Массовую долю ( $\omega$ , %) папаверина гидрохлорида рассчитывают по формуле:

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

где  $V_T$  – объём 0,1 М NaOH, израсходованный при титровании, мл;  $g$  – масса навески, взятой для анализа, г.

1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида соответствует 0,03759 г  $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_4 \cdot \text{HCl}$ , которого в испытуемом образце должно быть не менее 99,00 %

Раствор для инъекций. К 1,00 мл испытуемого раствора прибавляют 10,0 мл нейтрализованного по фенолфталеину спирта и титруют 0,02 М раствором натрия гидроксида до розового окрашивания (индикатор фенолфталеин).

Массу папаверина гидрохлорида ( $m$ , г) в 1 мл раствора вычисляют по формуле:

$$m = \frac{V_T \cdot T}{V_{\text{пробн}}},$$

где  $V_T$  – объём 0,02 М NaOH, израсходованный при титровании, мл;  $V_{\text{пробн}}$  – объём пробы раствора, взятой для анализа мл.

1 мл 0,02 М NaOH соответствует 0,007518 г  $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_4 \cdot \text{HCl}$



### Литература

[1] С. 567–583; [3] С. 168–188; [5] С. 409–422.

## ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРИМИДИН-2,4-ДИОНА И 4-АМИНОПИРИМИДИН-2-ОНА

**Цель:**

■ **знать** способы получения, свойства, контроль качества, хранение и медицинское применение производных пириимидин-2,4-диона (метилурацил, фторурацил, тегафур, зидовудин, ставудин) и 4-аминопириимидин-2-она (ламивудин);

■ **уметь** проводить контроль качества производных пириимидин-2,4-диона и 4-аминопириимидин-2-она.



### Вопросы для подготовки к занятию

1. Общая характеристика химического строения и фармакологической активности производных пириимидина. Связь структуры и действия.

2. Производные пириимидин-2,4-диона: метилурацил, фторурацил, тегафур.

3. Нуклеозиды производных пириимидин-2,4-диона: зидовудин, ставудин.

4. Производные 4-аминопириимидин-2-она: ламивудин.



### 1 Тестовые вопросы

Среди ответов к каждому вопросу есть только один правильный. Выберите его.

1) Выберите верные утверждения, относящиеся к пириимдину: а) при температуре 18 °С является твердым веществом; б) практически нерастворим в воде; в) не вступает в реакции нитрования и сульфирования; г) взаимодействует с нуклеофильными реагентами.

1. а, б, в;

2. б, в, г;

3. а, в, г;

4. а, г.

2) Бетамецил – это:

1. метаболит 6-метилурацила;

2. метастабильная β-форма 6-метилурацила;

3. энантиомер 6-метилурацила;
4. стабильная  $\alpha$ -форма 6-метилурацила

3) Активный метаболит 5-фторурацила ингибирует фермент:

1. фосфодиэстеразу;
2. обратную транскриптазу;
3. тимидилатсинтетазу;
4. ацетилхолинэстеразу

4) Производные пиримидин-2,4-диона, в состав молекул которых входит углеводный остаток, в третьем положении которого отсутствует ОН-группа, используются в качестве:

1. антиретровирусных средств;
2. противоопухолевых средств;
3. репарантов;
4. противомикробных средств.

5) При взаимодействии мочевины и ацетоуксусной кислоты получают:

1. фторафур;
2. азидотимидин;
3. метилурацил;
4. барбитал.

6) Реакция метилурацила с бромом:

1. является реакцией присоединения;
2. является реакцией замещения;
3. не сопровождается переносом электронов;
4. не имеет внешнего эффекта.

7) К навеске метилурацила добавляют кислоту серную концентрированную, затем упаривают досуха и обрабатывают сухой остаток парами аммиака. Аналитическим эффектом реакции является:

1. появление красного окрашивания;
2. образование кристаллов кубической формы;
3. изменение цвета сухого остатка от жёлтого к синему;
4. обесцвечивание сухого остатка.

8). При нагревании в пробирке на открытом пламени 2 мг. фторафура с 0,5 мл хромовой смеси внутренние стенки пробирки:

1. становятся гидрофобными;
2. становятся гидрофильными;

3. окрашиваются в красный цвет;
4. окрашиваются в синий цвет.

9) Отметьте неверное утверждение. Электронный спектр поглощения фторурацила:

1. зависит от pH
2. при pH 4,7 имеет максимум при 266 нм и минимум при 232 нм;
3. содержит интенсивную полосу поглощения с максимумом при 500 нм;
4. может быть использован для идентификации лекарственного вещества.

10) В группе лекарственных средств – метилурацил, фторурацил, зидовудин, ставудин, ламивудин – оптически активными соединениями не являются:

1. все перечисленные;
2. одно;
3. два;
4. ни одно из перечисленных.

11) Трифенилметанол является специфической примесью для:

1. метилурацила;
2. фторурацила;
3. тегафура;
4. зидовудина.

12) Выпускается в виде таблеток, суппозиториях и мази:

1. метилурацил;
2. фторурацил;
3. ламивудин;
4. зидовудин.

#### Задачи для самостоятельного решения

1. К 1,00 мл раствора метилурацила добавили 4 мл 10%-ного раствора натрия гидроксида, 2 мл 0,005 М раствора иода ( $0,01 \text{ M } 1/2 \text{ I}_2$ ) и через 1 минуту прибавили 1 мл 10%-ного раствора калия йодида, 0,5 мл раствора крахмала и 4 мл кислоты серной разведенной. Для титрования иода было израсходовано 0,50 мл 0,0100 М  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (в контрольном опыте – 2,10 мл). Рассчитайте массу метилурацила ( $M = 126,1 \text{ г/моль}$ ) в 10 мл испытуемого раствора.

2. Навеску фторурацила массой 0,1090 г растворили в 80 мл диметилформамида. Для титрования полученного раствора с индикатором тимоловым синим потребовалось 8,35 мл 0,1000 М тетрабутиламмония гидроксида (с учётом поправки контрольного опыта). Рассчитайте массовую долю фторурацила ( $M = 130,1$  г/моль) в испытуемом образце.

3. Пробу объёмом 1,50 мл раствора фторурацила для инъекций поместили в мерную колбу вместимостью 200,0 мл, прибавили 20 мл 1 М HCl и довели водой до метки. Затем 3,00 мл полученного раствора разбавили до 200,0 мл 0,1 М раствором HCl. Оптическая плотность конечного раствора при 266 нм и толщине поглощающего слоя 10,0 мм оказалась равной 0,310. Рассчитайте массу фторурацила, содержащегося в 100 мл испытуемой лекарственной формы. Удельный показатель поглощения фторурацила в условиях измерения оптической плотности равен 552.



#### Литература

[1] С. 583–584, 594–601; [3] С. 189–198; [5] С. 423, 438–442.

# ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРИМИДИН-4,6-ДИОНА И ПИРИМИДИН-2,4,6-ТРИОНА

## Цель:

■ знать способы получения, свойства, контроль качества, хранение и медицинское применение производных пириимидин-4,6-диона (примидон) и пириимидин-2,4,6-триона (барбитал, фенобарбитал, тиопентал-натрий, бензобарбитал, гексобарбитал-натрий);

■ уметь проводить контроль качества производных пириимидин-2,4,6-триона (на примере субстанции барбитала-натрия).



## Вопросы для подготовки к занятию

1. Производные пириимидин-4,6-диона: примидон.
2. Общая характеристика химического строения и фармакологической активности, связь структуры и действия лекарственных средств, относящихся к производным пириимидин-2,4,6-триона.
3. Производные пириимидин-2,4,6-триона: барбитал, фенобарбитал, тиопентал-натрий, бензобарбитал, гексобарбитал-натрий.



## 1 Тестовые вопросы

Среди ответов к каждому вопросу есть только один правильный. Выберите его.

1) Укажите верные утверждения, характеризующие свойства примидона: а) жёлтый аморфный порошок; б) очень мало растворим в воде; в) является натриевой солью; г) не обладает оптической активностью.

1. а, б;
2. б, в;
3. б, г;
4. а, г.

2) При взаимодействии примидона с динатриевой солью хромотроповой кислоты и кислотой серной:

1. выпадает осадок зелёного цвета;
2. выделяется газ с характерным запахом;
3. образуются кристаллы характерной формы;

4. появляется розовато-синее (сиреневое) окрашивание.

3) Барбитураты, содержащие в 5-м положении этильный (или аллильный радикал) и заместитель, содержащий 5 атомов углерода, обладают действиями:

1. длительным;
2. средней продолжительности;
3. коротким;
4. ультракоротким.

4) При pH 9 фенобарбитал находится в водном растворе в виде:

1. катиона;
2. молекулярной формы;
3. моноаниона;
4. дианиона.

5) Белая гигроскопичная пенообразная масса. Данному описанию соответствует:

1. фенобарбитал;
2. барбитал;
3. гексенал;
4. бензонал.

6) Спектр поглощения барбитала не имеет максимумов в диапазоне 220–300 нм при pH:

1. 4;
2. 9;
3. 12;
4. 14

7) Общей реакцией на азот-незамещённые барбитураты является взаимодействие данных веществ с:

1. бромной водой;
2. серебра нитратом;
3. кобальта (II) нитратом и кальция хлоридом;
4. ванилином и кислотой серной.

8) Идентификацию барбитуратов с помощью меди сульфата проводят в присутствии:

1. кислоты серной концентрированной;
2. карбонатного буферного раствора;
3. спирта этилового;

#### 4. 2 М раствора натрия гидроксида.

9) Образует осадок чёрного цвета при взаимодействии со щёлочью и свинца нитратом:

1. барбитал;
2. фенобарбитал;
3. гексобарбитал-натрий;
4. тиопентал-натрий.

10) Прямое ацидиметрическое титрование используется для количественного определения:

1. бензонала;
2. гексенала;
3. фенобарбитала;
4. барбитала.

11) При титриметрическом анализе натриевых солей барбитуратов определяют содержание свободной щелочи. При этом конечную точку титрования обнаруживают с помощью:

1. тимолфталейна;
2. метилового красного;
3. метилового оранжевого;
4. бромфенолового синего.

12) Таблетки являются формой выпуска всех перечисленных лекарственных средств, кроме:

1. фенобарбитала;
2. бензонала;
3. гексамидина;
4. тиопентала-натрия.

#### Задачи для самостоятельного решения

1. Навеску образца порошковой смеси фенобарбитала с глюкозой растворили в 3 мл этанола, нейтрализованного по тимолфталейну. Для титрования полученного раствора было израсходовано 1,08 мл 0,0200 М NaOH. Рассчитайте массу фенобарбитала ( $M = 232,24$  г/моль), содержащегося в испытуемом образце.

2. Навеску массой 0,1500 г растёртых таблеток фенобарбитала, растворили в 10 мл диметилформамида. Для титрования полученного раствора потребовалось 3,50 мл 0,1000 М NaOH в смеси метанола и бензола. Вычислите массу фенобарбитала ( $M = 232,24$  г/моль), считая на

среднюю массу одной таблетки, если 20 анализируемых таблеток имеют массу 4,0000 г.

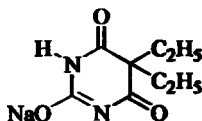
3. Навеску барбитала ( $M = 184,2$  г/моль) массой 0,3000 г растворили в смеси 12 мл 10% раствора натрия карбоната и 18 мл воды. Для титрования полученного раствора до появления суспензии малорастворимой двузамещенной серебряной соли барбитала было израсходовано 16,10 мл 0,1000 M  $\text{AgNO}_3$ . Рассчитайте массовую долю барбитала в анализируемом образце.



### Лабораторная работа

## Контроль качества субстанции барбитала-натрия

### Барбитал-натрий (Barbital sodium)



5,5-диэтил-2,4,6(1H,3H,5H)пириимидин-2,4,6-триона мононатриевая соль

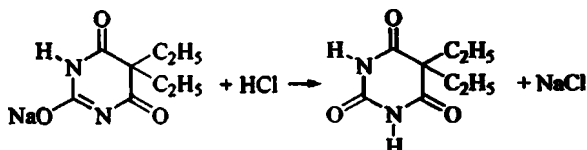
**Описание.** Белый кристаллический порошок без запаха, горького вкуса. Водный раствор имеет щелочную реакцию по фенолфталеину. Легко растворим в воде, мало растворим в 95% спирте, практически нерастворим в эфире.

**Идентификация.** 1) 0,1 г испытуемого образца растворяют в 2 мл воды, прибавляют 1–2 капли кислоты хлороводородной разведенной, 3 мл эфира и встряхивают в течение 2–3 минут. Эфирный раствор отделяют и выпаривают досуха. Остаток растворяют в 2 мл спирта, прибавляют 1 каплю раствора кальция хлорида, 2 капли раствора кобальта нитрата и 2 капли раствора натрия гидроксида; появляется сине-фиолетовое окрашивание. 2) 0,1 г испытуемого образца растворяют в 1 мл воды, прибавляют 0,2 мл раствора калия гидрокарбоната и карбоната и 0,1 мл раствора меди сульфата; появляется синее окрашивание, затем выпадает осадок красновато-сиреневого цвета. 3) 0,3 г испытуемого образца растворяют в 5 мл воды, прибавляют 1 мл кислоты хлороводородной разведенной, перемешивают и оставляют на 3–5 минут. Осадок отфильтровывают, промывают водой до отсутствия хлоридов и сушат при 100–105° до постоянной массы. Температура плавления выделенной

диэтилбарбитуровой кислоты 189–192°. 4) Испытуемый образец дает характерную реакцию (а) на натрий.

**Свободная щелочь.** К 40 мл 95% спирта прибавляют 10 капель раствора тимофталена и подщелачивают 0,05 М раствором натрия гидроксида до устойчивого голубого окрашивания. Раствор делят на две равные части и помещают в две одинаковые пробирки с притертыми пробками. В одну из них вносят 0,5 г испытуемого образца, взбалтывают и полученную смесь центрифугируют. Раствор сливают с осадка в другую такую же пробирку и титруют из полумикробюретки 0,05 М раствором кислоты хлороводородной до окраски контрольного опыта. 1 мл 0,05 М раствора кислоты хлороводородной соответствует 0,002 г NaOH, которого в испытуемом образце должно быть не более 0,25%.

**Количественное определение.** Около 0,5 г испытуемого образца (точная навеска) растворяют в 30 мл свежепрокипяченной и охлажденной воды и титруют 0,1 М раствором кислоты хлороводородной до появления розового окрашивания (индикатор – метиловый оранжевый).



Массовую долю ( $\omega$ , %) барбитала-натрия рассчитывают по формуле:

$$\omega = \frac{V_T \cdot T \cdot 100}{g}, \quad \text{н}$$

где  $V_T$  – объем 0,1 М HCl, израсходованный при титровании, мл;  $g$  – масса навески, взятой для анализа, г.

1 мл 0,1 М раствора хлороводородной кислоты соответствует 0,02062 г  $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{N}_2\text{NaO}_3$ .

При наличии в испытуемом образце свободной щелочи из найденной массовой доли барбитал-натрия вычитают массовую долю свободной щелочи, умноженную на 5,15.

Содержание  $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{N}_2\text{NaO}_3$  должно быть не менее 98,5%.



## Литература

[1] С. 584–594; [3] С. 199–215; [5] С. 424–438.

# ПРОИЗВОДНЫЕ ГИДАНТОИНА, ПИРИМИДИНОТИАЗОЛА, ХИНАЗОЛИНА И 1,2-БЕНЗОТИАЗИНА

## Цель:

■ **знать** способы получения, свойства, контроль качества, хранение и медицинское применение производных гидантоина (фенитоин), пириимидинотиазола (тиамина гидрохлорид, тиамин гидробромид, фосфотиамин, кокарбоксилаза, бенфотиамин), хиначолина (празозин) и 1,2-бензотиазина (пироксикам);

■ **уметь** проводить контроль качества производных пириимидинотиазола (на примере идентификации и количественного определения тиамин бромид в таблетках).



## Вопросы для подготовки к занятию

1. Производные гидантоина: связь структуры и действия. Фенитоин.
2. Общая характеристика фармакологической активности, связь структуры и действия лекарственных средств, относящихся к производным пириимидинотиазола.
3. Производные пириимидинотиазола: тиамин хлорид и тиамин бромид, фосфотиамин, кокарбоксилаза, бенфотиамин.
4. Общая характеристика химического строения и фармакологической активности, связь структуры и действия лекарственных средств, относящихся к производным хиначолина и 1,2-бензотиазина.
5. Производные хиначолина: празозин.
6. Производные 1,2-бензотиазина: пироксикам.



## 1 Тестовые вопросы

Среди ответов к каждому вопросу есть только один правильный. Выберите его.

- 1) Укажите свойства присущие фенитоину: а) белый или почти белый кристаллический порошок; б) легко растворим в воде; в) практически нерастворим в спирте; г) растворим в растворах щелочей.

1. а, г;

2. б, в;
3. а, б, в;
4. б, в, г

2) Специфической примесью для фенитоина является:

1. ацетофенон;
2. бензофенон;
3. бензиловый спирт;
4. бензойная кислота.

3) Лиофилизированная сухая пористая, гигроскопичная масса белого цвета со слабым специфическим запахом. Данное описание соответствует:

1. бенфотиамину;
2. тиамина бромиду;
3. тиамина хлориду;
4. кокарбоксилазе.

4) Растворимость тиамина гидрохлорида в воде (1), этаноле (2) и диэтиловом эфире (3) уменьшается в последовательности:

1. 1, 2, 3;
2. 2, 1, 3;
3. 3, 2, 1;
4. 3, 1, 2.

5) Соли тиамина в водных растворах наиболее устойчивы при pH:

1. 2;
2. 5,5;
3. 10;
4. 14.

6) Тиамин образует тиохром при:

1. восстановлении натрия сульфитом;
2. окислении бромом в кислой среде;
3. окислении калия гексацианоферратом (III) в щелочной среде;
4. взаимодействии с кислотой серной концентрированной.

7) Кокарбоксилаза даёт реакции на фосфат-ион только:

1. в присутствии этанола;
2. после кипячения с азотной кислотой;
3. после обработки восстановителем (натрия сульфитом);
4. на холоду.

8) При определении тиамин методом ВЭЖХ в подвижную фазу добавляют натрия гексансульфонат. Такая разновидность жидкостной хроматографии называется:

1. эксклюзионной;
2. ион-парной;
3. аффинной;
4. осадительной.

9) С 10,0 мл 0,1000 М  $\text{HClO}_4$  в присутствии ртути (II) ацетата может взаимодействовать тиамин хлорид количеством (моль):

1. 10,0;
2. 5,00;
3. 1,00;
4. 0,500.

10) Моногидрат пироксикама в отличие от безводной формы данного вещества окрашен в ... цвет

1. жёлтый;
2. красный;
3. синий;
4. зелёный.

11) При контроле качества пироксикама не определяют:

1. тяжёлые металлы;
2. сульфатную золу;
3. удельное вращение;
4. потерю в массе при высушивании.

12) В молекуле празозина содержится:

1. первичная ароматическая аминогруппа
2. фенольный гидроксил
3. два атома хлора
4. альдегидная группа



#### Задачи для самостоятельного решения

1. Навеску тиамин хлорида массой 0,1020 г растворили при слабом нагревании в 20 мл кислоты уксусной безводной. Раствор охладили и прибавили к нему 5 мл раствора ртути (II) ацетата. Для титрования полученного раствора было израсходовано 6,10 мл 0,1000 М  $\text{HClO}_4$  (в контрольном опыте – 0,10 мл). Рассчитайте массовую долю тиамин хлорида ( $M = 337,27$  г/моль) в образце.

2. Порошок, содержащий тиамина бромид и сахарозу, растворили в 2 мл воды. К раствору прибавили необходимое количество индикатора бромфенолового синего и кислоту уксусную разведенную до зеленовато-желтого окрашивания. Для титрования полученного раствора было израсходовано 1,12 мл 0,0200 М  $\text{AgNO}_3$ . Рассчитайте массу тиамина бромида ( $M = 435,2$  г/моль) в испытуемом порошке.

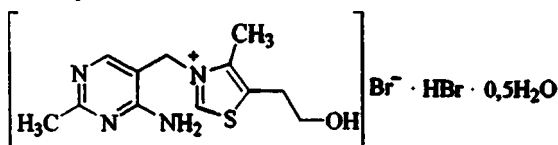
3. К навеске массой 0,500 г мази, содержащей тиамина бромид, прибавили 2 мл хлороформа, 1 мл воды, 1 мл раствора железоаммонийных квасцов и перемешивали до растворения основы и лекарственного средства. Затем добавили 0,20 мл 0,0200 М  $\text{NH}_4\text{SCN}$  и титровали 0,0200 М  $\text{AgNO}_3$  при взбалтывании до обесцвечивания раствора. Рассчитайте массовую долю тиамина бромида ( $M = 435,2$  г/моль) в мази, если на титрование было израсходовано 1,40 мл 0,0200 М  $\text{AgNO}_3$ .



### Лабораторная работа

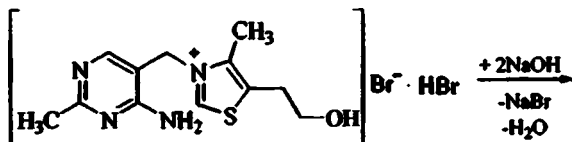
## Идентификация и количественное определение тиамина бромида в таблетках

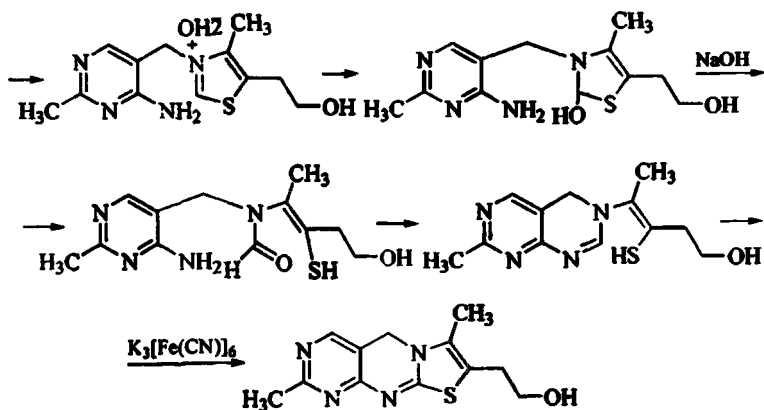
### Тиамина бромид (Thiamine bromide)



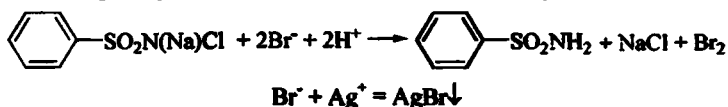
3-[(4-амино-2-метил-5-пиримидинил)метил]-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазолия бромид гидробромид

**Идентификация.** 0,5 г порошка растёртых таблеток встряхивают с 15 мл воды и фильтруют. К 5 мл фильтрата приливают 1 мл раствора калия гексацианоферрата (III) (калия феррицианида), 1 мл раствора натрия гидроксида, 5 мл бутилового или изоамилового спирта, хорошо встряхивают и дают отстояться. В верхнем слое возникает наблюдаемая в ультрафиолетовом свете синяя флуоресценция, исчезающая при подкислении и вновь возникающая при подщелачивании раствора.





5 мл фильтрата дают характерные реакции на бромиды:



**Количественное определение.** Около 0,1 г порошка растёртых таблеток (точная навеска) помещают в мерную колбу вместимостью 100,0 мл, прибавляют 60–70 мл воды очищенной и взбалтывают 10–15 минут, доводят объём раствора водой до метки и перемешивают. Полученный раствор фильтруют через помещённый в воронку ватный тампон, смоченный водой. 5,00 мл раствора переносят в мерную колбу вместимостью 25,0 мл, доводят до метки водой очищенной и перемешивают. Измеряют оптическую плотность полученного раствора ( $A$ ) при длине волны 262 нм в кювете с толщиной слоя 1 см относительно воды очищенной. Массу тиамина бромид ( $m$ , г), считая на среднюю массу одной таблетки, вычисляют по формуле:

$$m = \frac{A \cdot 5 \cdot m_{\text{cp}}}{g \cdot 197,5},$$

где 197,5 – удельный показатель поглощения тиамина бромид при 262 нм;  $m_{\text{cp}}$  – средняя масса одной таблетки, г;  $g$  – масса навески, г.



## Литература

[1] С. 503–505, 601–604, 609–615; [3] С. 216–226; [5] С. 457–465.

## ПРОИЗВОДНЫЕ ПУРИНА (ЧАСТЬ 1)

### Цель:

■ знать способы получения, свойства, контроль качества, хранение и медицинское применение производных ксантина (кофеин, теобромин, теофиллин и их соли, дипрофиллин, ксантинола никотинат, пентоксифиллин);

■ уметь проводить контроль качества производных пурина (на примере субстанции кофеин-бензоата натрия).



### Вопросы для подготовки к занятию

1. Общая характеристика химического строения и фармакологической активности, связь структуры и действия лекарственных средств, относящихся к производным пурина.

2. Производные ксантина: кофеин, теобромин, теофиллин и их соли (кофеин-бензоат натрия, аминофиллин).

3. Полусинтетические производные ксантина: дипрофиллин, ксантинола никотинат, пентоксифиллин.



### 1 Тестовые вопросы

Среди ответов к каждому вопросу есть только один правильный. Выберите его.

1) Бициклическая система пурина образуется при конденсации:

1. пиридина и имидазола;
2. пиримидина и имидазола;
3. пиримидина и пиразола;
4. пиперидина и пиразола.

2) Выберите верные утверждения, относящиеся к пурину: а) кристаллическое вещество жёлтого цвета; б) легко растворим в воде; в) вступает в реакции электрофильного замещения легче, чем бензол; г) обладает амфотерными свойствами.

1. б, г;
2. а, б, в;
3. б, в, г;
4. а, в, г.

3) Исходными веществами кофеина по методу Траубе являются 1,3-диметилмочевина и:

1. ацетоуксусный эфир;
2. цианоуксусная кислота;
3. малоновый эфир;
4. уксусный ангидрид.

4) Наименее растворим в воде:

1. пурин;
2. кофеин;
3. теofilлин;
4. теобромин.

5) Проявляет только основные свойства:

1. пурин;
2. кофеин;
3. теобромин;
4. теofilлин.

6) При проведении мурексидной пробы исследуемое вещество нагревают до полного упаривания на водяной бане с:

1. кислотой азотной, а затем добавляют ацетон и этанольный раствор калия гидроксида;
2. окислителем, а затем добавляют водный раствор аммиака;
3. раствором щелочи, а затем добавляют водорода пероксид;
4. цинковой пылью, а затем добавляют раствор щелочи.

7) В отличие от многих алкалоидов кофеин не образует осадка с:

1. фосфорно-молибденовой кислотой;
2. иодом в присутствии иодида калия;
3. танином;
4. реактивом Майера.

8) При взаимодействии с кобальта хлоридом образует белый с розоватым оттенком осадок:

1. кофеин;
2. кофеин-бензоат натрия;
3. теofilлин;
4. теобромин.

9) Продуктом щелочного гидролиза кофеина является:

1. пурин;

2. соль пурпуровой кислоты;
3. кофеин;
4. ксантин.

10) Титрование 0,1 М раствором кислоты хлороводородной в присутствии метилового оранжевого проводят при определении:

1. кофеина в кофеин-бензоате натрия;
2. этилендиамина в эуфиллине;
3. примеси теофиллина в дипрофиллине;
4. теофиллина в эуфиллине.

11) Титрование кофеина 0,1 М раствором кислоты хлорной проводят в:

1. водном растворе;
2. 50% растворе кислоты уксусной;
3. бензольном растворе;
4. смеси уксусного ангидрида и бензола.

12) Аминофиллин может взаимодействовать с  $\text{CO}_2$ , при этом:

1. уменьшается растворимость лекарственного средства;
2. раствор аминофиллина изменяет окраску;
3. теофиллин, входящий в состав аминофиллина, гидролизует;
4. теофиллин, входящий в состав аминофиллина, окисляется

### Задачи для самостоятельного решения

1. Навеску кофеин-бензоата натрия массой 0,2990 г растворили в 30 мл воды в мерной колбе вместимостью 100,0 мл. К раствору прибавили 10 мл кислоты серной разведенной, 50 мл 0,05 М раствора иода ( $0,1 \text{ M } 1/2 \text{ I}_2$ ), довели объем раствора водой до метки и тщательно перемешали. После отстаивания в течение 15 минут раствор быстро профильтровали через небольшой комок ваты в сухую колбу, прикрыв воронку часовым стеклом. Первые 10 мл фильтрата отбросили. Для титрования 50,0 мл фильтрата было израсходовано 12,85 мл 0,1000 М  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (в контрольном опыте – 24,80 мл). Рассчитайте массовую долю безводного кофеина ( $M = 194,19 \text{ г/моль}$ ) в образце.

2. Пробу раствора эуфиллина растворили в 0,01 М  $\text{NaOH}$ , получив 250,0 мл раствора. Затем 5,00 мл этого раствора разбавили 0,01 М  $\text{NaOH}$  до 250,0 мл. Оптическая плотность конечного раствора при длине волны 275 нм и толщине поглощающего слоя 1,00 см оказалась равной 0,420. Рассчитайте массу теофиллина в пробе, если удельный показа-

тель поглощения данного вещества при условиях измерения оптической плотности равен 650.

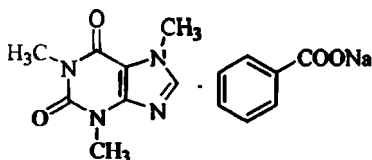
3. Навеску массой 0,0500 г порошка, в состав которого входит зуфиллин и сахар, поместили в широкогорлую колбу вместимостью 50 мл и сушили в сушильном шкафу в течение 30 минут при 125 °С. Затем прибавили 5 мл свежепрокипячённой горячей воды и кипятили 1 минуту. После охлаждения к раствору добавили 1 мл 0,1 М  $\text{AgNO}_3$  и оттитровывали его 0,0200 М  $\text{NaOH}$  до фиолетово-розового окрашивания (индикатор – феноловый красный). Вычислите массу зуфиллина, считая на среднюю массу одного порошка, если для титрования было израсходовано 2,30 мл раствора щёлочи. Молярная масса теофиллина равна 180,2 г/моль, коэффициент пересчёта на зуфиллин – 1,213, средняя масса одного порошка составляет 0,125 г.



### Лабораторная работа

## Контроль качества субстанции кофеин-бензоата натрия

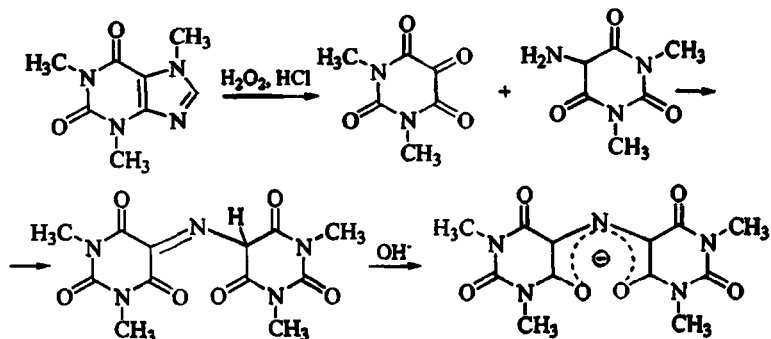
### Кофеин-бензоат натрия (Coffeinum-natrii benzoas)



**Описание.** Белый порошок без запаха. Легко растворим в воде, умеренно растворим в спирте.

**Идентификация.** 0,5 г испытуемого образца растворяют в 3 мл воды, добавляют 1 мл раствора натрия гидроксида, 10 мл хлороформа и взбалтывают в течение 1–2 минут. Хлороформный раствор фильтруют через фильтр с безводным сульфатом натрия и выпаривают хлороформ на водяной бане. Остаток дает указанные ниже реакции идентификации и после высушивания при 80° до постоянной массы имеет температуру плавления 234–237°.

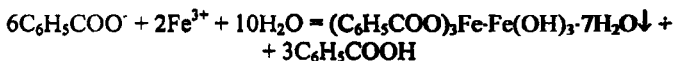
1) 0,01 г испытуемого образца помещают в фарфоровую чашку, прибавляют 10 капель кислоты хлороводородной разведенной, 10 капель пергидроля и выпаривают на водяной бане досуха. Остаток смачивают 1–2 каплями раствора аммиака; появляется пурпурно-красное окрашивание.



2) 0,01 г испытуемого образца растворяют в 10 мл воды. К 5 мл полученного раствора прибавляют по каплям 0,1% раствор танина; образуются белый осадок, растворимый в избытке реактива.

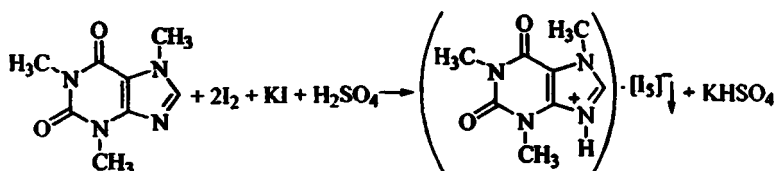
3) 0,05 г испытуемого образца растворяют в 5 мл горячей воды, охлаждают, добавляют 10 капель 0,05 М раствора иода (0,1 М  $\text{I}_2$ ); не должно появляться ни осадка, ни помутнения. При прибавлении нескольких капель кислоты хлороводородной разведенной образуется бурый осадок, растворимый в избытке щелочи.

Раствор испытуемого образца (1:100) дает характерную реакцию на бензоаты.



Испытуемый образец дает характерную реакцию (а) на натрий.

**Количественное определение.** 1. Около 0,3 г испытуемого образца (точная навеска) растворяют в 30 мл воды в мерной колбе вместимостью 100,0 мл. К раствору прибавляют 10 мл кислоты серной разведенной, 50 мл 0,05 М раствора иода (0,1 М  $\text{I}_2$ ), доводят объем раствора водой до метки и тщательно перемешивают. После отстаивания в течение 15 минут раствор быстро фильтруют через небольшой комочек ваты в сухую колбу, прикрыв воронку часовым стеклом. Первые 10–15 мл фильтрата отбрасывают. В 50,0 мл фильтрата избыток иода оттитровывают 0,1 М раствором натрия тиосульфата, прибавляя в конце титрования раствор крахмала. Параллельно проводят контрольный опыт.



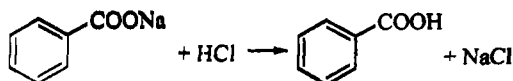
Массовую долю ( $\omega$ , %) кофеина рассчитывают по формуле:

$$\omega = \frac{(V_{\text{контр}} - V_{\text{T}}) \cdot T \cdot V_{\text{к}} \cdot 100}{g \cdot V_{\text{n}}}$$

где  $V$  и  $V_{\text{контр}}$  – объёмы (мл) 0,1 М  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ , израсходованные, соответственно, при титровании исследуемой пробы и в контрольном опыте;  $g$  – масса навески, взятой для анализа, г;  $V_{\text{к}} = 100,0$  мл,  $V_{\text{n}} = 50,0$  мл

1 мл 0,05 М раствора иода (0,1 М  $\text{I}_2$ ) соответствует 0,004855 г  $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_2$ , которого в пересчете на сухое вещество должно быть не менее 38,0% и не более 40,0%.

2. Около 1,5 г испытуемого образца (точная навеска) растворяют в 20 мл воды в колбе с притертой пробкой вместимостью 250 мл, прибавляют 45 мл эфира, 3–4 капли смешанного индикатора (1 мл раствора метилового оранжевого и 1 мл раствора метиленового синего) и титруют 0,5 М раствором кислоты хлороводородной до появления сиреневой окраски в водном слое. В конце титрования содержимое колбы хорошо встряхивают.



Массовую долю ( $X$ , %) натрия бензоата находят по формуле:

$$X = \frac{V_{\text{T}} \cdot T \cdot 100}{g},$$

где  $V_{\text{T}}$  – объём 0,1 М  $\text{HCl}$ , израсходованный при титровании, мл;  $g$  – масса навески, взятой для анализа, г

1 мл 0,5 М раствора хлороводородной кислоты соответствует 0,07205 г  $\text{C}_7\text{H}_5\text{NaO}_2$ , которого в пересчете на сухое вещество должно быть не менее 58,0% и не более 62,0%.



## Литература

[1] С. 615–627; [3] С. 227–242; [5] С. 443–445, 447–456.

## ПРОИЗВОДНЫЕ ПУРИНА (ЧАСТЬ 2)

### Цель:

■ знать способы получения, свойства, контроль качества, хранение и медицинское применение производных гуанина (ацикловир, ганцикловир) и других производных пурина (инозин, меркаптопурин, азатиоприн, аллопуринол);

■ уметь проводить контроль качества производных пурина (на примере капсул рибоксина).



### Вопросы для подготовки к занятию

1. Производные гуанина: ацикловир, ганцикловир.
2. Производные гипоксантина: инозин.
3. Другие производные пурина: меркаптопурин, азатиоприн. Производные гетероциклов, близких по строению к пурину: аллопуринол.



### 1 Тестовые вопросы

Среди ответов к каждому вопросу есть только один правильный. Выберите его.

1) Укажите химическое название лактимной формы гуанина:

1. 2-аминопурин;
2. 6-гидроксипурин;
3. 2-амино-6-гидроксипурин;
4. 6-амино-2-гидроксипурин.

2) Активной формой ацикловира является:

1. монофосфорный эфир;
2. трифосфорный эфир;
3. сульфат;
4. N-оксид.

3) Является естественным метаболитом:

1. меркаптопурин;
2. фторафур;
3. рибоксин;
4. ацикловир.

4) Ганцикловир по сравнению с ацикловиром содержит больше:

1. гидроксильных групп;
2. атомов азота;
3. аминогрупп;
4. гетероциклов.

5) Исходным веществом для синтеза ацикловира кроме гуанина является:

1. аденин;
2. 2,6-дихлорпурин;
3. кофеин;
4. мочева кислота.

6) Ацикловир представляет собой:

1. белый легко растворимый в воде кристаллический порошок;
2. белый или почти белый мало растворимый в воде кристаллический порошок;
3. жёлтый легко растворимый в воде кристаллический порошок;
4. жёлтый мало растворимый в воде кристаллический порошок.

7). Меркаптопурин не является антиметаболитом:

1. гуанина;
2. аденина;
3. гипоксантина;
4. тимина.

8) Больше всего атомов азота содержатся в молекуле:

1. пентоксифиллина;
2. ацикловира;
3. азатиоприна;
4. аллопуринола.

9) Укажите верные утверждения, относящиеся к аллопуринолу: а) легко растворим в воде и этиловом спирте; б) в 0,1 М HCl имеет максимум поглощения при 250 нм; в) при взаимодействии с реактивом Несслера образует жёлтый хлопьевидный осадок; г) в субстанции обычно определяют методом иодометрического титрования.

1. а, г;
2. б, в;
3. а, б, в;
4. б, в, г.

10) Реакцию с орцином и железа (III) хлоридом используют для идентификации:

1. кофенна;
2. меркаптопурина;
3. аллопуринола;
4. рибоксина.

11) Меркаптопурин образует со свинца (II) ацетатом осадок:

1. зелёного цвета;
2. чёрного цвета;
3. жёлтого цвета;
4. красного цвета.

12) Азатиоприн образует азокраситель только после:

1. восстановления;
2. окисления;
3. гидролиза;
4. ацетилирования.

13) В образце меркаптопурина обнаруживают примесь:

1. пурина;
2. гипоксантина;
3. ксантина;
4. мочевой кислоты.

14) При количественном определении навеску меркаптопурина растворяют в диметилформамиде и далее титруют раствором:

1. кислоты хлорной;
2. иода;
3. тетрабутиламмония гидроксида;
4. нитрата серебра.

15) Форма выпуска меркаптопурина и азатиоприна:

1. раствор для инъекций;
2. мазь;
3. линимент;
4. таблетки.

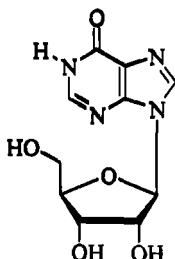


## Лабораторная работа

### Контроль качества капсул рибоксина

**Рибоксин (в пересчёте на 100% вещество) – 0,2 г**  
**Вспомогательных веществ (крахмала, метилцеллюлозы, сахара, кислоты стеариновой) – до получения содержимого капсул 0,27 г**

**Инозин (Inosine)**  
**Рибоксин (Riboxinum)**



1,9-дигидро-9-β-D-рибофуранозил-6H-пурин-6-он;  
9-β-D-рибофуранозилгипоксантин

**Идентификация.** Ультрафиолетовый спектр раствора, полученного для количественного определения, в области от 210 до 285 нм имеет максимум поглощения при  $(249 \pm 1)$  нм. Определение проводят в кювете с толщиной слоя 10 мм. В качестве раствора сравнения используют воду. Отношение оптической плотности при  $(249 \pm 1)$  нм к оптической плотности при  $(260 \pm 1)$  нм должно быть от 1,60 до 1,80.

0,2 г растёртых гранул рибоксина взбалтывают с 20 мл воды и фильтруют. К 2 мл полученного раствора прибавляют 5 мл 0,1% раствора железа (III) хлорида в кислоте хлороводородной концентрированной и 0,5 мл 10% раствора орцина в 95% спирте этиловом; появляется зелёное окрашивание.

**Количественное определение.** Смесь гранул рибоксина из трёх капсул, растёртых в порошок, количественно переносят в 200 мл воды в мерную колбу вместимостью 250,0 мл, взбалтывают в течение 15 минут, доводят объём раствора до метки, перемешивают и фильтруют через

бумажный фильтр, отбрасывая первые 15–20 мл фильтрата. 1,00 мл полученного фильтрата переносят в мерную колбу вместимостью 250,0 мл, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают. Измеряют оптическую плотность полученного раствора на спектрофотометре при длине волны  $(249 \pm 1)$  нм в кювете с толщиной слоя 10 мм. Параллельно измеряют оптическую плотность раствора стандартного образца рибоксина (0,001% раствор). В качестве раствора сравнения используют воду.

Массу рибоксина в одной капсуле ( $m$ , г) рассчитывают по формуле:

$$m = \frac{A_1 \cdot m_0 \cdot 250,0 \cdot 250,0}{A_0 \cdot 3 \cdot 100,0 \cdot 100,0} = \frac{A_1 \cdot m_0 \cdot 6,25}{A_0 \cdot 3,00},$$

где  $A_1$  – оптическая плотность испытуемого раствора;  $A_0$  – оптическая плотность раствора стандартного образца;  $m_0$  – навеска стандартного образца, г.

Содержание  $C_{10}H_{12}N_4O_5$  в одной капсуле должно быть от 0,190 до 0,210 г.



## Литература

[1] С. 627–633; [3] С. 243–248, 250–255, 257–259; [5] С. 445–446.

## ПРОИЗВОДНЫЕ ПТЕРИДИНА И ИЗОАЛЛОКСАЗИНА

### Цель:

■ **знать** способы получения, свойства, контроль качества, хранение и медицинское применение производных птеридина (кислота фолиевая, метотрексат) и изоаллоксазина (рибофлавин, рибофлавина мононуклеотид);

■ **уметь** проводить контроль качества производных изоаллоксазина (на примере субстанции рибофлавина).



### Вопросы для подготовки к занятию

1. Общая характеристика химического строения и фармакологической активности, связь структуры и действия лекарственных средств, относящихся к производным птеридина и бензоптеридина.
2. Производные птеридина: кислота фолиевая, метотрексат.
3. Производные изоаллоксазина: рибофлавин, рибофлавина мононуклеотид.



### Тестовые вопросы

Среди ответов к каждому вопросу есть только один правильный. Выберите его.

1) Бициклическая система птеридина образуется при конденсации:

1. пиримидина и имидазола;
2. пиразина и пиримидина;
3. пиразола и пиримидина;
4. пиразина и пиразола.

2) Укажите химическое название птерина:

1. 2,4-диаминоптеридин;
2. 2,4-дигидроксиптеридин;
3. 2-амино-4-гидроксиптеридин;
4. 4-амино-2-гидроксиптеридин.

3) Число атомов азота в молекуле кислоты фолиевой равно:

1. 2;
2. 5;
3. 7;
4. 8.

4) Образующуюся в результате гидролиза и окисления кислоты фолиевой птеридин-6-карбоновую кислоту обнаруживают по:

1. специфическому запаху;
2. форме кристаллов;
3. флуоресценции;
4. характерной окраске.

5) Используемый в качестве лекарственного средства метотрексат – это:

1. (S)-изомер;
2. (R)-изомер;
3. рацемат;
4. вещество, молекула которого ахиральна.

6) Аллоксазин и изоаллоксазин – это:

1. энантимеры;
2. диастереомеры;
3. гомологи;
4. таутомеры.

7) Укажите ферменты, относящиеся к флавиновым: а) сукцинат-дегидрогеназа; б) моноаминоксидаза; в) алкогольдегидрогеназа; г) пировуватдекарбоксилаза.

1. в, г;
2. а, б, в;
3. а, б;
4. б, в, г.

8) Число центров хиральности в молекуле рибофлавина равно:

1. двум;
2. трём;
3. четырём;
4. пяти.

9) Лейкорибофлавин образуется при действии на рибофлавин:

1. натрия гидросульфитом;
2. водорода пероксидом;

3. кислотой серной концентрированной;
4. калия перманганатом.

10) При взаимодействии с натрия периодатом 1 моль рибофлавина образует:

1. 3 моль кислоты муравьиной;
2. 2 моль кислоты муравьиной и 1 моль формальдегида;
3. 1 моль кислоты муравьиной и 2 моль формальдегида;
4. 3 моль формальдегида.

11) При действии на щелочной раствор рибофлавина УФ-светом образуется:

1. аллоксазин;
2. люмихром;
3. люмифлавин;
4. изоаллоксазин.

12) Рибофлавина мононуклеотид – это сложный эфир рибофлавина с кислотой:

1. фосфорной;
2. серной;
3. аденозинтрифосфорной;
4. уксусной.

### Задачи для самостоятельного решения

1. Навеску рибофлавина массой 65,0 мг поместили в мерную колбу вместимостью 500,0 мл и обработали её 5 мл воды. К полученной суспензии прибавили 5 мл раствора натрия гидроксида и затем 100 мл воды. Раствор довели водой до метки и перемешали. 20,0 мл полученного раствора поместили в мерную колбу вместимостью 200,0 мл, добавили к нему 3,5 мл раствора ацетата натрия (14 г/л) и довели водой до метки. Оптическая плотность конечного раствора при 444 нм и толщине поглощающего слоя 10,0 мм оказалась равной 0,425. Рассчитайте массовую долю рибофлавина в образце, если его удельный показатель поглощения при условиях измерения оптической плотности равен 328.

2. Навеску массой 1,0000 г порошка растёртых таблеток кислоты фолиевой растворили в 0,05 М  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  и довели объём раствора до 50,0 мл 0,1 М  $\text{NH}_4\text{Cl}$  в 30%-ном этаноле. Полученный раствор профильтровали, фильтрат поместили в полярографическую ячейку и, создав необходимые условия, провели полярографическое определение фолиевой кислоты. Вычислите массу данного вещества (мг), считая на среднюю

массу одной таблетки, если высота полярографической волны для фильтрата оказалась равной 37,0 мм, а для раствора кислоты фолиевой с концентрацией 200 мкг/мл — 35,0 мм. Средняя масса таблетки равна 0,1009 г.

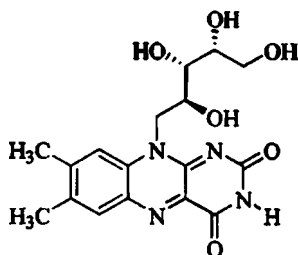
3. К 10,0 мл глазных капель содержащих рибофлавин, прибавили 4 капли 0,1 М  $\text{AgNO}_3$ , 4 капли раствора бромтимолового синего и оттитровали 0,0100 М  $\text{NaOH}$  до появления красно-коричневого окрашивания. Рассчитайте массу рибофлавина ( $M = 376,37$  г/моль) в 100 мл испытуемого образца глазных капель, если для титрования было израсходовано 0,53 мл стандартного раствора натрия гидроксида.



## Лабораторная работа

### Контроль качества субстанции рибофлавина

#### Рибофлавин (Riboflavine)



7,8-диметил-10-[(2*S*,3*S*,4*R*)-2,3,4,5-тетрагидроксипентил]бензо[*g*]птеридин-2,4(3*H*,10*H*)-дион

**Описание.** Желто-оранжевый кристаллический порошок со слабым специфическим запахом, горького вкуса. На свету неустойчив. Мало растворим в воде, практически нерастворим в 95% спирте, эфире, ацетоне, бензоле и хлороформе, растворим в растворах щелочей.

**Идентификация.** 1 мг испытуемого образца растворяют в 100 мл воды, раствор имеет яркую зеленовато-желтую окраску. При просматривании в ультрафиолетовом свете обнаруживается интенсивная зеленая флуоресценция, исчезающая при добавлении хлороводородной кислоты или щелочи; при добавлении натрия гидросульфита исчезает и флуоресценция и окраска.

**Количественное определение.** Около 0,06 г испытуемого образца (точная навеска) растворяют в мерной колбе вместимостью 1000,0 мл в смеси 2 мл кислоты уксусной ледяной и 500 мл воды при нагревании на водяной бане. Раствор охлаждают и доводят объем раствора водой до метки. 10 мл этого раствора переносят в мерную колбу вместимостью 100,0 мл, приливают 3,5 мл 0,1 М раствора натрия ацетата и доводят объем раствора водой до метки. Измеряют оптическую плотность полученного раствора на спектрофотометре в кювете с толщиной слоя 1 см при длине волны 267 нм.

Массовую долю рибофлавина ( $\omega$ , %) вычисляют по формуле:

$$\omega = \frac{A \cdot 10000}{g \cdot 850},$$

где  $A$  — оптическая плотность испытуемого раствора;  $g$  — навеска, г; 850 — удельный показатель поглощения рибофлавина при длине волны 267 нм.

Содержание  $C_{17}H_{20}N_4O_6$  в испытуемом образце должно быть 98,0–102,0% в пересчете на сухое вещество.



#### Литература

[1] С. 633–643; [3] С. 263–282; [5] С. 465–475.

## ПРОИЗВОДНЫЕ ФЕНОТИАЗИНА

### Цель:

■ знать способы получения, свойства, контроль качества, хранение и медицинское применение производных фенотиазина (хлорпромазина гидрохлорид, промазина гидрохлорид, левомепромазин, трифлуоперазина дигидрохлорид, флуфеназина деканат, этализин, морацизина гидрохлорид и др.);

■ уметь проводить контроль качества производных фенотиазина (на примере драже аминазина).



### Вопросы для подготовки к занятию

1. Общая характеристика химического строения и фармакологической активности, связь структуры и действия лекарственных средств, относящихся к производным фенотиазина

2. Алкилпроизводные фенотиазина: хлорпромазина гидрохлорид, промазина гидрохлорид, левомепромазин, трифлуоперазина гидрохлорид, флуфеназина деканат и др.

3. Ацилпроизводные фенотиазина: этализин, морацизина гидрохлорид.



### 1 Тестовые вопросы

Среди ответов к каждому вопросу есть только один правильный. Выберите его.

1) Незамещённый фенотиазин обладает только действием:

1. антиаритмическим;
2. антигельминтным;
3. нейролептическим;
4. антигистаминным.

2) Терапевтическое действие производных фенотиазина как нейролептиков обусловлено их взаимодействием с:

1. М-холинорецепторами;
2. H<sub>1</sub>-гистаминовыми рецепторами;
3. дофаминовыми рецепторами;
4. α-адренорецепторами.

3) Алкилпроизводные фенотиазина содержат у 10-го атома гетероцикла заместитель  $-(CH_2)_n-NR_2$ . Наибольшей терапевтической активностью обладают такие производные фенотиазина, у которых  $n$  равно:

1. двум;
2. трём;
3. четырём;
4. пяти.

4) Наиболее сильным нейролептическим действием обладают производные фенотиазина, у которых заместитель при 10-м атоме:

1. не содержит гетероцикла;
2. содержит остаток пиперазина;
3. содержит остаток пиперидина;
4. содержит кратные связи.

5) Ацильные производные фенотиазина используются как:

1. нейролептики;
2. противорвотные средства;
3. антиаритмические средства;
4. средства для лечения паркинсонизма.

6) Оптически активным веществом является:

1. левомепромазин;
2. хлорпромазин;
3. флуфеназин;
4. этализин.

7) Как основание хлорпромазина, так и гидрохлорид этого вещества обладают хорошей растворимостью в:

1. хлороформе;
2. воде;
3. диэтиловом эфире;
4. бензоле.

8) Наиболее устойчив к окислению:

1. аминазин;
2. дипразин;
3. пропазин;
4. трифтазин.

9) Окрашенными продуктами окисления производных фенотиазина являются:

1. катион-радикалы;
2. сульфоны;
3. сульфоксиды;
4. N-оксиды.

10) Укажите реактивы, взаимодействие производных фенотиазина с которыми является окислительно-восстановительной реакцией: а) реактив Драгендорфа; б) реактив Марки; в) реактив Эрлмана; г) реактив Манделина.

1. а, б;
2. б, в, г;
3. а, б, в;
4. в, г.

11) В спектре поглощения хлорпромазина в диапазоне 230–340 нм:

1. максимумы отсутствуют;
2. имеются два максимума;
3. имеются четыре максимума;
4. имеются пять максимумов.

12) Этанол образуется в результате гидролиза:

1. аминазина;
2. флуфеназина;
3. этмозина;
4. пропазина.

### Задачи для самостоятельного решения

1. Навеску аминазина массой 0,2720 г растворили в смеси 30 мл ацетона и 5 мл раствора ртути (II) ацетата. К раствору прибавили 1 мл насыщенного раствора метилового оранжевого в ацетоне. Для титрования полученного раствора было израсходовано 7,85 мл 0,1000 М  $\text{HClO}_4$  (в контрольном опыте – 0,20 мл). Рассчитайте массовую долю аминазина ( $M = 353,33$  г/моль) в образце.

2. Пробу инъекционного раствора прометазина гидрохлорида поместили в мерную колбу вместимостью 100,0 мл и довели объем раствора 0,01 М  $\text{HCl}$  до метки. Затем 10,0 мл полученного раствора разбавили этим же растворителем до 500,0 мл. Оптическая плотность конечного раствора при 249 нм и толщине поглощающего слоя 1,00 см оказалась равной 0,455. Рассчитайте массу (мг) прометазина гидрохлорида в

пробе. Удельный показатель поглощения прометазина гидрохлорида в условиях измерения оптической плотности равен 910.

3. Навеску флуфеназина деканоата массой 0,2500 г растворили в 30 мл кислоты уксусной ледяной. Для титрования полученного раствора в присутствии индикатора кристаллического фиолетового было израсходовано 8,50 мл 0,1 М  $\text{HClO}_4$  ( $k = 0,9890$ ). Рассчитайте массовую долю флуфеназина деканоата ( $M = 591,8$  г/моль) в образце.

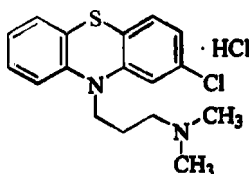


## Лабораторная работа

### Контроль качества драже аминазина

|                             |                                                      |
|-----------------------------|------------------------------------------------------|
| Аминазина .....             | 0,025 г, 0,05 г или 0,1 г                            |
| Вспомогательных веществ ... | до получения драже<br>массой 0,1 г, 0,25 г или 0,5 г |

Хлорпромазина гидрохлорид (**Chlorpromazine hydrochloride**)  
Аминазин (**Aminazinum**)



10-(3-диметиламинопропил)-2-хлорфенотиазина  
гидрохлорид

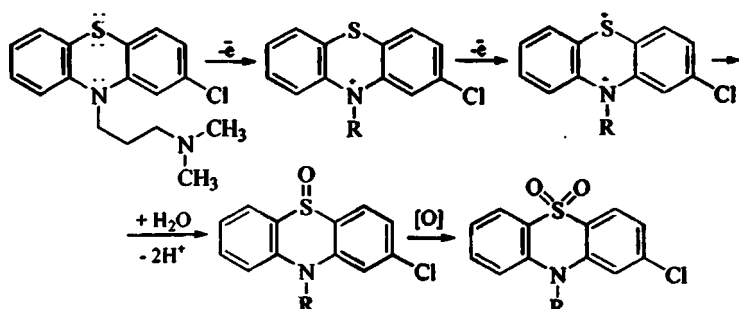
**Описание.** Драже круглой формы, желтого цвета по 0,025 г и зеленого цвета по 0,05 г и 0,1 г. Колебания в массе отдельных драже  $\pm 15\%$ .

**Идентификация.** 1 драже с дозировкой 0,1 г, 2 драже с дозировкой 0,05 г или 4 драже с дозировкой 0,025 г взбалтывают с 20 мл воды до полного распада и фильтруют. С фильтратом проводят следующие реакции:

1. Прибавляют 1 мл бромной воды и нагревают до кипения; получается прозрачный светло-малиновый раствор.

2. Прибавляют 2 капли кислоты азотной концентрированной. Раствор окрашивается в красный цвет и появляется белая муть. При

прибавлении следующих 2-3 капель кислоты азотной концентрированной раствор становится прозрачным и бесцветным.



3. Прибавляют 0,5 мл раствора натрия гидроксида, тотчас же выпадает осадок белого цвета; через 5 минут фильтруют через плотный бумажный фильтр. Фильтрат дает характерную реакцию на хлориды.

**Количественное определение:**

### 1. Спектрофотометрическое

25 драже по 0,025 г помещают в мерную колбу вместимостью 100,0 мл, а 25 драже по 0,05 г и 0,1 г помещают в мерные колбы вместимостью 200,0 мл. В первую колбу прибавляют 50 мл, а в остальные по 100 мл воды, взбалтывают до полного распада драже, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают. 5,00 мл раствора, взятые из колбы с дозировкой 0,1 г и по 10,0 мл из колб с дозировкой 0,025 г и 0,05 г, помещают в мерные колбы вместимостью 1 л, прибавляют 0,1 мл кислоты хлороводородной разведенной, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают. По 10 мл полученных растворов переносят в мерные колбы вместимостью 100 мл, доводят объем раствора водой до метки, перемешивают и измеряют оптическую плотность полученных растворов на спектрофотометре в кювете с толщиной слоя в 1 см при длине волны 255 нм.

Параллельно в тех же условиях проводят измерение оптической плотности раствора стандартного образца аминазина. В контрольную кювету помещают воду.

Массу аминазина в одном драже ( $m$ , г) вычисляют по формуле:

$$m = \frac{A_1 \cdot 0,000625 \cdot V \cdot 100}{A_0 \cdot 25 \cdot V_1},$$

где  $A_1$  – оптическая плотность испытуемого раствора;  $A_0$  – оптическая плотность раствора стандартного образца; 0,000625 – масса аминазина в растворе стандартного

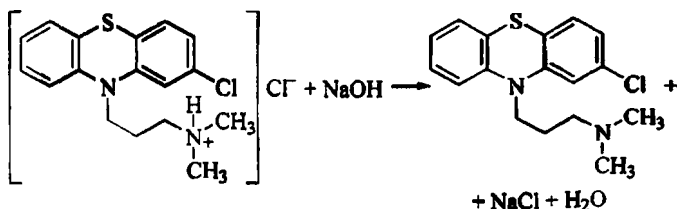
образца, г; 25 – количество драже, взятое для определения;  $V$  – объем испытуемого раствора первого разведения, мл;  $V_1$  – объем испытуемого раствора, взятого из первого разведения, в мл.

Содержание  $C_{17}H_{19}ClN_2S \cdot HCl$  в одном драже соответственно должно быть 0,0212–0,0287 г, 0,0425–0,0575 г или 0,085–0,115 г.

**Примечание.** Приготовление раствора стандартного образца. 0,0625 г (точная навеска) стандартного образца аминазина помещают в мерную колбу вместимостью 1,00 л, прибавляют 200 мл воды, 0,1 мл разведенной хлороводородной кислоты и после полного растворения доводят объем раствора водой до метки. 10,0 мл полученного раствора переносят в мерную колбу вместимостью 100,0 мл, доводят водой до метки и снова перемешивают.

## 2. Титриметрическое (драже по 0,025 г)

3 драже растворяют в 25 мл воды, добавляют 0,1 г промытого горячей водой активированного угля, перемешивают и фильтруют через маленький фильтр в коническую колбу. Колбу и фильтр промывают водой (10 мл и 2 раза по 5 мл). К фильтрату добавляют 15 мл спирта, 5 мл хлороформа и титруют 0,05 М раствором натрия гидроксида (индикатор – фенолфталеин). Параллельно проводят контрольный опыт.



Массу аминазина в одном драже ( $m$ , г) вычисляют по формуле:

$$m = \frac{(V_T - V_{\text{контр}}) \cdot T}{3},$$

где  $V$  и  $V_{\text{контр}}$  – объемы 0,05 М NaOH, израсходованные, соответственно, при титровании исследуемой пробы и в контрольном опыте, мл.

Содержание  $C_{17}H_{19}ClN_2S \cdot HCl$  в одном драже должно быть 0,0212–0,0287 г.

1 мл 0,05 М раствора натрия гидроксида соответствует 0,01775 г аминазина.



## Литература

[1] С. 643–653; [3] С. 283–294; [5] С. 475–482.

## ПРОИЗВОДНЫЕ СЕМИЧЛЕННЫХ ГЕТЕРОЦИКЛОВ

### Цель:

■ **знать** способы получения, свойства, контроль качества, хранение и медицинское применение производных 1,4-бензодиазепина (хлордиазепоксид, медазепам, диазепам, оксазепам, нитразепам, феназепам, алпразолам, мидазолам), дибензодиазепина (клозапин), 1,5-бензотиазепина (дилтиазем), иминостильбена (карбамазепин) и 10,11-дигидродибензоциклопентена (амитриптилин);

■ **уметь** проводить контроль качества лекарственных средств, содержащих в структуре семичленные гетероциклы (на примере количественного определения феназепама в таблетках).



### Вопросы для подготовки к занятию

1. Общая характеристика фармакологической активности, связь структуры и действия лекарственных средств, относящихся к производным 1,4-бензодиазепина, дибензодиазепина, 1,5-бензотиазепина, иминостильбена и 10,11-дигидродибензоциклопентена.
2. Производные 1,4-бензодиазепина: хлордиазепоксид, медазепам, диазепам, оксазепам, нитразепам, феназепам, алпразолам, мидазолам.
3. Производные дибензодиазепина: клозапин.
4. Производные 1,5-бензотиазепина: дилтиазем.
5. Производные иминостильбена (дибензоазепина): карбамазепин.
6. Производные 10,11-дигидродибензоциклопентена: амитриптилин.



### 1 Тестовые вопросы

Среди ответов к каждому вопросу есть только один правильный. Выберите его.

- 1) Диазепам, нитразепам и феназепам являются производными:
  1. 5-фенил-1,4-бензодиазепин-2-она;
  2. 3-фенил-1,4-бензодиазепин-2-она;
  3. 1-фенил-1,4-бензодиазепин-3-она;
  4. 5-фенил-1,4-бензодиазепин-3-она.

2) Для проявления фармакологической активности производные 1,4-бензодиазепина должны содержать электроноакцепторную группу в положении бензодиазепинового ядра:

1. шестом;
2. седьмом;
3. восьмом;
4. девятом.

3) Исходным веществом для синтеза диазепама, хлордиазепоксида и оксазепама является:

1. 3-амино-4-хлорбензофенон;
2. 2-амино-5-хлорацетофенон;
3. 2-амино-5-хлорбензофенон;
4. 2-хлор-4-аминобензофенон.

4) Укажите верные утверждения, относящиеся к алпрозолу: а) белый кристаллический порошок; б) обладает полиморфизмом; в) очень легко растворим в воде; г) практически нерастворим в метиленхлориде.

1. а, б, в;
2. а, б;
3. б, в, г;
4. а, б, в, г.

5) Основные свойства нитразепама обусловлены:

1. атомом азота в первом положении бензодиазепинового ядра;
2. атомом азота в четвертом положении бензодиазепинового ядра;
3. атомом кислорода в гидроксильной группе;
4. атомом азота в нитрогруппе.

6) Образует устойчивую соль (гидрохлорид):

1. оксазепам;
2. нитразепам;
3. феназепам;
4. медазепам.

7) Формальдегид является продуктом кислотного гидролиза:

1. диазепама;
2. хлордиазепоксида;
3. оксазепама;
4. феназепама.

8) Клозалин — это:

1. белый кристаллический порошок, легко растворимый в воде;
2. белый кристаллический порошок, практически нерастворимый в воде;
3. жёлтый кристаллический порошок, практически нерастворимый в воде;
4. жёлтый кристаллический порошок, легко растворимый в воде.

9) Дилтиазема гидрохлорид, как и амитриптилина гидрохлорид:

1. является кристаллическим веществом жёлтого цвета;
2. легко растворим в воде;
3. содержит в молекуле атом серы;
4. не взаимодействует с нитратом серебра.

10) Общим в структуре дилтиазема, нифедипина и амлодипина является наличие в молекуле:

1. нитрогруппы;
2. атома серы;
3. сложноэфирной связи;
4. атома хлора.

11) Амитриптилин, в отличие от хлорпромазина:

1. не обладает основными свойствами;
2. не поглощает электромагнитное излучение в диапазоне 230–350 нм;
3. содержит в молекуле четыре конденсированных цикла;
4. не является гетероциклическим соединением.

12) К примесям специфическим для амитриптилина относятся: а) дибензосуверон; б) иминостильбен; в) циклобензаприн; г) циклогептен.

1. а, в;
2. б, г;
3. б, в, г;
4. а, б, в, г.

### Задачи для самостоятельного решения

1. Навеску субстанции диазепама массой 0,5000 г растворили в 50 мл уксусного ангидрида. Для титрования полученного раствора было израсходовано 17,50 мл 0,1000 М  $\text{HClO}_4$ . Рассчитайте массовую долю диазепама ( $M = 284,7$  г/моль) в испытуемом образце.

2. Навеску субстанции лоразепама (3-гидрокси-1,3-дигидро-7-хлор-5-(2-хлорфенил)-2H-1,4-бензодиазепин-2-она) массой 0,2500 г рас-

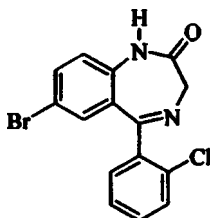
творили в 30 мл диметилформамида. Для титрования полученного раствора (с потенциометрическим обнаружением КТТ) было израсходовано 7,70 мл 0,1000 М тетрабутиламмония гидроксида. Рассчитайте массовую долю лоразепама ( $M = 321,2$  г/моль) в образце.

3. Пробу порошка растёртых таблеток карбамазепина растворили при нагревании в 25 мл этанола (96%). Раствор профильтровали, фильтр и стенки колбы промыли этанолом (96%). Фильтрат и промывные воды объединили и довели этанолом (96%) до 100,0 мл. Затем 5,00 мл полученного раствора разбавили этанолом (96%) до 250,0 мл. Оптическая плотность конечного раствора при 285 нм и толщине поглощающего слоя 1,00 см оказалась равной 0,580. Рассчитайте массу карбамазепина (мг) в испытуемой пробе, если удельный показатель поглощения данного вещества при условиях измерения оптической плотности равен 490.



### Лабораторная работа

## Количественное определение феназепама в таблетках Феназепам (Phenazepam)



7-бром-1,2-дигидро-5-(2-хлорфенил)-3Н-1,4-бензодиазепин-2-он

Около 0,5 г (таблетки по 0,0005 г); 0,37 г (таблетки по 0,001 г) и 0,2 г (таблетки по 0,0025 г) порошка растёртых таблеток (точная навеска) помещают в мерную колбу вместимостью 50,0 мл, прибавляют 25 мл 95% спирта, встряхивают в течение 10 минут, доводят объём раствора 95% спиртом до метки и перемешивают. Раствор фильтруют через сухой плотный бумажный фильтр, отбрасывая первые 10 мл фильтрата (раствор А). 5,00 мл фильтрата помещают в мерную колбу вместимостью 50,0 мл, доводят объём раствора водой до метки и перемешивают (раствор Б). Измеряют оптическую плотность полученного раствора на спектрофотометре при длине волны 232 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм. В качестве раствора сравнения используют смесь 95% спирта и

воды очищенной в соотношении 1:10. Параллельно измеряют оптическую плотность раствора (PCO) феназепама.

Массу феназепама в одной таблетке ( $m$ , г) вычисляют по формуле:

$$m = \frac{A_1 \cdot 50,0 \cdot 50,0 \cdot m_0 \cdot 5,00 \cdot 5,00 \cdot m_{\text{ср}}}{A_0 \cdot g \cdot 5,00 \cdot 50,0 \cdot 100 \cdot 50,0} = \frac{A_1 \cdot m_0 \cdot m_{\text{ср}}}{A_0 \cdot g \cdot 20,0},$$

где  $A_1$  — оптическая плотность испытуемого раствора;  $A_0$  — оптическая плотность раствора PCO феназепама;  $g$  — навеска, г;  $m_{\text{ср}}$  — средняя масса таблетки, г;  $m_0$  — навеска PCO феназепама, г.

Масса феназепама должна быть от 0,00045 до 0,00055 г; от 0,00090 до 0,00110 г и от 0,00225 до 0,00275 г, соответственно, считая на среднюю массу одной таблетки.

**Примечание.** Приготовление раствора PCO феназепама. Около 0,05 г феназепама (точная навеска) помещают в мерную колбу вместимостью 50,0 мл, добавляют 25 мл 95% спирта и взбалтывают 10 минут. Доводят объем раствора 95% спиртом до метки и перемешивают (раствор А). 5,00 мл раствора А помещают в мерную колбу вместимостью 100,0 мл, доводят объем раствора 95% спиртом до метки, перемешивают (раствор Б). 5,00 мл раствора Б помещают в мерную колбу вместимостью 50,0 мл, доводят объем раствора водой до метки, перемешивают (раствор В). Растворы Б и В должны быть свежеприготовленными.



## Литература

[1] С. 654–671; [3] С. 295–310; [5] С. 482–491.

## КОЛЛОКВИУМ № 2

### Цель:

■ знать способы получения, свойства, контроль качества, хранение и медицинское применение лекарственных средств – производных хинолина, хинуклидина, изохинолина, пиримидина, пурина, птеридина, фенотиазина, 1,4-бензодиазепина, дибензодиазепина, 1,5-бензотиазепина, иминостильбена и 10,11-дигидродибензочиклопента, изученных на занятиях 14–24.



### Вопросы для подготовки к занятию

1. Общая характеристика химического строения и фармакологической активности, связь структуры и действия лекарственных средств, относящихся к производным хинолина.
2. Общая характеристика химического строения и фармакологической активности, связь структуры и действия лекарственных средств, относящихся к производным хинолин-4-она (фторхинолоны)
3. Общая характеристика химического строения и фармакологической активности, связь структуры и действия лекарственных средств, относящихся к производным хинуклидина.
4. Общая характеристика химического строения и фармакологической активности, связь структуры и действия лекарственных средств, относящихся к производным бензилизохинолина
5. Общая характеристика химического строения, связь структуры и действия лекарственных средств, относящихся к наркотическим анальгетикам.
6. Общая характеристика химического строения и фармакологической активности, связь структуры и действия лекарственных средств, относящихся к производным пиримидин-2,4-диола и 4-аминопиримидин-2-она
7. Общая характеристика химического строения и фармакологической активности, связь структуры и действия лекарственных средств, относящихся к производным пиримидин-4,6-диола и гидантоина.
8. Общая характеристика химического строения и фармакологической активности, связь структуры и действия лекарственных средств, относящихся к производным пиримидин-2,4,6-триона.
9. Общая характеристика химического строения и фармакологической активности, связь структуры и действия лекарственных средств, относящихся к производным хиназолина и 1,2-бензотиазина.

10.Общая характеристика химического строения и фармакологической активности, связь структуры и действия лекарственных средств, относящихся к производным пиримидинотиазола.

11.Общая характеристика химического строения и фармакологической активности, связь структуры и действия лекарственных средств, относящихся к производным пурина.

12.Общая характеристика химического строения и фармакологической активности, связь структуры и действия лекарственных средств, относящихся к производным птеридина и бензоптеридина

13.Общая характеристика химического строения и фармакологической активности, связь структуры и действия лекарственных средств, относящихся к производным фенотиазина.

14.Общая характеристика химического строения и фармакологической активности, связь структуры и действия лекарственных средств, относящихся к производным 1,4-бензодиазепина.

15.Общая характеристика химического строения и фармакологической активности, связь структуры и действия лекарственных средств, относящихся к производным дибензодиазепина, 1,5-бензотиазепина, иминостильбена и 10,11-дигидродибензопицлогептена.

16.Хинные алкалоиды и их соли: хинина сульфат, хинина гидрохлорид, хинина дигидрохлорид, хинидина сульфат.

17.Производные 4-аминохинолина: хлорохина фосфат, гидрокси-хлорохина сульфат.

18.Производные 8-гидроксихинолина: хинозол, нитроксолин, хлорхинальдол.

19.Фторхинолоны. Химическое строение, классификация. Ципрофлоксацин

20.Фторхинолоны: норфлоксацин, офлоксацин, пефлоксацин, ломефлоксацин.

21.Производные хинуклидина: ацеклидин, хифенадин.

22.Производные бензилизохинолина: папаверина гидрохлорид, дротаверина гидрохлорид.

23.Производные фенантренизохинолина: морфина гидрохлорид, кодеин, кодеина фосфат.

24.Полусинтетические производные морфина: этилморфина гидрохлорид, апоморфина гидрохлорид.

25.Синтетические наркотические анальгетики: тримеперидина гидрохлорид, фентанил, альфентанил, трамадола гидрохлорид.

26.Лекарственные средства, близкие по структуре к наркотическим анальгетикам: лоперамида гидрохлорид, налоксона гидрохлорид.

27.Производные пиримидин-2,4-диона: метилурацил, фторурацил, тегафур.

28.Производные пиримидин-2,4-диона: зидовудин, ставудин и 4-аминопиримидин-2-она: ламивудин.

29.Производные пиримидин-4,6-диона: примидон. Производные гидантоина: фенитоин

30.Производные пиримидин-2,4,6-триона: барбитал, фенобарбитал, бензонал, гексобарбитал-натрий, тиопентал-натрий.

31.Производные хиназолина: празозин. Производные 1,2-бензотиазина: пироксикам.

32.Производные пиримидинотиазола: тиамина хлорид и тиамина бромид.

33.Производные пиримидинотиазола: кокарбоксилаза, фосфотиамин, бенфотиамин.

34.Производные ксантина: кофеин, теобромин, теофиллин, кофеин-бензоат натрия, аминофиллин.

35.Производные ксантина: дипрофиллин, ксантинола никотинат, пентоксифиллин.

36.Производные гуанина: ацикловир, ганцикловир.

37.Производные пурина: инозин, меркаптопурин, азатиоприн. Производные пиразолопиримидина: аллопуринол.

38.Производные птеридина: кислота фолиевая, метотрексат.

39.Производные изоаллоксазина: рибофлавин, рибофлавина мононуклеотид.

40.Алкилпроизводные фенотиазина: хлорпромазина гидрохлорид, промазина гидрохлорид, трифлуоперазина дигидрохлорид, флуфеназина деканоат, левомепромазин, тиоридазин

41.Ацилпроизводные фенотиазина: морацизина гидрохлорид, этацин.

42.Производные 1,4-бензодиазепина: хлордиазепоксид, диазепам, медазепам, оксазепам.

43.Производные 1,4-бензодиазепина: феназепам, нитразепам, мидазолам, алпрозолам.

44.Производные дибензодиазепина: клозапин и 1,5-бензотиазепина: дилтиазем.

45.Производные иминостильбена: карбамазепин и 10,11-дигидродибензоциклопентена: амитриптилин



## Литература

[1] С. 503–505, 553–604, 609–671; [3] С. 143–157, 161–248, 250–255, 257–259, 263–310; [5] С. 397–491.

# **ЮРИДИЧЕСКИЕ И ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ВНУТРИАПТЕЧНОГО КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ. ВНУТРИАПТЕЧНЫЙ КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА ПОРОШКОВ**

## **Цель:**

■ **знать** нормативную документацию, регламентирующую внутриаптечный контроль качества лекарственных средств в Республике Беларусь; виды внутриаптечного контроля качества лекарственных средств; методические основы экспресс-анализа; основные принципы внутриаптечного контроля качества порошков.

■ **уметь** проводить внутриаптечный контроль качества порошков.



## **Вопросы для подготовки к занятию**

1. Виды внутриаптечного контроля качества лекарственных средств.
2. Приёмочный контроль, предупредительные мероприятия.
3. Письменный, опросный, органолептический и физический контроль лекарственных средств, приготовленных в аптеке. Контроль при отпуске.
4. Химический контроль лекарственных средств, изготовленных в аптеке.
5. Методические основы экспресс-анализа: его отличия от фармакопейного анализа, используемые методы анализа, особенности техники выполнения.
6. Порошки как лекарственная форма. Особенности внутриаптечного контроля качества порошков.



## **Задачи для самостоятельного решения**

1. Предложите способы идентификации и количественного определения каждого компонента в составе лекарственного средства: кисло-

ты никотиновой 0,02 г; кислоты аскорбиновой 0,15 г. Напишите уравнения протекающих реакций. Вычислите массу кислоты никотиновой ( $M = 123,1$  г/моль), считая на среднюю массу одного порошка (0,17 г), если для титрования навески массой 0,05 г было израсходовано в соответствующих условиях 5,00 мл 0,1000 М  $I_2$  и 3,00 мл 0,1000 М NaOH.

2. Предложите способы идентификации и количественного определения каждого компонента в составе лекарственного средства: кофеин-бензоата натрия 0,1 г; кислоты ацетилсалициловой 0,25 г. Напишите уравнения протекающих реакций. Вычислите массу кофеин-бензоата натрия ( $M = 248,4$  г/моль), считая на среднюю массу одного порошка (0,35 г), если для титрования навески массой 0,05 г было израсходовано 2,00 мл 0,1000 М NaOH (индикатор – фенолфталеин), а при последующем титровании оттитрованного раствором щёлочи раствора 0,1000 М раствором HCl в присутствии диэтилового эфира (индикатор – метиловый оранжевый) 2,60 мл 0,1000 М HCl.

3. Предложите способы идентификации и количественного определения каждого компонента в составе лекарственного средства: эфедрина гидрохлорида 0,01 г; эуфиллина 0,02 г; сахара 0,2 г. Напишите уравнения протекающих реакций. Вычислите массу эуфиллина, считая на среднюю массу одного порошка (0,23 г), если для титрования навески массой 0,05 г было израсходовано в соответствующих условиях 1,15 мл 0,0200 М HCl. Молярная масса этилендиамина равна 60,1 г/моль, коэффициент пересчёта на эуфиллин – 6,30.

4. Предложите способы идентификации и количественного определения каждого компонента в составе лекарственного средства: кислоты фолиевой 0,02 г; кислоты аскорбиновой 0,1 г; сахара 0,3 г. Напишите уравнения протекающих реакций. Кислоту фолиевую ( $M = 441,4$  г/моль), содержащуюся в одном порошке, после предварительного удаления кислоты аскорбиновой растворили в 5,00 мл 0,1000 М NaOH. Какой объём 0,1000 М HCl будет израсходован для титрования избытка щелочи?

5. Предложите способы идентификации и количественного определения каждого компонента в составе лекарственного средства: дибазола 0,03 г; анальгина; анестезина по 0,3 г. Напишите уравнения протекающих реакций. Какой объём 0,1000 М NaOH будет израсходован для титрования одного порошка при использовании в качестве растворителя смеси этилового спирта и хлороформа? Молярная масса дибазола равна 244,7 г/моль; анальгина – 351,4 г/моль; анестезина – 165,2 г/моль.

6. Предложите способы идентификации и количественного определения каждого компонента в составе лекарственного средства: фенобарбитала 0,005 г; димедрола 0,005 г; кальция глюконата 0,3 г. Напишите уравнения протекающих реакций. Рассчитайте массу димедрола ( $M =$

291,8 г/моль) в расчёте на среднюю массу одного порошка (0,31 г), если после удаления фенобарбитала из 0,30 г порошка и прибавлении к оставшемуся раствору 2,00 мл 0,0200 М  $\text{AgNO}_3$  для титрования избытка нитрата серебра было израсходовано 1,22 мл 0,02 М  $\text{NH}_4\text{SCN}$ .

7. Предложите способы идентификации и количественного определения каждого компонента в составе лекарственного средства: дифенина 0,02 г; фенобарбитала 0,025 г; натрия тетрабората 0,2 г. Напишите уравнения протекающих реакций. Вычислите массу дифенина, считая на среднюю массу одного порошка (0,25 г), если для титрования навески массой 0,20 г было израсходовано после удаления фенобарбитала и натрия тетрабората и получения кислотной формы дифенина 2,70 мл 0,0200 М  $\text{NaOH}$ . Молярная масса 5,5-дифенилгидантоина равна 252,3 г/моль, коэффициент пересчёта на дифенин – 1,177.



### Лабораторная работа

**Контроль качества порошков, приготовленных в аптеке**

**Папаверина гидрохлорида 0,02 г; сахара 0,25 г.**

**Идентификация. Папаверина гидрохлорид.** К 0,05 г порошка прибавляют 1–2 капли раствора формальдегида в кислоте серной концентрированной (реактив Марки) и слегка нагревают на водяной бане. Появляется фиолетовое окрашивание.

**Сахар.** а) 0,01 г порошка растворяют в 0,5 мл воды, прибавляют 1–2 капли раствора кобальта нитрата, 2–3 капли раствора натрия гидроксида. Появляется сине-фиолетовое окрашивание.

б) К 0,01 г порошка прибавляют 1–2 мл кислоты хлороводородной разведенной, несколько кристаллов резорцина и кипятят в течение 1 минуты, появляется красное окрашивание.

**Количественное определение.** 0,05 г порошка растворяют в 2 мл воды, прибавляют 2 мл спирта, нейтрализованного по фенолфталеину, и титруют 0,02 М раствором натрия гидроксида до розового окрашивания (см. занятие 16).

Массу папаверина гидрохлорида ( $m$ , г), считая на среднюю массу одного порошка, вычисляют по формуле:

$$m = \frac{V_T \cdot T \cdot m_{\text{ср}}}{g},$$

где  $V_T$  – объём 0,02 М NaOH, израсходованный при титровании, мл;  $m_{cp}$  – средняя масса порошка, г;  $g$  – масса навески порошка, взятая для анализа, г.

1 мл 0,02 М раствора натрия гидроксида соответствует 0,007517 г папаверина гидрохлорида. Допустимые отклонения в массе папаверина гидрохлорида составляют  $\pm 20\%$ .

**Дибазола 0,03 г; сахара 0,25 г.**

**Идентификация.** Дибазол. 0,03 г порошка растворяют в 2 мл воды, прибавляют 2–3 капли кислоты хлороводородной разведенной, 3–4 капли 0,05 М раствора иода (0,1 М  $I_2$ ) и взбалтывают; образуется красновато-серебристый осадок (см. занятие 8).

**Сахар.** К 0,01 г порошка прибавляют 1–2 мл кислоты хлороводородной разведенной, несколько кристаллов резорцина и кипятят 1 минуту; появляется красное окрашивание.

**Количественное определение.** 0,1 г порошка растворяют в 2 мл спирта, нейтрализованного по фенолфталеину, и титруют 0,02 М раствором натрия гидроксида до розового окрашивания (см. занятие 8).

Массу дибазола ( $m$ , г), считая на среднюю массу одного порошка, вычисляют по формуле:

$$m = \frac{V_T \cdot T \cdot m_{cp}}{g},$$

где  $V_T$  – объём 0,02 М NaOH, израсходованный при титровании, мл;  $m_{cp}$  – средняя масса порошка, г;  $g$  – масса навески порошка, взятая для анализа, г.

1 мл 0,02 М раствора натрия гидроксида соответствует 0,004895 г дибазола. Допустимые отклонения в массе дибазола составляют  $\pm 15\%$ .

**Кислоты никотиновой 0,05 г; сахара 0,1 г.**

**Идентификация.** Кислота никотиновая. Растворяют 0,01–0,02 г испытуемого образца при нагревании в 3 мл воды, к тёплому раствору приливают 3 капли кислоты уксусной и 1 мл 5% раствора меди ацетата. Выпадает осадок синего цвета (см. занятие 11).

**Сахар.** К 0,01 г порошка прибавляют 1–2 мл кислоты хлороводородной разведенной, несколько кристаллов резорцина и кипятят в течение 1 минуты, появляется красное окрашивание.

**Количественное определение.** Растворяют 0,1 г порошка в 5 мл спирта и титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида (индикатор – фенолфталеин) (см. занятие 11).

Массу кислоты никотиновой ( $m$ , г), считая на среднюю массу одного порошка, вычисляют по формуле:

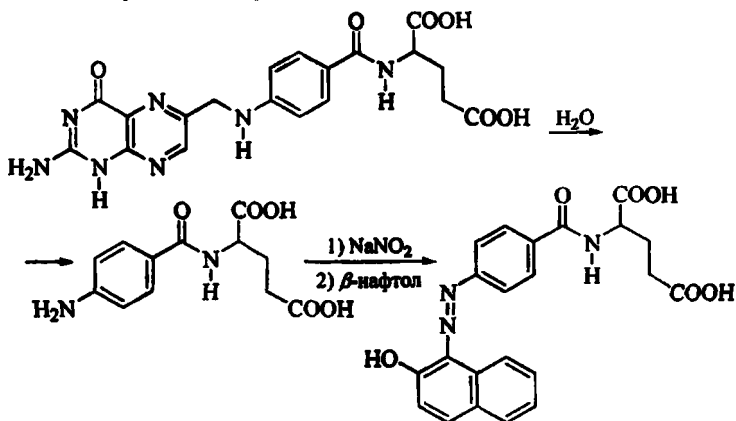
$$m = \frac{V_T \cdot T \cdot m_{cp}}{g},$$

где  $V_T$  – объем 0,1 М NaOH, израсходованный при титровании, мл;  $m_{cp}$  – средняя масса порошка, г.;  $g$  – масса навески порошка, взятая для анализа, г.

1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида соответствует 0,01231 г кислоты никотиновой. Допустимые отклонения в массе кислоты никотиновой составляют  $\pm 15\%$ .

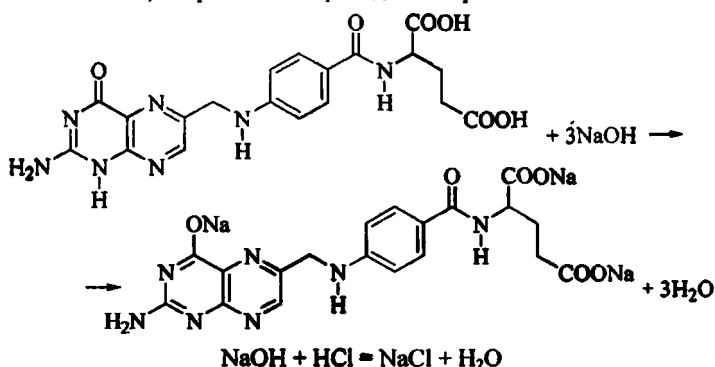
Кислоты фолиевой 0,03 г; сахара 0,4 г.

**Идентификация.** На воронку с небольшим фильтром помещают 0,05–0,07 г порошка и водой отмывают соответствующие компоненты. Кислоту фолиевую с фильтра смывают 1 мл 0,1 М раствором натрия гидроксида, прибавляют к раствору 3–4 мл кислоты хлороводородной разведенной и оставляют на 5 минут. Затем раствор фильтруют. К фильтрату добавляют 2–3 капли 1% раствора натрия нитрита и 3–4 капли полученной смеси вливают в 1–2 мл щелочного раствора  $\beta$ -нафтола. Появляется оранжевое окрашивание.



**Количественное определение.** Навеску одного порошка помещают на воронку с фильтром и промывают небольшими порциями воды. Фильтр вместе с кислотой фолиевой переносят в колбу для титрования, прибавляют 5 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида 1–2 мл воды,

тщательно перемешивают до полного растворения кислоты фолиевой. Избыток натрия гидроксида титруют 0,1 М раствором хлороводородной кислоты до перехода сине-фиолетовой окраски в зеленовато-желтую (индикатор – 2 капли раствора фенолфталеина и 1 капля раствора метиленового синего). Параллельно проводят контрольный опыт.



Массу кислоты фолиевой ( $m$ , г), считая на среднюю массу одного порошка, вычисляют по формуле:

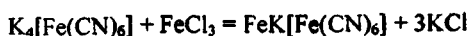
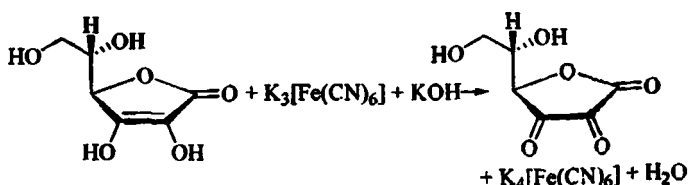
$$m = \frac{(V_{\text{контр}} - V_{\text{T}}) \cdot T \cdot m_{\text{сп}}}{g},$$

где где  $V_{\text{T}}$  и  $V_{\text{контр}}$  – объёмы (мл) 0,1 М НСl, израсходованные, соответственно, при титровании исследуемой пробы и в контрольном опыте;  $m_{\text{сп}}$  – средняя масса порошка, г.;  $g$  – масса навески порошка, взятая для анализа, г.

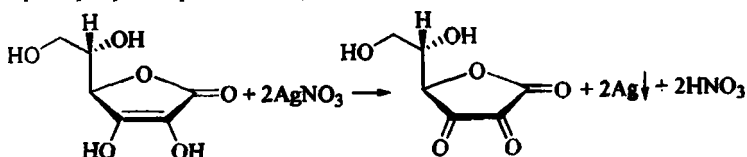
1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида соответствует 0,01471 г кислоты фолиевой. Допустимые отклонения в массе кислоты фолиевой составляют  $\pm 15\%$ .

**Кислоты аскорбиновой 0,1 г; сахара 0,1 г.**

**Идентификация. Кислота аскорбиновая.** а) К 0,01 г порошка прибавляют 2–3 капли воды, по 1–2 капли растворов калия гексацианоферрата (III) и железа (III) хлорида. Появляется синее окрашивание.

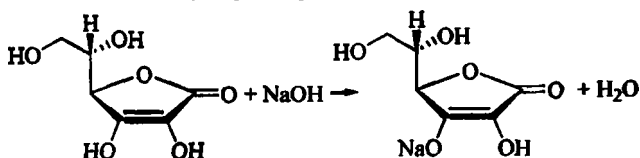


б) К 0,01 г порошка прибавляют 3–5 капель воды и 2–3 капли раствора серебра нитрата. Образуется осадок серого цвета.



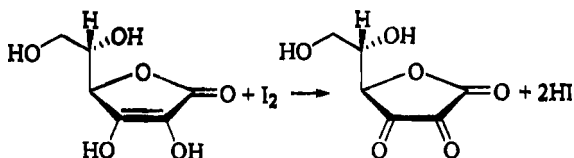
**Сахар.** К 0,01 г порошка прибавляют 1–2 мл кислоты хлороводородной разведенной, несколько кристаллов резорцина и кипятят в течение 1 минуты, появляется красное окрашивание

**Количественное определение.** 1. Растворяют 0,05 г порошка в 1–2 мл воды и титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида до розового окрашивания (индикатор – фенолфталеин).



1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида соответствует 0,01761 г кислоты аскорбиновой.

2. Растворяют 0,05 г порошка в 1–2 мл воды и титруют 0,05 М раствором иода (0,1 М 1/2 I<sub>2</sub>) до слабо-жёлтого окрашивания.



Массу кислоты аскорбиновой (*m*, г), считая на среднюю массу одного порошка, вычисляют по формуле:

$$m = \frac{V_T \cdot T \cdot m_{cp}}{g},$$

где  $V_T$  – объем 0,1 М NaOH (0,05 М  $I_2$ ), израсходованный при титровании, мл;  $m_{cp}$  – средняя масса порошка, г.;  $g$  – масса навески порошка, взятая для анализа, г.

1 мл 0,05 М раствора иода (0,1 М  $I_2$ ) соответствует 0,0088 г кислоты аскорбиновой. Допустимые отклонения в массе кислоты аскорбиновой составляют  $\pm 10\%$ .



### Литература

[1] С. 76–83; [2]; [4]; [5] С. 490–556; [6]; [7].

# ВНУТРИАПТЕЧНЫЙ КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА РАСТВОРОВ

## Цель:

- знать основные принципы внутриаптечного контроля качества растворов;
- уметь проводить внутриаптечный контроль качества растворов.



## Вопросы для подготовки к занятию

1. Растворы как лекарственная форма.
2. Особенности внутриаптечного контроля качества растворов.



## Задачи для самостоятельного решения

1. Предложите способы идентификации и количественного определения каждого компонента в составе лекарственного средства: кодеина фосфата 0,2; настоя травы термопсиса из 0,5 – 200 мл; натрия гидрокарбоната и натрия бензоата по 1 г; нашатырно-анисовых капель 1 мл. Напишите уравнения протекающих реакций. Соответствует ли содержание кодеина фосфата ( $M = 424,4$  г/моль) в микстуре прописанному, если для титрования основания кодеина выделенного из 5,00 мл микстуры, было израсходовано 0,80 мл 0,0200 М HCl (индикатор – метиловый красный)? Объем микстуры считать равным 200 мл.

2. Предложите способы идентификации и количественного определения каждого компонента в составе лекарственного средства: натрия гидрокарбоната 0,4 г; натрия сульфата 0,6 г; натрия фосфата двузамещенного 0,8 г; воды очищенной до 100 мл. Напишите уравнения протекающих реакций. Рассчитайте объем 0,1000 М HCl, который будет израсходован для титрования 5,00 мл микстуры. Молярную массу натрия гидрокарбоната считать равной 84,0 г/моль, натрия гидрофосфата (додекагидрат) – 358,2 г/моль.

3. Предложите способы идентификации и количественного определения каждого компонента в составе лекарственного средства: кофеин-бензоата натрия, гексаметилентетрамина и натрия салицилата по 1 г; воды очищенной до 100 мл. Напишите уравнения протекающих реакций. Рассчитайте массу натрия салицилата ( $M = 160,2$  г/моль) в лекарственном средстве, если для титрования 1,00 мл микстуры в соответст-

вующих условиях было израсходовано 6,05 мл 0,1000 М  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (в контрольном опыте – 9,80 мл).

4. Предложите способы идентификации и количественного определения каждого компонента в составе лекарственного средства: калия йодида 12 г; эуфиллина 2 г; воды очищенной до 200 мл. Напишите уравнения протекающих реакций. Какой объем 0,1000 М  $\text{HCl}$  будет израсходован для титрования 2,00 мл микстуры? Молярная масса этилендиамина равна 60,1 г/моль, коэффициент пересчета на эуфиллин – 6,30.

5. Предложите способы идентификации и количественного определения каждого компонента в составе лекарственного средства: эуфиллина 2 г; эфедрина гидрохлорида 0,2 г; калия йодида 5 г; воды очищенной до 200 мл. Напишите уравнения протекающих реакций. Какой объем 0,0167 М раствора калия йодата будет израсходован для взаимодействия с калия йодидом ( $M = 166$  г/моль), содержащимся в 0,50 мл микстуры (определение проводится в сильнокислой среде)?

6. Предложите способы идентификации и количественного определения каждого компонента в составе лекарственного средства: аммония хлорида 4 г; кальция хлорида 2 г; воды очищенной до 200 мл. Напишите уравнения протекающих реакций. Какой объем 0,0500 М трилона Б и 0,1000 М  $\text{NaOH}$  (после добавления формалина) будет израсходован для титрования 1,00 мл микстуры. Молярная масса аммония хлорида равна 53,5 г/моль, кальция хлорида – 219 г/моль.

7. Предложите способы идентификации и количественного определения каждого компонента в составе лекарственного средства: хлоралгидрата 0,75 г; фенобарбитала 0,25 г; адонизида 5 г; воды очищенной до 250 мл. Напишите уравнения протекающих реакций. К 5,00 мл микстуры прибавили 2,00 мл 0,1000 М  $\text{NaOH}$ . Какой объем 0,1000 М  $\text{HCl}$  будет израсходован для титрования полученного раствора, если в качестве индикатора используется: а) тимоловый синий; б) метиловый красный? Молярная масса фенобарбитала равна 232,2 г/моль; хлоралгидрата – 165,4 г/моль.

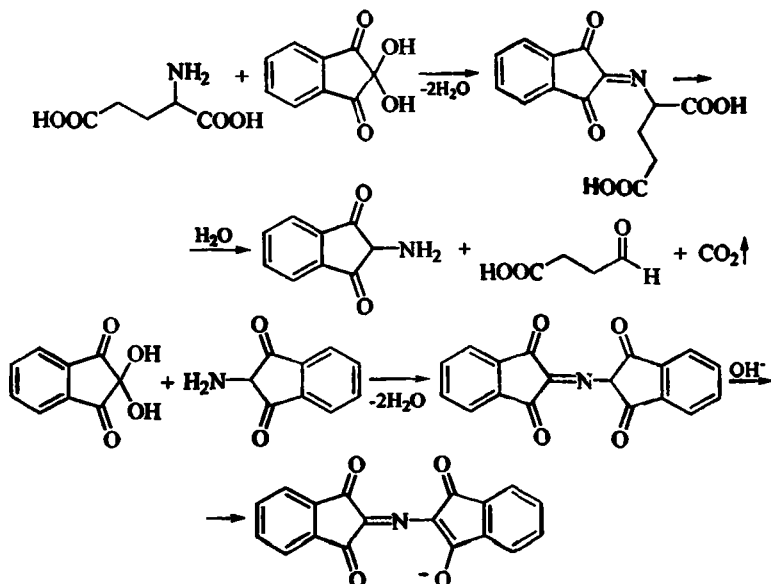


#### Лабораторная работа

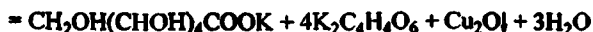
**Полный химический анализ лекарственного средства, приготовленного в аптеке.**

|                                                                       |
|-----------------------------------------------------------------------|
| <b>Кислоты glutаминовой 1,0 г;<br/>раствора глюкозы 10% – 100 мл.</b> |
|-----------------------------------------------------------------------|

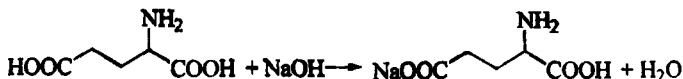
**Идентификация. Кислота глутаминовая.** К 5 мл раствора прибавляют 3 капли раствора нингидрина и нагревают. Появляется сине-фиолетовое окрашивание.



**Глюкоза.** В пробирку вносят 1 мл раствора, 2 мл реактива Фелинга и смесь нагревают до кипения. Выпадает кирпично-красный осадок.



**Количественное определение. Кислота глутаминовая.** Титруют 2 мл раствора 0,1 М раствором натрия гидроксида до перехода желтой окраски в голубовато-зеленую (индикатор – бромтимоловый синий).



Массу кислоты глутаминовой ( $m_1$ , г) в испытуемом образце рассчитывают по формуле:

$$m_1 = \frac{V_T \cdot T \cdot 100}{2},$$

где  $V_T$  — объем 0,1 М NaOH, израсходованный при титровании, мл.

1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида соответствует 0,01471 г кислоты глютаминовой. Допустимые отклонения в массе кислоты глютаминовой в лекарственном средстве составляют  $\pm 6\%$ .

**Глюкоза.** Определяют на рефрактометре показатель преломления анализируемого раствора и при той же температуре показатель преломления воды.

Массу глюкозы ( $m_2$ , г) в испытуемом образце рассчитывают по формуле:

$$m_2 = \frac{n - n_0 - 0,00250 \cdot m_1}{0,00142},$$

где  $n$  – показатель преломления анализируемого раствора;  $n_0$  – показатель преломления воды (при 20 °С  $n_0 = 1,3330$ ); 0,00250 и 0,00142 – факторы показателей преломления кислоты глютаминовой и глюкозы безводной соответственно.

Допустимые отклонения в массе глюкозы в лекарственном средстве составляют  $\pm 3\%$ .

**Количественное определение натрия гидрокарбоната и натрия бензоата, входящих в состав лекарственного средства состава:**

настоя травы термопсиса из 0,6 – 200 мл;  
натрия гидрокарбоната и натрия бензоата по 4 г;  
нашатырно-анисовых капель 1 мл.

**Количественное определение. Натрия гидрокарбонат.** Титруют 2 мл микстуры 0,1 М раствором кислоты хлороводородной до красного окрашивания (индикатор – метиловый красный) (объем титранта –  $V_T$ ). Оттитрованный раствор сохраняют для определения натрия бензоата.



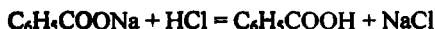
Массу натрия гидрокарбоната ( $m_1$ , г) в испытуемом образце рассчитывают по формуле:

$$m_1 = \left( V_T - \frac{V_1}{V_2} \cdot 8,8 \right) \cdot 0,0084 \cdot \frac{V_2}{V_1} = \left( \frac{V_T \cdot V_2}{V_1} - 8,8 \right) \cdot 0,0084$$

$V_1$  – объем анализируемой пробы, мл;  $V_2$  – объем лекарственного средства, мл; 8,8 – средний объем 0,1 М HCl для нейтрализации аммиака в 1 мл нашатырно-анисовых капель, мл.

1 мл 0,1 М раствора HCl соответствует 0,0084 г натрия гидрокарбоната. Допустимые отклонения в массе натрия гидрокарбоната в лекарственном средстве составляют  $\pm 4\%$ .

**Натрия бензоат.** К оттитрованной жидкости прибавляют 2–3 мл эфира и титруют 0,1 М раствором кислоты хлороводородной до розового окрашивания водного слоя (индикатор – метиловый оранжевый).



Массу натрия бензоата ( $m_2$ , г) в испытуемом образце рассчитывают по формуле:

$$m_2 = \frac{V_T \cdot T \cdot V_2}{V_1},$$

где  $V_T$  – объем 0,1 М HCl израсходованный при титровании, мл;  $V_1$  – объем анализируемой пробы;  $V_2$  – объем лекарственного средства.

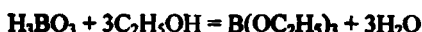
1 мл 0,1 М раствора HCl соответствует 0,01441 г натрия бензоата. Допустимые отклонения в массе натрия бензоата в лекарственном средстве составляют  $\pm 4\%$ .

**Полный химический анализ лекарственного средства, приготовленного в аптеке**

натрия гидрокарбоната 0,2 г;  
натрия тетрабората 0,1 г;  
воды очищенной 10 мл.

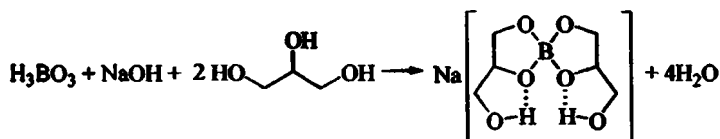
**Идентификация. Натрия гидрокарбонат.** К 3–5 каплям раствора прибавляют 2–3 капли кислоты хлороводородной разведенной. Выделяются пузырьки газа.

**Натрия тетраборат.** Помешают 1–2 мл раствора в фарфоровую чашку и выпаривают на водяной бане. К сухому остатку прибавляют 5–6 капель кислоты серной концентрированной, 1–2 мл 96% этанола и поджигают. Спиртовой раствор горит пламенем с зеленой каймой.



**Количественное определение.** К 1 мл раствора прибавляют 2–3 мл воды и титруют 0,1 М раствором кислоты хлороводородной до розового окрашивания (индикатор – метиловый оранжевый). Оттитрованный раствор нагревают на водяной бане 10 минут. После охлаждения

прибавляют 5–6 мл глицерина, нейтрализованного по фенолфталеину, и титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида до розового окрашивания.



Массу натрия тетрабората ( $m_1$ , г) в испытуемом образце рассчитывают по формуле:

$$m_1 = \frac{V_{\text{NaOH}} \cdot T \cdot V_2}{V_1},$$

где  $V_{\text{NaOH}}$  – объём 0,1 М NaOH, израсходованный при титровании, мл;  $V_1$  – объём испытуемой пробы, мл;  $V_2$  – объём лекарственного средства, мл.

1 мл 0,1 М NaOH соответствует 0,00954 г натрия тетрабората. Допустимые отклонения в массе натрия тетрабората в лекарственном средстве составляют  $\pm 15\%$ .

Массу натрия гидрокарбоната ( $m_2$ , г) в испытуемом образце рассчитывают по формуле:

$$m_2 = \frac{\left( V_{\text{HCl}} - \frac{V_{\text{NaOH}}}{2} \right) \cdot T \cdot V_2}{V_1},$$

где  $V_{\text{NaOH}}$  и  $V_{\text{HCl}}$  – объёмы 0,1 М NaOH и 0,1 М HCl, израсходованные при титровании, мл;  $V_1$  – объём испытуемой пробы;  $V_2$  – объём лекарственного средства, мл.

1 мл 0,1 М HCl соответствует 0,0084 г натрия гидрокарбоната. Допустимые отклонения в массе натрия гидрокарбоната в лекарственном средстве составляют  $\pm 10\%$ .



## Литература

[2]; [4]; [5] С. 490–556; [7].

# ВНУТРИАПТЕЧНЫЙ КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА РАСТВОРОВ ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ И ГЛАЗНЫХ КАПЕЛЬ

## Цель:

- знать основные принципы внутриаптечного контроля растворов для инъекций и глазных капель;
- уметь проводить внутриаптечный контроль качества растворов для инъекций и глазных капель.



## Вопросы для подготовки к занятию

1. Особые требования к изготовлению и контролю качества стерильных лекарственных средств.
2. Растворы для инъекций как лекарственная форма. Особенности контроля качества растворов для инъекций.
3. Глазные капли как лекарственная форма. Особенности контроля качества глазных капель.



## Задачи для самостоятельного решения

1. Предложите способы идентификации и количественного определения каждого компонента в составе лекарственного средства: атропина сульфата 0,1 г; натрия хлорида 0,08 г; воды для инъекций 10 мл. Напишите уравнения протекающих реакций. Какие объёмы 0,0200 М NaOH и 0,1000 М AgNO<sub>3</sub> будут израсходованы для титрования в соответствующих условиях 1,00 мл данного лекарственного средства? Молярная масса атропина сульфата равна 694,8 г/моль; натрия хлорида – 58,44 г/моль.
2. Предложите способы идентификации и количественного определения каждого компонента в составе лекарственного средства: тиамин бромид и кислоты аскорбиновой по 0,02 г; натрия хлорида 0,05 г; воды для инъекций до 10 мл. Напишите уравнения протекающих реакций. Какие объёмы 0,0100 М раствора иода (0,0200 М 1/2 I<sub>2</sub>) и 0,0200 М NaOH (индикатор – фенолфталеин) будут израсходованы для титрования 1,00 мл данного лекарственного средства?

3. Предложите способы идентификации и количественного определения каждого компонента в составе лекарственного средства: новокаина 0,05 г; резорцина 0,1 г; кислоты борной 0,2 г; воды для инъекций до 10 мл. Напишите уравнения протекающих реакций. Соответствует ли содержание новокаина ( $M = 272,8$  г/моль) в лекарственном средстве прописанному, если для титрования 1,00 мл его было израсходовано 1,84 мл 0,02 М  $1/2 \text{ Hg}(\text{NO}_3)_2$ ?

4. Предложите способы идентификации и количественного определения каждого компонента в составе лекарственного средства: новокаина 1,0 г; раствора кислоты хлороводородной 0,1 М – 0,9 мл; воды для инъекций до 100 мл. Напишите уравнения протекающих реакций. Какой 0,1000 М  $\text{NaNO}_2$  будет израсходован для титрования 2,00 мл лекарственного средства и 0,0200 М  $\text{NaOH}$  (индикатор – метиловый красный) для титрования 10,0 мл лекарственного средства? Молярная масса новокаина равна 272,8 г/моль.

5. Предложите способы идентификации и количественного определения каждого компонента в составе лекарственного средства: натрия хлорида 0,9 г; калия хлорида, кальция хлорида и натрия гидрокарбоната по 0,02 г; воды для инъекций до 100 мл. Напишите уравнения протекающих реакций. Рассчитайте величину среднего ориентировочного титра 0,1000 М  $\text{AgNO}_3$  для суммы хлоридов натрия ( $M = 58,44$  г/моль) и калия ( $M = 74,56$  г/моль).

6. Предложите способы идентификации и количественного определения каждого компонента в составе лекарственного средства: глюкозы безводной 100 г; кислоты хлороводородной 0,1 М 5 мл; натрия хлорида 0,26 г; воды для инъекций до 1 л. Напишите уравнения протекающих реакций. Соответствует ли содержание глюкозы в лекарственном средстве прописанному, если показатель преломления его равен 1,3472 (воды – 1,3330), фактор показателя преломления для глюкозы безводной – 0,00142?

7. Предложите способы идентификации и количественного определения каждого компонента в составе лекарственного средства: натрия хлорида 25 г; кальция хлорида 1,5 г; натрия тиосульфата 0,5 г; воды для инъекций до 500 мл. Напишите уравнения протекающих реакций. Рассчитайте массу натрия хлорида ( $M = 58,44$  г/моль) в лекарственном средстве, если для титрования 2,00 мл его в соответствующих условиях было израсходовано 0,80 мл 0,0100 М  $1/2 \text{ I}_2$  и 2,74 мл 0,0100 М раствора натрия эдетата, а для титрования избытка серебра нитрата при добавлении к 0,50 мл лекарственного средства 5,00 мл 0,1000 М  $\text{AgNO}_3$  – 0,56 мл 0,1000 М  $\text{NH}_4\text{SCN}$ .

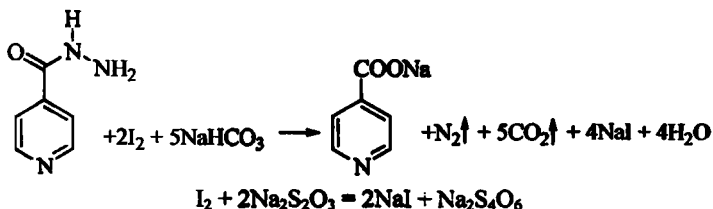


## Лабораторная работа

**Количественное определение изониазида, входящего в состав лекарственного средства состава:**

**Изониазида 5 г;  
натрия хлорида 0,9 г;  
воды для инъекций до 100 мл.**

В колбу с притёртой пробкой вносят 1,00 мл раствора, прибавляют 30 мл воды, 1 г натрия гидрокарбоната, 25 мл 0,05 М раствора иода (0,1 М 1/2 I<sub>2</sub>), содержимое перемешивают и ставят в тёмное место при температуре 38–40 °С. Через 30 минут раствор охлаждают в бане со льдом и прибавляют к нему 10 мл кислоты хлороводородной разведенной (небольшими порциями). Избыток иода оттитровывают 0,1 М раствором натрия тиосульфата (индикатор – крахмал). Параллельно проводят контрольный опыт.



Массу изониазида ( $m$ , г) в испытуемом образце рассчитывают по формуле:

$$m = (V_{\text{контр}} - V_T) \cdot T \cdot 100,$$

где  $V_T$  и  $V_{\text{контр}}$  – объёмы (мл) 0,1 М Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, израсходованные, соответственно, при титровании исследуемой пробы и в контрольном опыте.

1 мл 0,05 М раствора иода (0,1 М 1/2 I<sub>2</sub>) соответствует 0,003428 г изониазида. Допустимые отклонения в массе изониазида в лекарственном средстве составляют ±4%.

**Количественное определение фурацилина, входящего в состав лекарственного средства состава:**

**Фурацилина 0,2 г;  
натрия хлорида 9,0 г;  
воды для инъекций до 1000 мл.**

В колбу с притёртой пробкой вносят 5,00 мл испытуемого раствора, 5 мл 0,005 М раствора иода (0,01 М 1/2 I<sub>2</sub>) и 0,1 мл раствора натрия гидроксида. Колбу закрывают пробкой и смесь перемешивают. Через 2 минуты прибавляют 2 мл кислоты серной разведенной и выделившийся иод титруют 0,01 М раствором натрия тиосульфата до исчезновения синего окрашивания (индикатор – крахмал). Параллельно проводят контрольный опыт (см. занятие 1).

Массу фурацилина ( $m$ , г) в испытуемом образце рассчитывают по формуле:

$$m = \frac{(V_{\text{контр}} - V_{\text{T}}) \cdot T \cdot 1000}{5}$$

где  $V_{\text{T}}$  и  $V_{\text{контр}}$  – объёмы 0,1 М Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, израсходованные, соответственно, при титровании исследуемой пробы и в контрольном опыте, мл.

1 мл 0,005 М раствора иода (0,01 М 1/2 I<sub>2</sub>) соответствует 0,0004954 г фурацилина. Допустимые отклонения в массе фурацилина в лекарственном средстве составляют ±10%.



**Литература**

[2]; [4]; [5] С. 490–556; [6]; [7].

# ВНУТРИАПТЕЧНЫЙ КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА МАЗЕЙ И СУППОЗИТОРИЕВ

## Цель:

- знать основные принципы внутриаптечного контроля качества мазей и суппозиториев;
- уметь проводить внутриаптечный контроль качества мазей и суппозиториев.



## Вопросы для подготовки к занятию

1. Мази как лекарственная форма. Особенности внутриаптечного контроля качества мазей.
2. Суппозитории как лекарственная форма. Особенности внутриаптечного контроля качества суппозиториев.



## Задачи для самостоятельного решения

1. Предложите способы идентификации и количественного определения каждого компонента в составе лекарственного средства: димедрола 0,25 г; ментола 0,4 г; стрептоцида 3 г; мази цинковой 40 г. Напишите уравнения протекающих реакций. Пробу мази массой 1,00 г обработали кислотой хлороводородной, получив 50,0 мл раствора. Для титрования 5,00 мл этого раствора было израсходовано 2,25 мл 0,0500 М раствора натрия эдетата. Рассчитайте массу цинка оксида ( $M = 81,38$  г/моль) в 100 г данной мази.
2. Предложите способы идентификации и количественного определения каждого компонента в составе лекарственного средства: метилурацила и анестезина по 5 г; вазелина 30 г. Напишите уравнения протекающих реакций. Соответствует ли содержание метилурацила ( $M = 126,2$  г/моль) в лекарственном средстве прописанному, если при определении данного вещества, содержащегося в мази массой 0,20 г, методом хлоридометрического титрования (после соответствующей пробоподготовки и удаления анестезина) было израсходовано 3,00 мл 0,1000 М  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (в контрольном опыте – 5,00 мл)?
3. Предложите способы идентификации и количественного определения каждого компонента в составе лекарственного средства: папа-

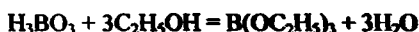
верина гидрохлорида 0,02 г; анальгина 0,25 г; масла какао 2 г. Напишите уравнения протекающих реакций. Какой объем 0,05000 М раствора иода (0,1000 М 1/2 I<sub>2</sub>) будет израсходован в соответствующих условиях для титрования навески лекарственного средства массой 0,20 г? Молярная масса анальгина равна 351,4 г/моль, папаверина гидрохлорида — 375,9 г/моль.



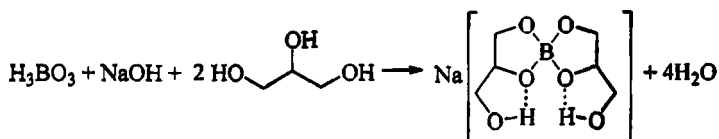
## Лабораторная работа

### Контроль качества мази борной 2%

**Идентификация.** В фарфоровую чашку помещают 0,05 г испытуемого образца мази, прибавляют 1–2 мл спирта этилового 95% и поджигают. Спиртовой раствор горит пламенем с зелёной каймой.



**Количественное определение.** К 0,5 г мази прибавляют 2–3 мл воды и нагревают на водяной бане до расплавления основы и растворения лекарственного средства. После охлаждения добавляют 2–3 мл глицерина, нейтрализованного по фенолфталеину, и титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида до розового окрашивания. Затем добавляют ещё 2–3 мл нейтрализованного глицерина и, если окраска исчезает, снова титруют до розовой окраски. Добавление глицерина и титрование раствором натрия гидроксида продолжают до не исчезающего розового окрашивания.



Массу кислоты борной в образце мази массой 100 г рассчитывают по формуле:

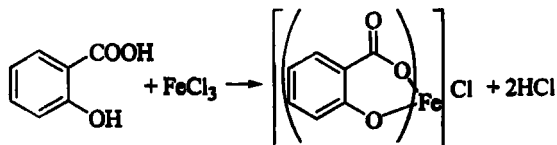
$$m = \frac{V_T \cdot T \cdot 100}{g},$$

где  $V_T$  — объем 0,1 М NaOH, израсходованный при титровании, мл;  $g$  — масса навески, взятой для анализа, г.

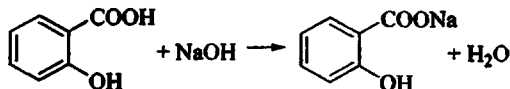
1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида соответствует 0,006183 г кислоты борной. Допустимые отклонения в массе кислоты борной составляют  $\pm 6\%$ .

## Контроль качества мази салициловой 2%

**Идентификация.** Около 0,05 г мази растирают с 1–2 каплями раствора железа (III) хлорида. Появляется фиолетовое окрашивание.



**Количественное определение.** Навеску мази (0,5 г), находящуюся на пергаментной бумаге, помещают в пенициллиновый флакон и растворяют кислоту салициловую в 2 мл спирта при нагревании на водяной бане. Затем прибавляют 4–5 капель раствора фенолфталеина и титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида до розового окрашивания.



Массу ( $m$ , г) кислоты салициловой в мази массой 100 г рассчитывают по формуле:

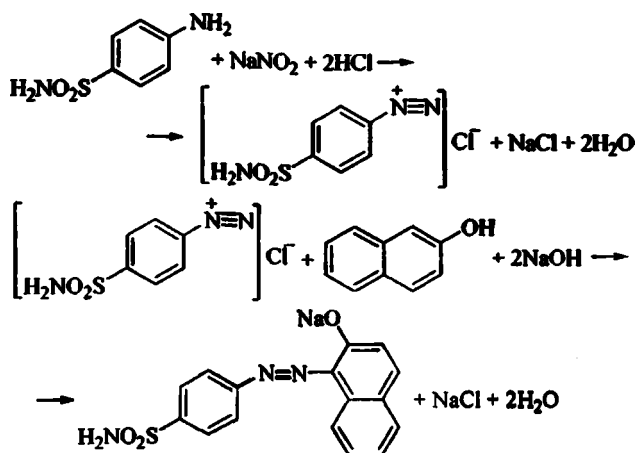
$$m = \frac{V_T \cdot T \cdot 100}{g},$$

где  $V_T$  — объем (мл) 0,1 М NaOH, израсходованный при титровании;  $g$  — масса навески, взятой для анализа, г.

1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида соответствует 0,01381 г кислоты салициловой. Допустимые отклонения в массе кислоты салициловой составляют  $\pm 6\%$ .

## Контроль качества мази стрептоцидовой 10%

**Идентификация.** К 0,3 г мази прибавляют 2 мл воды, 5–6 капель кислоты хлороводородной разведенной, нагревают на водяной бане до расплавления основы. После охлаждения полученное извлечение отделяют. К 0,5 мл извлечения добавляют 3–5 капель кислоты хлороводородной разведенной, 2–3 капли раствора натрия нитрита, в полученную смесь вливают 1–2 мл щелочного раствора  $\beta$ -нафтола. Появляется вишнево-красное окрашивание.



**Количественное определение.** К 0,5 г мази прибавляют 3 мл хлороформа, 3 мл кислоты хлороводородной разведенной, перемешивают до растворения основы и лекарственного средства, добавляют 0,2 г калия бромида, 1 каплю раствора метиленового синего и 2 капли раствора тропеолина 00 и медленно титруют 0,1 М раствором натрия нитрита до перехода красно-фиолетовой окраски водного слоя в голубую.

Массу ( $m$ , г) стрептоцида в мази массой 100 г рассчитывают по формуле:

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

где  $V_T$  — объем 0,1 М  $\text{NaNO}_2$ , израсходованный при титровании, мл;  $g$  — масса навески, взятой для анализа, г.

1 мл 0,1 М раствора натрия нитрита соответствует 0,01722 г стрептоцида. Допустимые отклонения в массе стрептоцида составляют  $\pm 5\%$ .



#### Литература

[2]; [4]; [5] С. 490–556; [7].

# КОЛЛОКВИУМ № 3

Цель:

- знать теоретический материал занятий 26–29;



**Вопросы для подготовки к занятию**

1. Виды внутриаптечного контроля качества лекарственных средств.
2. Приёмочный контроль, предупредительные мероприятия.
3. Письменный, опросный, органолептический и физический контроль лекарственных средств, приготовленных в аптеке. Контроль при отпуске
4. Химический контроль лекарственных средств, изготовляемых в аптеке
5. Особые требования к изготовлению и контролю качества стерильных лекарственных средств
6. Методические основы экспресс-анализа: его отличия от фармакопейного анализа, используемые методы анализа, особенности техники выполнения.
7. Способы идентификации и количественного определения компонентов входящих в состав лекарственных средств, приготовленных в аптеке. Перечень лекарственных средств и вспомогательных веществ:
  - аммония хлорид;
  - аналгин;
  - анестезин;
  - атропина сульфат;
  - гексаметиленetetрамин;
  - глюкоза;
  - дибазол;
  - димедрол;
  - дифенин;
  - калия иодид;
  - калия хлорид;
  - кальция глюконат;
  - кальция хлорид;
  - кислота аскорбиновая;
  - кислота ацетилсалициловая;
  - кислота борная;
  - кислота глютаминовая;

- кислота никотиновая;
- кислота фолиевая;
- кислота хлороводородная;
- кодеина фосфат
- кофеин-бензоат натрия;
- левомицетин;
- ментол;
- метилурацил;
- натрия бензоат;
- натрия бромид;
- натрия гидрокарбонат;
- натрия салицилат;
- натрия сульфат;
- натрия тетраборат;
- натрия тиосульфат;
- натрия фосфат двузамещённый;
- натрия хлорид;
- нашатырно-анисовые капли;
- новокаин;
- папаверина гидрохлорид;
- резорцин;
- сахар;
- стрептоцид;
- тиамина бромид;
- фенobarбитал;
- фурацилин;
- хлоралгидрат;
- цинка оксид;
- цинка сульфат;
- эуфиллин;
- эфедрин гидрохлорид.



## Литература

[1] С. 76–83; [2]; [4]; [5] С. 490–556; [6]; [7].

# **ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В БИОЛОГИЧЕСКИХ ЖИДКОСТЯХ. СТАБИЛЬНОСТЬ И СРОКИ ГОДНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ**

## **Цель:**

■ знать основные понятия фармакокинетики, особенности определения лекарственных средств в биологических жидкостях, принципы проведения биоэквивалентных исследований лекарственных средств; понятия «стабильность», «срок годности» и «срок хранения» лекарственных средств, принцип прогнозирования сроков годности методом «ускоренного старения», требования к упаковке и условиям хранения различных групп лекарственных средств



## **Вопросы для подготовки к занятию**

1. Общие представления о фармакокинетике и биологической доступности лекарственных средств. Терминология (константа скорости элиминации, период полуэлиминации, клиренс, объем распределения и т.п.).
2. Метаболизм лекарственных средств.
3. Особенности определения лекарственных средств и их метаболитов в биологических жидкостях.
4. Биоэквивалентные исследования лекарственных средств
5. Стабильность и сроки годности лекарственных средств.
6. Типы реакций, наиболее часто приводящих к изменению лекарственных средств под влиянием факторов окружающей среды.
7. Возможность прогнозирования сроков годности на основании метода «ускоренного старения»
8. Проблемы, связанные со стабильностью лекарственных средств при хранении. Требования к упаковке и условиям хранения.



## Тестовые вопросы

Среди ответов к каждому вопросу есть только один правильный. Выберите его.

1) Биодоступность лекарственного средства считается равной 100% при способе введения:

1. пероральном;
2. внутримышечном;
3. внутривенном;
4. ректальном.

2) Объем плазмы крови, который очищается от лекарственного средства в единицу времени, называется:

1. биодоступностью;
2. объемом распределения;
3. константой скорости элиминации;
4. клиренсом.

3) Кажущийся объем распределения равен 25 л. Это свидетельствует о том, что всё лекарственное средство:

1. распределено в плазме крови;
2. распределено во внеклеточной жидкости;
3. приблизительно равномерно распределено в организме;
4. находится преимущественно во внутриклеточной жидкости.

4) Для определения промежутка времени, необходимого для достижения равновесной концентрации лекарственного средства в крови, используется фармакокинетический параметр:

1. период полуэлиминации;
2. клиренс;
3. константа скорости элиминации;
4. объем распределения.

5) В процессе метаболизма ксенобиотик всегда становится:

1. более токсичным;
2. менее токсичным;
3. более гидрофильным;
4. более гидрофобным.

6) Укажите лекарственные средства, один из метаболитов которых применяется в качестве самостоятельного лекарственного средства: а) фенobarбитал; б) пefлоксацин; в) диазепам; г) метамизол-натрий.

1. а, б, в;
2. б, в, г;
3. а, г;
4. б, в.

7) Реакция ароматического гидроксирования не протекает в процессе метаболизма:

1. хлорпромазина;
2. фенobarбитала;
3. клозапина;
4. каптоприла.

8) В конъюгацию с глюкуроновой кислотой вступают ксенобиотики, в молекулах которых содержится:

1. двойная связь;
2. фенольный гидроксил;
3. атом хлора;
4. третичная аминогруппа.

9) Величина терапевтической концентрации минимальна у:

1. пенициллина;
2. ципрофлоксацина;
3. ибупрофена;
4. кетотифена.

10) Допустимое значение биоэквивалентности составляет:

1. 50–70%;
2. 100–120%;
3. 80–125 %;
4. не менее 100%.

11) Период времени, в течение которого при соблюдении условий хранения лекарственное средство не утрачивает безопасности, эффективности и качества, называется:

1. сроком годности;
2. сроком хранения;
3. периодом переконтроля;
4. стабильностью лекарственного средства.

12) Температура стрессовых испытаний больше температуры ускоренных не менее, чем на (°C):

1. 10;
2. 25;
3. 50;
4. 100.

13) Реакция гидролиза сложноэфирной связи может протекать в процессе хранения:

1. хлорпромазина;
2. проканна гидрохлорида;
3. кислоты никотиновой;
4. метамизола-натрия.

14) К особо чувствительным к действию света лекарственным средствам относится:

1. прозерин;
2. барбитал-натрий;
3. натрия хлорид;
4. аминофиллин.

15) Хранят при температуре не ниже 9 °C:

1. борную кислоту;
2. этиловый спирт;
3. пергидроль;
4. формалин.



**Литература**

[1] С. 132–156.

# ЭКЗАМЕН ПО ПРАКТИЧЕСКИМ НАВЫКАМ

## Цель:

■ уметь проводить контроль качества различных лекарственных средств, изученных в течение учебного года.

## Перечень практических навыков

1. Контроль качества субстанции фурацилина.
2. Контроль качества субстанции барбитала-натрия.
3. Контроль качества субстанции кофенина.
4. Контроль качества субстанции кофенин-бензоата натрия.
5. Контроль качества субстанции теофилина.
6. Контроль качества субстанции рибофлавина.
7. Контроль качества субстанции кислоты никотиновой.
8. Контроль качества субстанции папаверина гидрохлорида.
9. Контроль качества раствора цианкобаламина для инъекций.
10. Контроль качества таблеток анальгина.
11. Количественный анализ драже аминазина.
12. Контроль качества 1% раствора дибазола для инъекций.
13. Количественное определение изониазида спектрофотометрическим методом.
14. Контроль качества капсул рибоксина.
15. Контроль качества мази борной 2%
16. Контроль качества мази салициловой 2%
17. Контроль качества мази стрептоцидовой 10%
18. Полный химический анализ лекарственного средства, приготовленного в аптеке: димедрола 0,003 г; сахара 0,1 г.
19. Полный химический анализ лекарственного средства, приготовленного в аптеке: папаверина гидрохлорида 0,02 г; сахара 0,25 г.
20. Полный химический анализ лекарственного средства, приготовленного в аптеке: дибазола 0,03 г; сахара 0,25 г.
21. Полный химический анализ лекарственного средства, приготовленного в аптеке: кислоты никотиновой 0,05 г; сахара 0,1 г.
22. Полный химический анализ лекарственного средства, приготовленного в аптеке: кислоты фолиевой 0,03 г; сахара 0,4 г.
23. Полный химический анализ лекарственного средства, приготовленного в аптеке: кислоты аскорбиновой 0,1 г; сахара 0,1 г.

24.Полный химический анализ лекарственного средства, приготовленного в аптеке: кислоты глутаминовой 1,0 г; раствора глюкозы 10% - 100 мл.

25.Полный химический анализ лекарственного средства, приготовленного в аптеке: натрия гидрокарбоната 0,2 г; натрия тетрабората 0,1 г; воды очищенной 10 мл.

26.Количественное определение изониазида, входящего в состав лекарственного средства состава: изониазида 5 г, натрия хлорида 0,9 г; воды для инъекций до 100 мл.

27.Количественное определение фурацилина, входящего в состав лекарственного средства состава: фурацилина 0,2 г; натрия хлорида 9 г; воды для инъекций до 1000 мл.

28.Количественное определение натрия гидрокарбоната и натрия бензоата, входящих в состав лекарственного средства состава: настоя травы термописа из 0,6 – 200 мл; натрия гидрокарбоната и натрия бензоата по 4 г; нашатырно-анисовых капель 1 мл.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Беликов, В.Г. Фармацевтическая химия. В 2 ч.: Ч. 1. Общая фармацевтическая химия; Ч. 2. Специальная фармацевтическая химия: Учеб. для вузов / В.Г. Беликов. – 3-е изд. – Пятигорск, 2003. – 720 с.
2. Кулешова, М.И. Анализ лекарственных форм, изготавливаемых в аптеках / М.И. Кулешова, Л.Н. Гусева, О.К. Сивицкая – М.: Медицина, 1989. – 287 с.
3. Куликов, В.А. Курс лекций по фармацевтической химии (гетероциклические соединения) / В.А. Куликов, Р.А. Родионова, В.Г. Якутович – Витебск: ВГМУ, 2002 (2-е изд. – 2006). – 310 с.
4. Погодина, Л.И. Анализ многокомпонентных лекарственных форм – Минск: Вышэйшая школа, 1985. – 240 с.
5. Фармацевтическая химия: Учеб. пособие / Под ред. А.П. Арзамасцева. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004. – 640 с.
6. Об утверждении Инструкции по контролю качества лекарственных средств, изготавливаемых в аптеках: Постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 14 августа 2000 г. № 35.
7. Об утверждении Инструкции по оценке качества лекарственных средств, изготавливаемых в аптеках: Постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 23 марта 2000 г. № 15.

# ОТВЕТЫ

## Тестовые вопросы

### Занятие 1

1) 3; 2) 4; 3) 4; 4) 3; 5) 2; 6) 2; 7) 1; 8) 3; 9) 3; 10) 2; 11) 4; 12) 1.

### Занятие 2

1) 3; 2) 4; 3) 1; 4) 3; 5) 4; 6) 1; 7) 1; 8) 4; 9) 2; 10) 1; 11) 3; 12) 1.

### Занятие 3

1) 4; 2) 4; 3) 2; 4) 4; 5) 2; 6) 1; 7) 2; 8) 1; 9) 3; 10) 1; 11) 1; 12) 2.

### Занятие 4

1) 2; 2) 2; 3) 4; 4) 3; 5) 2; 6) 3; 7) 1; 8) 1; 9) 4; 10) 2; 11) 2; 12) 3.

### Занятие 5

1) 2; 2) 2; 3) 4; 4) 1; 5) 4; 6) 2; 7) 3; 8) 4; 9) 2; 10) 4; 11) 3; 12) 1.

### Занятие 6

1) 2; 2) 2; 3) 4; 4) 3; 5) 3; 6) 2; 7) 3; 8) 1; 9) 2; 10) 4; 11) 2; 12) 2.

### Занятие 7

1) 3; 2) 4; 3) 2; 4) 3; 5) 4; 6) 1; 7) 3; 8) 2; 9) 2; 10) 1; 11) 2; 12) 1.

### Занятие 8

1) 3; 2) 4; 3) 4; 4) 4; 5) 2; 6) 2; 7) 1; 8) 4; 9) 1; 10) 4; 11) 3; 12) 2.

### Занятие 9

1) 2; 2) 4; 3) 2; 4) 4; 5) 3; 6) 4; 7) 1; 8) 4; 9) 1; 10) 3; 11) 4; 12) 2.

### Занятие 10

1) 3; 2) 4; 3) 2; 4) 1; 5) 4; 6) 4; 7) 3; 8) 1; 9) 2; 10) 2; 11) 3; 12) 3.

### Занятие 11

1) 4; 2) 2; 3) 2; 4) 1; 5) 2; 6) 2; 7) 4; 8) 1; 9) 1; 10) 3.

### Занятие 12

1) 1; 2) 4; 3) 3; 4) 4; 5) 2; 6) 4; 7) 2; 8) 4; 9) 3; 10) 3; 11) 3; 12) 4.

### Занятие 14

1) 4; 2) 3; 3) 4; 4) 1; 5) 3; 6) 2; 7) 1; 8) 1; 9) 2; 10) 3; 11) 1; 12) 2.

#### **Занятие 15**

1) 3; 2) 2; 3) 2; 4) 4; 5) 3; 6) 2; 7) 1; 8) 3; 9) 4; 10) 1; 11) 1; 12) 2.

#### **Занятие 16**

1) 2; 2) 2; 3) 4; 4) 3; 5) 1; 6) 3; 7) 2; 8) 1; 9) 4; 10) 1; 11) 3; 12) 3.

#### **Занятие 17**

1) 3; 2) 2; 3) 3; 4) 1; 5) 3; 6) 2; 7) 1; 8) 1; 9) 3; 10) 3; 11) 4; 12) 1.

#### **Занятие 18**

1) 3; 2) 4; 3) 3; 4) 3; 5) 3; 6) 1; 7) 3; 8) 2; 9) 4; 10) 2; 11) 1; 12) 4.

#### **Занятие 19**

1) 1; 2) 2; 3) 4; 4) 1; 5) 1; 6) 3; 7) 2; 8) 2; 9) 4; 10) 1; 11) 3; 12) 1.

#### **Занятие 20**

1) 2; 2) 1; 3) 2; 4) 4; 5) 2; 6) 2; 7) 4; 8) 3; 9) 3; 10) 2; 11) 4; 12) 1.

#### **Занятие 21**

1) 3; 2) 2; 3) 3; 4) 1; 5) 2; 6) 2; 7) 4; 8) 3; 9) 2; 10) 4; 11) 3; 12) 1;  
13) 2; 14) 3; 15) 4.

#### **Занятие 22**

1) 2; 2) 3; 3) 3; 4) 3; 5) 1; 6) 4; 7) 3; 8) 2; 9) 1; 10) 2; 11) 3; 12) 1.

#### **Занятие 23**

1) 2; 2) 3; 3) 2; 4) 2; 5) 3; 6) 1; 7) 1; 8) 4; 9) 1; 10) 2; 11) 2; 12) 3.

#### **Занятие 24**

1) 1; 2) 2; 3) 3; 4) 2; 5) 2; 6) 4; 7) 3; 8) 3; 9) 2; 10) 3; 11) 4; 12) 1.

#### **Занятие 31**

1) 3; 2) 4; 3) 3; 4) 1; 5) 3; 6) 4; 7) 4; 8) 2; 9) 4; 10) 3; 11) 1; 12) 1;  
13) 2; 14) 1; 15) 4.

### **Задачи для самостоятельного решения**

#### **Занятие 1**

1) 0,0198 г; 2) 98,3%; 3) 4,71 мл.

#### **Занятие 2**

1) 1,00 мг; 2) 7,81 мл; 3) 97,5%.

**Занятие 3**

1) 98,4%; 2) 99,3%; 3) 0,00530 г.

**Занятие 4**

1) 99,0%; 2) 7,22 мл; 3) 275.

**Занятие 5**

1) 55; 2) 180; 3) 99,1% .

**Занятие 6**

1) 0,492 г/мл; 2) 99,9%; 3) 8,64 мл.

**Занятие 7**

1) 0,0498 г; 2) 0,0186 г и 0,00453 г; 3) 4,73% и 3,72%.

**Занятие 8**

1) 0,0194 г; 2) 99,6%; 3) 6,37 мл.

**Занятие 9**

1) 0,00199 г; 2) 98,4%; 3) 98,1%.

**Занятие 10**

1) 1,20 мл; 2) 10,2 мг; 3) 99,9%.

**Занятие 11**

1) 0,0172 г; 2) 0,248 г/мл; 3) 99,1%; 4) 99,4%; 5) 0,0100 г.

**Занятие 12**

1) 5,00 мг; 2) 100,0%; 3) 390 и  $1,33 \cdot 10^4$ .

**Занятие 14**

1) 0,100 г и 0,0759 г; 2) 375 и  $1,93 \cdot 10^4$ ; 3) 98,55%.

**Занятие 15**

1) 99,8%; 2) 0,240 г; 3) 0,30 г.

**Занятие 16**

1) 1630 и  $6,13 \cdot 10^4$ ; 2) 0,0200 г; 3) 0,15 г.

**Занятие 17**

1) 0,0100 г; 2) 99,7%; 3) 4,99 г.

**Занятие 18**

1) 0,00501 г; 2) 0,108 г; 3) 98,85%.

**Занятие 19**

1) 99,2%; 2) 0,00487 г; 3) 1,04%.

**Занятие 20**

1) 38,8%; 2) 0,0808 г; 3) 0,0251 г.

**Занятие 22**

1) 99,7%; 2) 1,06 мг; 3) 0,020 г.

**Занятие 23**

1) 99,4%; 2) 25,0 мг; 3) 99,5%.

**Занятие 24**

1) 99,6%; 2) 98,9%; 3) 59,2 мг.

**Занятие 26**

1) 0,021 г; 2) 0,10 г; 3) 0,020 г; 4) 3,64 мл; 5) 1,23 мл;  
6) 0,0047 г; 7) 0,020 г.

**Занятие 27**

1) 0,27 г; 2) 3,50 мл; 3) 1,0 г; 4) 1,06 мл; 5) 2,26 мл;  
6) 0,91 мл и 3,74 мл; 7) 0,87 мл и 1,09 мл.

**Занятие 28**

1) 1,44 мл и 1,37 мл; 2) 1,14 мл и 0,80 мл; 3) 0,100 г;  
4) 0,73 мл и 0,45 мл; 5) 0,005872 г/мл; 6) 100 г; 7) 24,9 г.

**Занятие 29**

1) 9,16 г; 2) 2,52 г; 3) 1,24 мл.



## **ПРИЛОЖЕНИЕ 2**

### **ВОПРОСЫ К ЭКЗАМЕНУ**

1. Общая характеристика химического строения и фармакологической активности, связь структуры и действия лекарственных средств, относящихся к производным фурана и тиофена.
2. Общая характеристика химического строения и фармакологической активности, связь структуры и действия лекарственных средств, относящихся к производным кумарина и индана.
3. Общая характеристика химического строения и фармакологической активности, связь структуры и действия лекарственных средств, относящихся к производным хромана, фенилхромана и бензо-гамма-пирона.
4. Общая характеристика химического строения и фармакологической активности, связь структуры и действия лекарственных средств, относящихся к производным пиррола и пиразола.
5. Общая характеристика химического строения и фармакологической активности, связь структуры и действия лекарственных средств, относящихся к производным индола.
6. Общая характеристика химического строения и фармакологической активности, связь структуры и действия лекарственных средств, относящихся к производным эрголина (алкалоиды спорыньи и их производные).
7. Общая характеристика химического строения и фармакологической активности, связь структуры и действия лекарственных средств, относящихся к производным имидазола и имидазолина
8. Общая характеристика химического строения и фармакологической активности, связь структуры и действия лекарственных средств, относящихся к производным бензимидазола
9. Общая характеристика химического строения, связь структуры и действия лекарственных средств, относящихся к антагонистам гистаминовых рецепторов.
10. Общая характеристика химического строения и фармакологической активности, связь структуры и действия лекарственных средств, относящихся к производным пиперидина и пиперазина.
11. Общая характеристика химического строения и фармакологической активности, связь структуры и действия лекарственных средств, относящихся к производным пиридинметанола и 1,4-дигидропиридина.
12. Общая характеристика химического строения и фармакологической активности, связь структуры и действия лекарственных средств,

относящихся к производным пиридин-3-карбоновой кислоты и пиридин-4-карбоновой кислоты.

13.Общая характеристика химического строения и фармакологической активности, связь структуры и действия лекарственных средств, относящихся к производным тропана

14.Общая характеристика химического строения и фармакологической активности, связь структуры и действия лекарственных средств, относящихся к производным хинолина.

15.Общая характеристика химического строения и фармакологической активности, связь структуры и действия лекарственных средств, относящихся к производным хинолин-4-она (фторхинолоны)

16.Общая характеристика химического строения и фармакологической активности, связь структуры и действия лекарственных средств, относящихся к производным хинуклидина.

17.Общая характеристика химического строения и фармакологической активности, связь структуры и действия лекарственных средств, относящихся к производным бензилизохинолина

18.Общая характеристика химического строения, связь структуры и действия лекарственных средств, относящихся к наркотическим анальгетикам.

19.Общая характеристика химического строения и фармакологической активности, связь структуры и действия лекарственных средств, относящихся к производным пиримидин-2,4-диона и 4-аминопиримидин-2-она

20. Общая характеристика химического строения и фармакологической активности, связь структуры и действия лекарственных средств, относящихся к производным пиримидин-4,6-диона и гидантоина.

21.Общая характеристика химического строения и фармакологической активности, связь структуры и действия лекарственных средств, относящихся к производным пиримидин-2,4,6-триона.

22.Общая характеристика химического строения и фармакологической активности, связь структуры и действия лекарственных средств, относящихся к производным хиназолина и 1,2-бензотиазина.

23.Общая характеристика химического строения и фармакологической активности, связь структуры и действия лекарственных средств, относящихся к производным пиримидинотиазола.

24.Общая характеристика химического строения и фармакологической активности, связь структуры и действия лекарственных средств, относящихся к производным пурина.

25.Общая характеристика химического строения и фармакологической активности, связь структуры и действия лекарственных средств, относящихся к производным птеридина и бензоптеридина

26.Общая характеристика химического строения и фармакологической активности, связь структуры и действия лекарственных средств, относящихся к производным фенотиазина.

27.Общая характеристика химического строения и фармакологической активности, связь структуры и действия лекарственных средств, относящихся к производным 1,4-бензодиазепина.

28.Общая характеристика химического строения и фармакологической активности, связь структуры и действия лекарственных средств, относящихся к производным дибензодиазепина и 1,5-бензотиазепина.

29.Общая характеристика химического строения и фармакологической активности, связь структуры и действия лекарственных средств, относящихся к производным иминостильбена и 10,11-дигидродибензоциклопентена

30.Общие представления о фармакокинетике и биологической доступности лекарственных средств. Терминология (константа скорости элиминации, период полужизни, клиренс, объем распределения и т.п.).

31.Метаболизм лекарственных средств

32.Особенности определения лекарственных средств и их метаболитов в биологических жидкостях. Биозквивалентные исследования лекарственных средств

33.Стабильность и сроки годности лекарственных средств. Типы реакций, наиболее часто приводящих к изменению лекарственных средств под влиянием факторов окружающей среды. Возможность прогнозирования сроков годности на основании метода «ускоренного старения»

34.Проблемы, связанные со стабильностью лекарственных средств при хранении. Требования к упаковке и условиям хранения

35.Виды внутриаптечного контроля качества лекарственных средств. Особенности химического контроля качества лекарственных средств аптечного изготовления

36.Производные фурана: амиодарон, гризеофульвин.

37.Производные 5-нитрофурана: нитрофурал, нитрофурантоин, фуразолидон, фурагин.

38.Кумарины и их производные: этилбискумацетат, фепромарон, аценокумарол.

39.Производные тиафена: тиклопидин. Производные индана: фениндион.

40.Хромановые соединения: токоферола ацетат и производные бензо-гамма-пирона: натрия кромогликат.

41.Фенилхромановые соединения: рутозид, кверцетин, дигидрокверцетин.

42.Производные пиррола: цианокобаламин, гидроксокобаламин, кобамамид.

43.Производные тетрагидропиррола: линкомицин, клиндамицин.

44.Производные пирролизидина: платифиллина гидротартрат.

45.Производные индола: триптофан, серотонина адипинат, суматриптана сукцинат.

46.Производные индола: ондансетрон, трописетрон

47.Производные индола: арбидол, индометацин,

48.Производные индола: резерпин, винпоцетин.

49.Производные эрголина (алкалоиды спорыньи и их производные): дигидроэрготамин, дигидроэргокристин, ницерголин.

50.Производные эрголина (алкалоиды спорыньи и их производные): эргометрин, эрготамин, метилэргометрин, бромокриптин.

51.Производные пиразола: феназон, метамизол-натрий, фенилбутазон, пропифеназон.

52.Производные имидазола: пилокарпина гидрохлорид, метронидазол.

53.Противогрибковые лекарственные средства группы производных имидазола: клотримазол, кетоконазол и 1,2,4-триазола: флуконазол.

54.Гистамина дигидрохлорид. Блокаторы H<sub>1</sub>-гистаминовых рецепторов: дифенгидрамина гидрохлорид, хлоропирамин.

55.Блокаторы H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов: циметидин, ранитидин, фамотидин.

56.Производные имидазолина: клонидина гидрохлорид, нафазолина нитрат, ксилометазолин.

57.Производные бензимидазола: бендазола гидрохлорид, омепразол, домперидон.

58.Производные пиперидина: тригексифенидила гидрохлорид, кетотифен, лоратадин.

59.Производные пиперазина: циннаризин.

60.Производные пиридинметанола: пиридоксина гидрохлорид, пиридоксальфосфат.

61.Производные пиридина: пирикарбат, эмоксипин.

62.Производные 1,4-дигидропиридина: нифедипин, амлодипин, никардипин.

63.Производные пиридин-3-карбоновой кислоты: кислота никотиновая, никотинамид, никетамид, пикамилон.

64.Производные пиридин-4-карбоновой кислоты: изониазид, фтивазид

65. Производные пиридин-4-карбоновой кислоты: протионамид, этионамид, ниаламид.

66.Производные тропина и скопина: атропина сульфат, скополамина гидробромид.

67.Производные тропина: гоматропина гидробромид, дифенилтропина гидрохлорид, нипатропиум бромид.

68.Синтетические М-холинблокаторы: апрофен, тропикамид.

69.Производные экгонина: кокаина гидрохлорид.

70.Хинные алкалоиды и их соли: хинина сульфат, хинина гидрохлорид, хинина дигидрохлорид, хинидина сульфат.

71.Производные 4-аминохинолина: хлорохина фосфат, гидроксихлорохина сульфат.

72.Производные 8-гидроксихинолина: хинозол, нитроксолин, хлорхинальдол.

73.Фторхинолоны. Химическое строение, классификация. Ципрофлоксацин

74.Фторхинолоны: норфлоксацин, офлоксацин, пефлоксацин, ломефлоксацин.

75.Производные бензилизохинолина: папаверина гидрохлорид, дротаверина гидрохлорид.

76.Производные фенантренизохинолина: морфина гидрохлорид, кодеин, кодеина фосфат.

77.Полусинтетические производные морфина: этилморфина гидрохлорид, апоморфина гидрохлорид.

78.Синтетические наркотические анальгетики: тримеперидина гидрохлорид, фентанил, альфентанил, трамадола гидрохлорид.

79.Лекарственные средства, близкие по структуре к наркотическим анальгетикам: лоперамида гидрохлорид, налоксона гидрохлорид.

80.Производные пириимидин-2,4-диона: метилурацил

81.Производные пириимидин-2,4-диона: фторурацил, тегафур.

82.Производные пириимидин-2,4-диона: зидовудин, ставудин и 4-аминопириимидин-2-она: ламивудин.

83.Производные пириимидин-4,6-диона: примидон. Производные гидантоина: фенитоин

84.Производные пириимидин-2,4,6-триона: барбитал, фенобарбитал, бензонал.

85.Производные пириимидин-2,4,6-триона: гексобарбитал-натрий, тиопентал-натрий.

86.Производные хиназолина: празозин. Производные 1,2-бензотиазина: пироксикам.

87.Производные пириимидинотиазола: тиамина хлорид и тиамина бромид.

88.Производные пириимидинотиазола: кокарбоксилаза, фосфотиамин, бенфотиамин.

- 89.Производные ксантина: кофein, теобромин, теофиллин.
  - 90.Производные ксантина: кофein-бензоат натрия, аминофиллин.
  - 91.Производные ксантина: дипрофиллин, ксантинола никотинат, пентоксифиллин.
  - 92.Производные гуанина: адикловир, ганцикловир.
  - 93.Производные пурина: инозин, меркаптопурин, азатиоприн.
- Производные пиразолопиримидина: аллопуринол.
- 94.Производные птеридина: кислота фолисвая, метотрексат.
  - 95.Производные изоаллоксазина: рибофлавин, рибофлавина мононуклеотид.
  - 96.Алкилпроизводные фенотиазина: хлорпромазина гидрохлорид, промазина гидрохлорид
  - 97.Алкилпроизводные фенотиазина: трифлуоперазина дигидрохлорид, флуфеназина деканоат,
  - 98.Алкилпроизводные фенотиазина: левомепромазин, тиоридазин
  - 99.Ацилпроизводные фенотиазина: морацизина гидрохлорид, эта-  
цизин.
  100. Производные 1,4-бензодиазефина: хлордiazепоксид, diaзе-  
пам,
  101. Производные 1,4-бензодиазефина: медазепам, оксазепам.
  102. Производные 1,4-бензодиазефина: феназепам, нитразепам
  103. Производные 1,4-бензодиазефина: мидазолам, алпразолам.
  104. Производные дибензодиазефина: клозапин и 1,5-  
бензотиазефина: дилтиазем.
  105. Производные иминостильбена: карбамазепин и 10,11-ди-  
гидродибензоциклопента: амитриптилин.

Библиотека ВГМУ



Учебное издание  
**Жерносек Александр Константинович**

**ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ.  
ПРАКТИЧЕСКОЕ РУКОВОДСТВО. ЧАСТЬ II**  
**Учебно-методическое пособие**

Редактор А. К. Жерносек  
Технический редактор И. А. Борисов  
Компьютерный набор и верстка А. К. Жерносек  
Корректор А. К. Жерносек

Подписано в печать 18.06.2010. Формат бумаги 64х84 1/16.

Бумага офсетная. Усл. печ. листов 9,76.

Уч.-изд. л. 9,57 Тираж 300 экз. Заказ № 4834.

Издатель: УО «Витебский государственный медицинский университет»  
ЛИ № 02330/0549444 от 8.04.09.

Отпечатано с оригинала-макета в унитарном полиграфическом предприятии  
«Витебская областная типография».

ЛП 02330/0494165 от 03.04.2009.

Ул. Щербакова-Набережная, 4, 210015, г. Витебск.