ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
«Сибирский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации

РУКОВОДСТВО К ПРАКТИЧЕСКИМ ЗАНЯТИЯМ ПО ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ХИМИИ

(для студентов IV курса фармацевтического факультета)

Под редакцией проф. Е.А. Краснова

Учебное пособие

Томск
Сибирский государственный медицинский университет
2012

УДК 615.074:547.7/.8(075.8)
ББК Р282я7+Г26я7+Л616я7
Р 851

Р851 Руководство к практическим занятиям по фармацевтической химии (для студентов IV курса фармацевтического факультета): учебное пособие / Е.Ю. Авдеева, Е.В. Ермилова, Т.В. Кадырова и др.; под ред. проф. Е.А. Краснова. – Томск: СибГМУ, 2012. – 105 с.

Руководство подготовлено в соответствии с учебной программой по фармацевтической химии и включает материал для самостоятельной подготовки студентов и проведения занятий по различным группам лекарственных веществ, относящихся к классу гетероциклических соединений. В каждом разделе приведены вопросы для самостоятельной подготовки и контроля знаний студентов, информационный блок, задачи, тестовые задания, а также даны методические указания к проведению лабораторной работы.

Учебное пособие предназначено для студентов, обучающихся на IV курсе по специальности фармация.

УДК 615.074:547.7/.8(075.8)
ББК Р282я7+Г26я7+Л616я7

Рецензенты:

Белоусова Н.И. – к.х.н., доцент кафедры химии ГБОУ ВПО СибГМУ

Дрыгунова Л.А. – к.х.н., доцент кафедры химии ГБОУ ВПО СибГМУ

Утверждено и рекомендовано к изданию учебно-методической комиссией фармацевтического факультета (протокол № 1 от 30 января 2012г.) и центральным методическим советом ГБОУ ВПО СибГМУ Росздрава (протокол № 1 от 28 марта 2012 г.)

© Авдеева Е.Ю., Ермилова Е.В., Кадырова Т.В., Дудко В.В., 2012
© Сибирский государственный медицинский университет, 2012

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ……...…..…5

ЗАНЯТИЕ 1. ФУНКЦИОНАЛЬНЫЙ ХИМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ
И НОМЕНКЛАТУРА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ……..…….…..6

ЗАНЯТИЕ 2. АНАЛИЗ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ,
ПРОИЗВОДНЫХ ФУРАНА ……..…….9

ЗАНЯТИЕ 3. АНАЛИЗ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ
ОСНОВНОГО ХАРАКТЕРА
(АЛКАЛОИДОВ И АЛКАЛОИДОПОДОБНЫХ ВЕЩЕСТВ)…….....14

ЗАНЯТИЕ 4. АНАЛИЗ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ
ГРУППЫ ПИРАЗОЛА……21

ЗАНЯТИЕ 5. АНАЛИЗ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА,
ПРОИЗВОДНОГО АКРИДИНА…….……..…….26

ЗАНЯТИЕ 6. АНАЛИЗ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ
ПРИРОДНЫХ, ПОЛУСИНТЕТИЧЕСКИХ ПЕНИЦИЛЛИНОВ
И ЦЕФАЛОСПОРИНОВ……..……..31

ЗАНЯТИЕ 7. АНАЛИЗ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ
АНТИБИОТИКОВ АМИНОГЛИКОЗИДОВ, МАКРОЛИДОВ,
АНЗАМИЦИНОВ, ТЕТРАЦИКЛИНОВ……...41

ЗАНЯТИЕ 8. АНАЛИЗ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ,
ПРОИЗВОДНЫХ ПИРИДИНА…….46

ЗАНЯТИЕ 9. АНАЛИЗ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ,
ПРОИЗВОДНЫХ ПИРИМИДИНА……...53

ЗАНЯТИЕ 10. АНАЛИЗ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ,
ПРОИЗВОДНЫХ ПУРИНА…….. 69

ЗАНЯТИЕ 11. АНАЛИЗ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ,
ПРОИЗВОДНЫХ ХИНОЛИНА И ИЗОХИНОЛИНА…….83

ЗАНЯТИЕ 12. АНАЛИЗ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ,
ПРОИЗВОДНЫХ ФЕНОТИАЗИНА,
БЕНЗОТИАЗИНА, ИЗОАЛЛОКСАЗИНА……..….. 89

ЗАНЯТИЕ 13. АНАЛИЗ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ,
ПРОИЗВОДНЫХ ЦИКЛОПЕНТАНПЕРГИДРОФЕНАНТРЕНА…….96

ОТВЕТЫ НА ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ…… 102

ОТВЕТЫ К ЗАДАЧАМ…… .103

СПИСОК РЕКОМЕНДУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ……..…….. 104

ВВЕДЕНИЕ

Большинство лекарственных веществ, используемых в медицинской практике, относятся к классу гетероциклических соединений.

К числу гетероциклических относят органические соединения, циклы которых включают кроме атомов углерода один или несколько атомов других элементов, чаще всего азота, серы и кислорода, называемых гетероатомами. Гетероциклические соединения могут иметь в цикле от 3 до 6 и более атомов, но наиболее важное практическое значение имеют пяти-, шести- и семичленные циклы, которые могут содержать одновременно несколько одноименных или различных гетероатомов. По химической структуре многие гетероциклы являются сложными, помимо гетероциклического ядра в своем составе содержат различные алифатические и ароматические заместители. Классифицируют гетероциклические соединения по характеру тех гетероциклических систем, производными которых они являются.

Соединения, содержащие в циклах N, S, O, широко распространены в природе. На их долю приходится около 50 % природных веществ, в том числе отличающихся высокой биологической активностью. Многие гетероциклы лежат в основе молекул ценнейших лекарственных веществ, как природных (антибиотики, витамины, алкалоиды, ферменты), так и синтетических физиологически активных веществ (метамизол-натрий, нитрофурал, клонидина и бендазола гидрохлориды и др.).

Лекарственные средства, содержащие гетероциклы, классифицируются по следующим основным группам:

1. Производные этиленимина (Тиофосфамид, Тиодипин).
2. Производные 5-нитрофурана (Нитрофурал, Нитрофурантоин).
3. Производные бензофурана и бензопирана (Неодикумарин, Фепромарон).
4. Производные пиразолона (Метамизол-натрий, Фенилбутазон).
5. Производные имидазола (Метронидазол, Пилокарпина гидрохлорид).
6. Производные пиридина:

а) производные никотиновой кислоты (Никетамид, Никотинамид);

б) производные изоникотиновой кислоты (Изониазид, Фтивазид);

в) производные пиримидинметанола и оксипиридина (Пиридоксина гидрохлорид, Пиридитол).

7. Производные пиперидина (Тримепиридина гидрохлорид, Тригексифенидил, Клопамид, Лоратадин).
8. Производные хинуклидина (Ацеклидин, Квалидил, Квифенадина гидрохлорид).
9. Производные хинолина (Хингамин, Хинозол, Нитроксолин).
10. Производные акридина (Этакридина лактат).
11. Производные пиримидина:

а) производные барбитуровой кислоты (Барбитал, Бензобамил);

б) производные урацила (Фторурацил, Тегафур, Калия оротат);

12. Производные бензотиазина (Пироксикам, Мелоксикам).
13. Производные фенотиазина (Хлорпромазин, Трифтазин).
14. Производные бензодиазепина (Нозепам, Нитразепам).

ЗАНЯТИЕ 1. ФУНКЦИОНАЛЬНЫЙ ХИМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ И НОМЕНКЛАТУРА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Цель занятия

В результате проведения занятия студент должен углубить, систематизировать и обобщить сведения по вопросам функционального анализа и номенклатуры органических соединений.

Вопросы для самостоятельной подготовки к занятию

1. Общие реакции, характерные для соединений основного характера и их механизм.
2. Методы количественного определения, основанные на реакциях с общеосадительными и «цветными» реактивами.
3. Ацидиметрический метод количественного определения веществ основного характера в водных, спирто-водных и неводных средах. Привести уравнения реакций.

4. Реакции, характерные для соединений кислотного характера, их использование для целей идентификации и количественного анализа.
5. Алкалиметрический метод количественного определения лекарственных веществ кислотного характера в неводной среде. Привести уравнения реакций.
6. Реакции характерные для солей органических оснований и кислот. Использование их для целей идентификации и количественного анализа.
7. Реакции, характерные для фенольных соединений. Использование их для целей идентификации и количественного анализа.
8. Реакции и методы исследования, характерные для соединений с алифатической, ароматической аминогруппой и нитрогруппой.
9. Методы исследования соединений, содержащих различные гидроксильные группы: спиртовую, фенольную, енольную, гидроксил карбоксильной группы.
10. Реакции, являющиеся общими и специфичными для альдегидов и кетонов. Использование их для целей идентификации и количественного анализа.
11. Реакции, характерные для простых эфиров, соединений сложно-эфирного характера. Реакции образования гидроксамовых кислот.
12. Методы идентификации и количественного определения, используемые для анализа непредельных соединений.
13. Методы, используемые для переведения ковалентно-связанного галогена в ионогенное состояние. Идентификация и методы количественного определения.
14. Виды химических номенклатур (тривиальная, рациональная, радикало-функциональная, заместительная). Основные принципы номенклатуры ИЮПАК.

Информационный блок

Анализ лекарственных средств органического происхождения, как правило, основан на химических свойствах функциональных групп, входящих в состав соединения.

Под функциональной группой понимают реакционно-способный атом или группу атомов, обусловливающих химические свойства вещества, его фармакологическую активность, а также принадлежность к определенному классу органических соединений. Анализ лекарственных веществ по функциональным группам позволяет унифицировать методики реакций подлинности и количественного определения; дает возможность прогнозировать способы испытаний по их структуре.

Органические лекарственные вещества, как правило, полифункциональны. При испытании на подлинность обычно выполняют реакции на все функциональные группы соединения, что позволяет достоверно идентифицировать исследуемое лекарственное вещество. Учитывая химические свойства функциональных групп, предлагают несколько способов количественного определения, что дает возможность выбрать оптимальный метод анализа при исследовании лекарственных веществ и лекарственных форм.

Задачи

1. Напишите структурные формулы по приведенным химическим названиям:

А) 2-(Метиламино)-2-(2-хлорфенил)-циклогексанона гидрохлорид;

Б) 1 -[П-хлорбензоил]- 2 -метил- 5 -метоксииндол- 3 -уксусная кислота;

В) 2-(3-Бензоилфенил)-пропионовая кислота;

Г) 1-N-[(2-Амино-3,5-дибромбензил-N-метил]-циклогексана гидрохлорид;

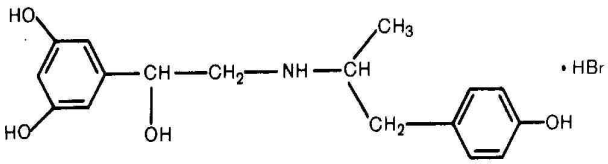
Д) Диэтиламиноэтоксиэтиловый эфир α,α-диэтилфенилуксусной кислоты цитрат;

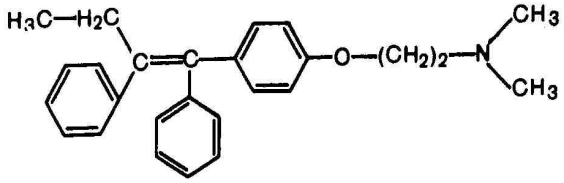
Е) N-[4-[2-(5-Хлор-2-метоксибензамидо)- этил]-фенилсулфонил]-N’-циклогексил-мочевина

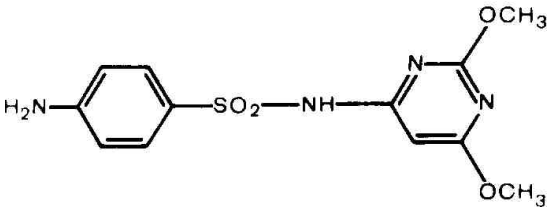
Ж) 2-*трет*-Бутиламино-1-(4-гидрокси-3-гидроксиметилфенил)этанол;

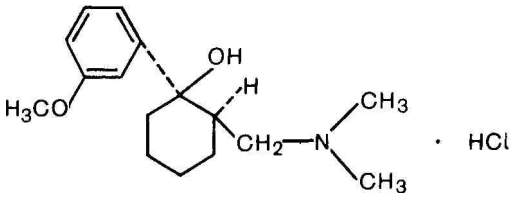
И) 1-(3,4-Дигидроксифенил)-2-изопропиламиноэтанола гидрохлорид;

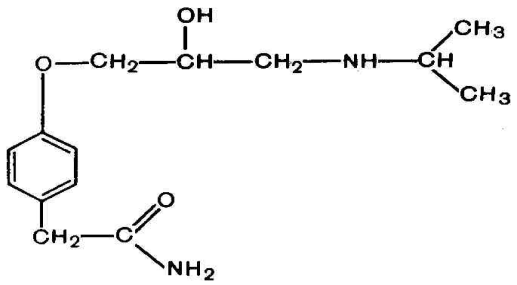
2.

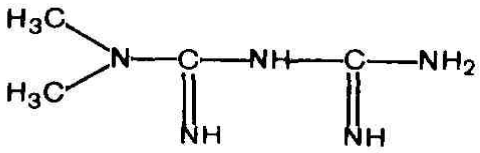












По указанным формулам препаратов дайте их химические названия в соответствии с номенклатурой ИЮПАК.

3. Обоснуйте физические свойства (внешний вид, растворимость), методы качественного и количественного определения выше названных препаратов.

ЗАНЯТИЕ 2. АНАЛИЗ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ПРОИЗВОДНЫХ ФУРАНА

Цель занятия

В результате проведения занятия студент должен овладеть методами анализа препаратов, производных 5-нитрофурана.

Вопросы для самостоятельной подготовки к занятию

1. Общая характеристика препаратов, производных фуранового ряда (нитрофурал, фуразолидон, нитрофурантоин, фуразидин, фуральтадон, амиодарон, фуросемид, гризеофульвин, ранитидин).
2. Значение работ института органического синтеза АН Латвии в получении химиотерапевтических препаратов.
3. Общая схема получения препаратов 5-нитрофурана.
4. Химическая структура, химические и латинские названия, физические свойства производных 5-нитрофуранового ряда.
5. Общие химические свойства фурана, 5-нитрофурфурола, их производных.
6. Реакции отличия нитрофурала, фуразолидона и нитрофурантоина.
7. Примеси, предусмотренные требованиями ФС к доброкачественности нитрофурала (фурацилина), связаные с получением препарата.
8. Реакция нагревания с раствором щелочи нитрофурала.
9. Способность препаратов данной группы к окислительно-восстановительным реакциям.
10. Физико-химические методы количественного определения, используемые при анализе препаратов нитрофуранового ряда.
11. Определение количественного содержания препаратов нитрофуранового ряда в неводных средах.
12. Определение количественного содержания нитрофурала по ФС. Химизм, определение молярной массы эквивалента, титра, постановка контрольного опыта.
13. Определение количественного содержания нитрофурантоина (фурадонина), фуразолидона по ФС.
14. Особенности хранения препаратов данной группы.
15. Структурные элементы, обусловливающие биологическую активность производных нитрофуранов.

16. Связь химического строения с фармакологическим действием в зависимости от заместителя во 2-м положении 5–нитрофурфурола.

Информационный блок

Большой интерес для медицины представляют производные 5-нитрофурана, имеющие различные заместители в положении 2. Они обладают широким спектром антимикробного действия и сравнительно малой токсичностью. Нитрофураны и их производные действуют на грамположительные и грамотрицательные микроорганизмы, а также на некоторые вирусы и простейшие. Одновременно с бактерицидным они проявляют и бактериостатическое действие.

Широкий спектр антимикробного действия 5-нитрофуранов, малая токсичность, стойкость при хранении, отсутствие побочных явлений и доступность синтеза определяют их актуальность для медицины. В настоящее время в медицинской практике применяют следующие производные 5-нитрофуранового ряда: нитрофурал (фурацилин), нитрофурантоин (фурадонин), фуразолидон, фуразидин (фурагин), фуральтадон (фуразолин), нитрофуроксазид.

Знание физических и химических свойств этой группы препаратов позволяет правильно подходить к вопросам выбора методов их анализа, способа хранения, совместимости лекарственных веществ и дает представление о влиянии примесей на фармакологическую активность.

Лабораторная работа

1. Качественный анализ нитрофурала

Методика: 0,01 г препарата растворяют в смеси 5 мл воды и 5 мл едкого натра; 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.

2. Количественное определение нитрофурала фотоэлектро-колориметрическим методом

Методика: около 0,01 г (т.м.) препарата помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и прибавляют 0,6 г натрия хлорида, 70 мл воды и растворяют при нагревании на водяной бане. Охлажденный раствор доводят до метки и перемешивают (раствор А). Раствор используют для фотоэлектроколориметрического и йодиметрического методов количественного определения.

К 1 мл раствора А прибавляют 5,5 мл воды; 3,5 мл 0,1 моль/л раствора натрия гидроксида и перемешивают. Через 20 мин измеряют оптическую плотность окрашенного раствора при длине волны 450 нм в кювете с толщиной слоя 1 см. Раствор сравнения – вода. Содержание нитрофурала (Х), которого в препарате должно быть не менее 97,5 %, вычисляют по формуле:

$$X_{(\%)} = \frac{A \cdot m_o \cdot 100}{A_o \cdot m}$$, где

A_o - оптическая плотность стандартного раствора;

А - оптическая плотность испытуемого раствора;

m_o - точная навеска ГСО нитрофурала, г;

m - точная навеска испытуемого препарата, г;

Приготовление стандартного раствора. 0,0100 нитрофурала (т.м.), отвечающего требованиям ГФ, помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и прибавляют 0,6 г натрия хлорида, 70 мл воды и растворяют при нагревании на водяной бане. Охлажденный раствор доводят до метки и перемешивают (раствор А). Для измерения оптической плотности далее проводят все операции, что и с исходным препаратом.

3. **Количественное определение нитрофурала йодиметрическим методом**

Методика: к 5 мл 0,01 моль/л раствора йода, помещенным в колбу емкостью 50 мл, прибавляют 0,1 мл натрия гидроксида и 10 мл испытуемого раствора. Через 1-2 мин к раствору прибавляют 2 мл разведенной серной кислоты и выделившийся йод титруют 0,01 моль/л раствором натрия тиосульфата (индикатор – крахмал). Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,01 моль/л раствора йода соответствует 0,0004954 г нитрофурала, которого в препарате должно быть не менее 97,5 %.

Задачи

1. Рассчитайте молярный и удельный показатели поглощения раствора нитрофурала 0,0006% при толщине поглощающего слоя 1,0 см, если оптическая плотность (А) этого раствора равна 0,360.
2. Какой объем раствора нитрофурала (1:1000) необходимо взять для йодиметрического определения, чтобы расход раствора йода (0,01 моль/л) составил 2 мл. М.м. нитрофурала 198,14.
3. Рассчитайте объем раствора натрия тиосульфата (0,01 моль/л), который должен израсходоваться при количественном определении нитрофурала, если избыток раствора йода (0,01 моль/л) составил 5 мл. 0,1000 г нитрофурала растворили в воде в мерной колбе вместимостью 500 мл, на анализ взяли 5 мл полученного раствора.
4. Сделайте заключение о качестве фуразолидона, если 0,1000 г лекарственного вещества растворили в диметилформамиде в мерной колбе вместимостью 50 мл; 0,6 мл этого раствора поместили в мерную колбу вместимостью 100 мл. Оптическая плотность полученного раствора составляет 0,3; толщина слоя 0,5 см; удельный показатель поглощения равен 500. Потеря в массе при высушивании составила 0,3%. Согласно ФС, содержание фуразолидона в пересчете на сухое вещество должно быть от 98,0 до 102,0 %.
5. Сделайте заключение о качестве по содержанию действующего вещества в таблетках нитрофурала 0,02 г, если при проведении анализа 0,8252 г порошка растертых таблеток растворили в воде в мерной колбе вместимостью 100 мл (раствор А), взяли 5 мл раствора А и 5,0 мл раствора йода (0,01 моль/л). При титровании израсходовалось 3 мл раствора натрия тиосульфата (0,01 моль/л), на контрольный опыт – 5 мл. Средняя масса таблеток составляет 0,831 г. Согласно ФС, содержание нитрофурала в одной таблетке должно быть от 0,018 до 0,022 г.

6. В трех пробирках находятся нитрофурал, нитрофурантоин, фуразолидон. К ним прибавлены по 5 мл 10%-го раствора гидроксида натрия. Как установить, в какой пробирке находится каждый из указанных препаратов? Что произойдет, если далее пробирки нагреть и в пары внести влажную лакмусовую бумагу? Какой из анализируемых препаратов может быть идентифицирован при этом?
7. При испытании доброкачественности нитрофурала по ФС не должно быть примеси хлоридов более 0,004%, для чего 2 г препарата встряхивают с 40 мл воды и в 10 мл фильтрата определяют примесь хлоридов. Приведите соответствующие расчеты для подтверждения допустимого содержания примеси.
8. Количественное содержание нитрофурала составляет 98,7%. Какой объем раствора йода (0,01 моль/л) израсходован на титрование препарата массой 0,0970 г, который растворили в мерной колбе вместимостью 500 мл, на анализ взяли 5 мл полученного раствора?
9. При количественном определении нитрофурантоина препарат, массой 0,1003 г поместили в мерную колбу вместимостью 100 мл, довели водой до метки; 0,6 мл раствора А поместили в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавили 2,5 мл 1 моль/л раствора натрия гидроксида и довели водой до метки. Оптическая плотность полученного раствора равна 0,45 ($E^{1\%}_{1см}$ = 750). Соответствует ли содержание фурадонина требованиям ФС (не менее 98% и не более 102%)?

ЗАНЯТИЕ 3. АНАЛИЗ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ОСНОВНОГО ХАРАКТЕРА (АЛКАЛОИДОВ И АЛКАЛОИДОПОДОБНЫХ ВЕЩЕСТВ)

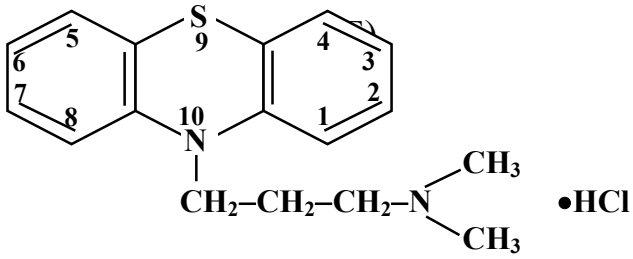
Цель занятия

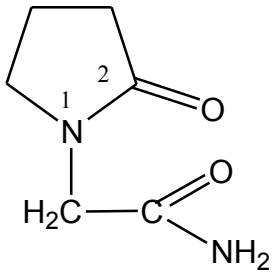
В результате проведения занятия студент должен овладеть общими методами исследования алкалоидов и алкалоидоподобных веществ.

Вопросы для самостоятельной подготовки к занятию

1. Сущность теорий кислот и оснований (Аррениуса, Бренстеда-Лоури, Льюиса). Теория, наиболее приемлемая для органических соединений. Структурный фрагмент, обусловливающий основной характер органических соединений.
2. Понятие алкалоидов, их классификация.
3. Физические свойства алкалоидов и алкалоидоподобных соединений.
4. Примеры алкалоидов и азотсодержащих гетероциклических соединений, используемых в качестве лекарственных препаратов в медицинской практике.
5. Методы выделения, разделения и очистки алкалоидов.
6. Роль работ ВИЛРа, ЦХЛС-ВНИХФИ, Института химии лекарственных веществ Узбекистана. Работы школ акад. А.П. Орехова и проф. И.А. Преображенского, акад. А.С. Садыкова и акад. С.Ю. Юнусова.
7. Механизм осадительных реакций идентификации соединений основного характера. Классификация общеосадительных реактивов.
8. Химический состав общеосадительных и «цветных» реактивов.
9. Методы количественного определения препаратов основного характера, основанные на реакциях с общеосадительными реактивами. Химизм, расчетная формула, определение молярной массы эквивалента, титра.
10. Сущность ацидиметрического метода количественного определения в неводной среде.
11. Методы количественного определения солей алкалоидов и алкалоидоподобных соединений (алкалиметрического, меркуриметрического, аргентометрического метода Фаянса, Фольгарда, Фольгарда в модификации Кольтгофа). Роль органического растворителя, добавляемого при алкалиметрическом методе количественного определения.
12. Реакция, лежащая в основе фотоэлектроколориметрического определения веществ основного характера.

13. Явления, лежащие в основе метода хроматографии в тонком слое. Сорбенты, используемые для хроматографии в тонком слое сорбента. Выбор растворителя для ТСХ.
14. Способы обнаружения веществ на хроматограмме. Величины R_f и R_s.
15. Преимущества хроматографических методов (ТСХ, ВЭЖХ) в анализе соединений основного характера. Сущность, прикладные моменты, инструментальное оформление, анализ результатов.
16. Обосновать центр основности и привести все возможные методы количественного определения соединений основного характера на примере следующих лекарственных веществ:

А) 



Информационный блок

Алкалоиды – азотсодержащие органические основания, встречающиеся чаще всего в растениях и, как правило, обладающие активным биологическим действием. Первым был открыт и исследован алкалоид – морфин французскими учеными (Сеген, 1804 г.; Сертюрнер, 1806 г.). Большая заслуга в исследовании алкалоидов принадлежит отечественным ученым. Так, в 1814-1815 гг. Ф.И. Гизе выделил хинин, в 1842 г. А.А. Воскресенский открыл теобромин, в 1847 г. Ю.Ф. Фритче выделил гармин. Большую роль в исследовании алкалоидов сыграла работа Всесоюзного научно-исследовательского химико-фармацевтического института (ВНИХФИ), Всесоюзного института лекарственных растений (ВИЛР), Харьковского научно-исследовательского химико-фармацевтического института. Акад. А.П. Ореховым вместе с учениками было исследовано более 1500 видов растений и выявлено более 250 алкалоидоносных растений. В Институте химии лекарственных веществ (Ташкент, Узбекистан) было обнаружено 1912 видов

алкалоидоносных растений и определена химическая структура более 100 алкалоидов. Проф. И.А. Преображенским впервые был осуществлен оригинальный синтез пилокарпина (1933 г), синтезированы алкалоиды: эметин, цинхонамин, курарин и др.

В настоящее время известно более 1000 различных алкалоидов, некоторые из которых являются ценными лекарственными препаратами или служат источниками их получения. В медицинской практике препараты группы алкалоидов широко применяются в виде оснований и солей.

Лабораторная работа

1. Качественный анализ алкалоидов

1.1. Реакции с общеосадительными реактивами

Реакции основаны на способности алкалоидов как оснований давать простые или комплексные соли с различными, чаще комплексными кислотами, солями тяжелых металлов, комплексными йодидами и другими веществами. В результате реакций образуются не растворимые в воде аморфные или кристаллические осадки, в некоторых случаях, как, например, с пикриновой кислотой, имеющие характерную температуру плавления, которая может быть использована для идентификации алкалоидов.

Чувствительность реактивов различна. Наименее чувствительны танин и пикриновая кислота; наиболее чувствительны фосфорновольфрамовая (реактив Шейблера), фосфорномолибденовая (реактив Зонненштейна) и кремневольфрамовая (реактив Бертрана) кислоты. Осадительные реактивы неспецифичны для алкалоидов. Они дают положительные реакции не только с алкалоидами, но и с большинством азотсодержащих органических оснований.

Методика: к 1-2 каплям 1-2%-го водного раствора препарата алкалоида на стеклянной пластинке прибавляют одну каплю реактива. Наблюдают образование осадка и его окраску. Полученные результаты оформить в виде таблицы (табл. 1).

Таблица 1. Окраска продуктов взаимодействия препаратов алкалоидов с общеосадительными реактивами

Пре-парат	Общеосадительные реактивы							
	Вагнера-Бушарда $K[I_3]$	Драген дорфа $K[BiI_4]$	Марме $K_2[CdI_4]$	Майера $K_2[HgI_4]$	Зоннен штейна $H_3PO_4 \cdot 12MoO_3 \cdot 2H_2O$	Шейбле ра $H_3PO_4 \cdot 12WO_3 \cdot 2H_2O$	Бертрана $SiO_2 \cdot 12WO_3 \cdot 2H_2O$	Пикрино-вая кислота

1.2. Реакции с цветными реактивами

Для алкалоидов характерны реакции окрашивания с «цветными реактивами», представляющие собой концентрированные кислоты или смеси кислот. «Цветные реактивы» на алкалоиды нельзя назвать специфичными на соединения основного характера, т.к. они дают положительные реакции со многими органическими соединениями иной химической природы. Например, концентрированная серная кислота – реактив на соединения стероидной структуры, простые эфиры. Реактив Марки используют для испытания подлинности многих лекарственных веществ, содержащих в молекуле ароматическую систему и фенольный гидроксил. Тем не менее, «цветные реактивы» позволяют идентифицировать препарат в комплексе с другими методами.

Механизм реакции зависит от химических свойств и строения конкретного алкалоида. Это могут быть процессы дегидратации в присутствии концентрированной серной кислоты; конденсации с альдегидами в присутствии концентрированной серной кислоты; нитрования или окисления в присутствии концентрированной азотной кислоты.

Методика: к 1-2 кристалликам препарата алкалоида на стеклянной пластинке прибавляют одну каплю реактива. Наблюдают появление окраски.

Полученные результаты оформить в виде таблицы (табл. 2).

Таблица 2. Результаты взаимодействия препаратов алкалоидов с «цветными» реактивами

Препарат	«Цветные» реактивы					
	H_2SO_4 (конц.)	HNO_3 (конц.)	Эрдмана H_2SO_4 (конц.)+ HNO_3 (конц.)	Фреде $(NH_4)_2MoO_4$ + H_2SO_4 (конц.)	Манделина $(NH_4)_2VO_3$+ H_2SO_4 (конц.)	Марки H_2CO+ H_2SO_4 (конц.)

2. Идентификация веществ основного характера в смеси методом ТСХ

На линию старта пластинки «Сорбфил ПТСХ-ПА-УФ», высотой 10 см соответствующими капиллярами на расстоянии 0,5 см друг от друга наносят пробу (неизвестную смесь веществ) и стандарты (алкалоиды и азотсодержащие гетероциклические соединения). Хроматографическую пластинку помещают в камеру, которую предварительно насыщают смесью растворителей хлороформ-этанол (9:1), и хроматографируют восходящим способом. Когда фронт растворителей пройдет около 9 см, пластинку вынимают из камеры, сушат и проявляют парами йода. Отмечают величину R_f пятен и идентифицируют компоненты смеси.

3. Количественное определение препаратов основного характера

3.1. Ацидиметрический метод в этанол-водных средах

Методика прямого титрования: около 0,1 г препарата (т.м.) растворяют в 5-10 мл этанола и титруют 0,1 моль/л раствором хлороводородной кислоты с индикатором метиловым красным до розового окрашивания (при количественном определении бендазола гидрохлорида и папаверина гидрохлорида следует применять метиловый оранжевый).

Методика обратного титрования: около 0,1 г препарата (т.м.) растворяют в 10 мл 0,1 моль/л раствора серной кислоты, избыток кислоты оттитровывают 0,1 моль/л раствором натрия гидроксида в присутствии индикатора метилового красного.

1.2. Ацидиметрический метод в неводных средах

Методика: около 0,1 г препарата (т.м.) растворяют в 10 мл безводной уксусной кислоты (если необходимо, при слабом нагревании на водяной бане). После

охлаждения раствор титруют 0,1 моль/л раствором хлорной кислоты до голубовато-зеленого окрашивания (индикатор – кристаллический фиолетовый). При определении галогеноводородных солей алкалоидов следует добавлять перед титрованием 10 мл нейтрализованного раствора ртути ацетата (II).

1.3. Алкалиметрический метод

Методика: около 0,1 г препарата (т.м.) растворяют в 10 мл воды, добавляют 10 мл нейтрализованного по фенолфталеину хлороформа и титруют при взбалтывании 0,1 моль/л раствором натрия гидроксида до розового окрашивания водного слоя (индикатор фенолфталеин).

1.4. Аргентометрический метод

Методика: около 0,1 г препарата (т.м.) растворяют в 10 мл воды, прибавляют 2 капли раствора бромфенолового синего и по каплям разведенную уксусную кислоту до зеленовато-желтого окрашивания. Титруют 0,1 моль/л раствором серебра нитрата до фиолетовой окраски раствора и выпадения осадка.

Задачи

1. На титрование 1 мл 50 % раствора хинина дигидрохлорида израсходовали 25 мл раствора натрия гидроксида (0,1 моль/л). Сделайте заключение о качестве раствора, если, согласно ФС, в 1 мл должно быть от 0,485 до 0,515 г хинина дигидрохлорида. М.м. хинина дигидрохлорида 397,35.
2. Рассчитайте объем раствора натрия гидроксида (0,1 моль/л), который израсходуется на титрование 0,6001 г порошка растертых таблеток хинина сульфата по 0,25 г. Средняя масса таблеток 0,300 г. М.м. хинина сульфата 783,00.
3. Рассчитайте навеску порошка растертых таблеток дротаверина гидрохлорида по 0,04 г, которую нужно взять, чтобы на титрование израсходовалось 3 мл 0,1 моль/л раствора натрия гидроксида. Средняя масса таблеток 0,138 г. М.м дротаверина гидрохлорида 433,85.
4. Сделайте заключение о качестве таблеток промедола по 0,025, если на титрование 0,3820 г порошка растертых таблеток израсходовали 3 мл раствора кислоты хлорной (0,1 моль/л). Средняя масса таблеток 0,098 г.

Согласно ФС, в 1 таблетке должно содержаться от 0,0225 до 0,0275 г промедола. М.м. промедола 311,85.

ЗАНЯТИЕ 4. АНАЛИЗ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ГРУППЫ ПИРАЗОЛА

Цель занятия

В результате проведения занятия студент должен овладеть методами исследования препаратов, производных пиразолона и пиразолидиндиона.

Вопросы для самостоятельной подготовки к занятию

1. Предпосылки получения препаратов пиразолонового ряда, обладающих жаропонижающим и болеутоляющим действием.
2. Роль томских ученых в исследовании препаратов группы пиразола.
3. Латинские и химические названия, структурные формулы препаратов, производных пиразолона и пиразолидиндиона (феназон, метамизол-натрий, йодантипирин, фенилбутазон).
4. Схема синтеза препаратов пиразолонового ряда.
5. Исходя из схемы синтеза примеси, недопустимые в препаратах группы пиразола. Уравнения химических реакций их обнаружения.
6. Общие и различные физические свойства препаратов.
7. Основные химические свойства: ароматический характер, способность к окислению, кислотно-основные свойства препаратов.
8. Общее химическое свойство препаратов данной группы, оказывающее влияние на условия их хранения.
9. Реакции подлинности метамизол-натрия.
10. Химические свойства фенилбутазона и реакции, подтверждающие подлинность препарата.
11. Реакция, рекомендованная ФС для установления подлинности феназона.
12. Методы исследования феназона, основаные на реакции электрофильного замещения.

13. Методы исследования пиразолоновых препаратов, обусловленые основным характером.
14. Методы исследования, основаные на использовании метиленсульфитного остатка у метамизол-натрия. Сущность йодиметрического метода количественного анализа метамизол-натрия. Факторы, оказывающие влияние на точность метода.
15. Уравнения реакций, лежащие в основе йодиметрического метода количественного анализа феназона. Необхидимость добавления натрия ацетата (или натрия карбоната) и хлороформа.
16. Уравнения реакций, лежащие в основе фотоколориметрического метода определения количественного содержания феназона.
17. Свойства фенилбутазона, на которых основан фармакопейный метод его количественного определения. Привести уравнения реакций.
18. Нефармакопейные методы количественного определения фенилбутазона.
19. Цериметрический метод количественного определения производных пиразолона.
20. Проблемы, связанные со стабильностью и чистотой метамизол-натрия.
21. Область применения препаратов пиразолонового ряда, формы выпуска, побочное действие.

Информационный блок

Широкое применение в медицине нашли анальгезирующие средства, относящиеся к группе пиразолона (феназон, метамизол-натрий, йодантипирин) и пиразолидиндиона – фенилбутазон, обладающее жаропонижающим, болеутоляющим и противовоспалительным действием. Названные препараты используют как в виде монопрепаратов (таблетки, растворы для инъекций, мази), так и в составе комбинированных ГЛС (Баралгин, Пенталгин, Каффетин, Саридон, Реопирин) и сложных лекарственных форм аптечного производства, поэтому провизор-аналитик довольно часто сталкивается с методами их исследования.

Один из препаратов этого ряда стампирин (4-стеариламиноантипирин) синтезирован сотрудниками Томского политехнического института под руководством доц. Е.В. Шмидт. Фармакологическими исследованиями и разработкой проекта ВФС занимались ученые Томского медицинского института проф. Т.П. Прищеп и доц. Э.И. Егорова.

Химические свойства производных пиразолона различны и обусловлены их структурой. Так, феназон (антипирин) и йодантипирин обладают основными свойствами за счет наличия в молекуле третичного азота в положении 2; метамизол-натрий (анальгин) нейтрален, вследствие наличия в молекуле остатка натрия сульфита; а фенилбутазон (бутадион) обладает кислотными свойствами вследствие наличия подвижного атома водорода в положении 4.

Ядро пиразола носит ароматический характер и, таким образом, феназон за счет подвижного водорода при С-4 способен галоидироваться и нитрозироваться.

Метамизол-натрий, вследствие замещения водорода при С-4 на радикал, приобретает большую способность к окислению по сравнению с феназоном, что сказывается на стабильности препарата и используется в его анализе. Для него характерны реакции с различными окислителями (серебра нитрат, натрия нитрит, калия гексоцианоферрат (III), калия перманганат, калия бихромат, церия сульфат), в результате чего образуются продукты различной степени окисленности и различной окраски. Некоторые из этих реакций используются в количественном анализе (цериметрическое определение метамизол-натрия).

На окислении сульфитной серы до сульфатной основан фармакопейный йодиметрический метод количественного анализа метамизол-натрия. Сотрудниками НИИ по стандартизации и контролю качества лекарственных средств МЗ СССР (Грешных Р.Д. и др.) установлено, что методика ГФ X приводит к завышенным результатам, так как в условиях анализа при pH=3 могут титроваться продукты гидролитического расщепления анальгина. Кроме того, слабые кислоты могут служить катализатором реакции гидролиза анальгина. Поэтому длительность титрования может в свою очередь приводить

к завышению содержания вещества в препарате. Наряду с этим в слабо кислой среде йодом может окисляться и формальдегид. В результате исследования подобраны оптимальные условия количественного определения метамизол-натрия йодиметрическим методом, существенным моментом которых является значение pH=0,8.

Фенилбутазон подвергается окислению только сильными окислителями (натрия нитрит в присутствии концентрированной серной кислоты). Для феназона и фенилбутазона характерны реакции комплексообразования и получения солей.

Лабораторная работа

1. Определение подлинности препаратов пиразолонового ряда

Методики:

А) Феназон

К 2 мл 1%-ного раствора препарата прибавляют 1 каплю раствора железа(III)хлорида. Появляется интенсивно-красное окрашивание.

К 2 мл такого же раствора прибавляют 1 каплю раствора натрия нитрита и 10 капель разведенной серной кислоты. Раствор окрашивается в изумрудно-зеленый цвет.

Б) Метамизол-натрия

0,05 г препарата растворяют в 5 мл воды, прибавляют 1 мл раствора железа(III)хлорида. Появляется темно-синее окрашивание, переходящее в темно-зеленое, затем в желтое.

0,2 г препарата нагревают с 2 мл разведенной хлороводородной кислоты. Ощущается запах серы диоксида, а затем формальдегида.

В) Фенилбутазон

0,05 г препарата взбалтывают с 1,5 мл 0,1 моль/л раствора натрия гидроксида в течение 2 мин, отфильтровывают от осадка и к фильтрату прибавляют 0,5 мл раствора меди сульфата. Образуется осадок сероватого цвета, переходящий в бледно-голубой.

0,1 г препарата растворяют в 3 мл концентрированной серной кислоты, добавляют 0,02 г натрия нитрита и слегка нагревают. Появляется оранжевое окрашивание, переходящее в стойкое вишнево-красное, одновременно наблюдается выделение пузырьков газа.

3. Количественное определение препаратов

А) Феназон. Методика: около 0,1 г препарата (т.м.) растворяют в 10 мл воды, прибавляют 1 г натрия ацетата, 20 мл 0,1 моль/л раствора йода и 0,2 мл разведенной уксусной кислоты. Раствор сильно взбалтывают и через 5 мин добавляют 15 мл хлороформа. Смесь перемешивают до полного растворения осадка и избыток йода оттитровывают 0,1 моль/л раствором натрия тиосульфата (индикатор – крахмал). Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 моль/л раствора йода соответствует 0,009411 г феназона, которого в препарате должно быть не менее 99,2%.

Б) Метамизол-натрия. Методика: около 0,1 г препарата (т.м.) растворяют в 10 мл этанола, прибавляют 2,5 мл 0,01 моль/л раствора хлороводородной кислоты, перемешивают до растворения и титруют 0,1 моль/л раствором йода до появления желтой окраски раствора, не исчезающей в течение 30 с.

1 мл 0,1 моль/л раствора йода соответствует 0,01667 г метамизол-натрия, которого в препарате в пересчете на сухое вещество должно быть не менее 99,0%.

В случае количественного определения метамизола-натрия по методике Грешных Р.Д., около 0,1 г препарата (т.м.) растворяют в 10 мл этанола, доводят pH раствора 0,01 моль/л раствором хлороводородной кислоты до 0,8, перемешивают до растворения и титруют 0,1 моль/л раствором йода до появления желтой окраски раствора, не исчезающей в течение 30 с.

В) Фенилбутазон. Методика: около 0,15 г препарата (т.м.) растворяют в 10 мл ацетона, предварительно нейтрализованного по фенолфталеину и титруют 0,1 моль/л раствором натрия гидроксида до устойчивого в течение 30 с розового окрашивания.

1 мл 0,1 моль/л раствора гидроксида натрия соответствует 0,03084 г фенилбутазона, которого в препарате должно быть не менее 99,0%.

Задачи

1. Дайте заключение о качестве лекарственной формы «Раствор метамизол-натрия 25%-10,0», если на титрование 0,5 мл препарата израсходовано 7,1 мл 0,1 моль/л раствор йода. М.м метамизол-натрия 351,36.
2. Какой объем титранта (0,1 моль/л раствор йода), обеспечивает качество метамизол-натрия, если навеска лекарственного вещества 0,1856 г? Согласно ФС, в пересчете на сухое вещество должно быть не менее 99,0 % метамизол-натрия. Потеря в массе при высушивании составила 2%.
3. На точную массу фенилбутазона 0,1514 г затрачено 5 мл 0,1 моль/л раствора гидроксида натрия. Каково содержание фенилбутазона в препарате? М.м. фенилбутазона 308,38.
4. Рассчитайте навеску порошка растертых таблеток фенилбутазона 0,15, которую необходимо взять для анализа, чтобы на ее титрование израсходовалось 5 мл 0,1 моль/л раствора натрия гидроксида. Средняя масса таблетки 0,260.
5. В соответствии с ФС 10 мл раствора феназона (1:10) должны выдерживать испытания на хлориды, которых в препарате не должно быть более 0,002%. Приведите соответствующие расчеты для подтверждения указанного содержания хлоридов.

ЗАНЯТИЕ 5. АНАЛИЗ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА, ПРОИЗВОДНОГО АКРИДИНА

Цель занятия

В результате проведения занятия студент должен освоить способы оценки качества фармакопейного препарата этакридина лактата.

Вопросы для самостоятельной подготовки к занятию

1. Структурная формула, химическое и латинское название этакридина лактата.

2. Способ получения этакридина лактата.
3. Особенности физических свойств этакридина лактата.
4. Методы определения подлинности этакридина лактата.
5. Особенности йодхлорометрического определения этакридина лактата. Уравнения химических реакций, расчетные формулы.
6. Идентификация молочной кислоты, связанной с основанием препарата этакридина лактата.
7. Качественная реакция, лежащая в основе фотоколориметрического метода количественного определения этакридина лактата.
8. Применение растворов этакридина лактата, изготовленных в аптеке.
9. Изменения, происходящие при неправильном хранении препаратов акридина (действие света).

Информационный блок

Акридин представляет собой конденсированную гетероциклическую систему, состоящую из ядра пиридина и двух бензольных циклов. В результате исследований в 1912-1920 гг. среди производных акридина были обнаружены бактерицидные соединения, а затем и соединения противомалярийного действия. Молочнокислая соль 2-этокси-6,9-диаминоакридина – этакридин (риванол) – антисептическое средство, широко используемое в медицинской практике. Высокоэффективные противомалярийные препараты обнаружены среди производных 9-аминоакридина, это акрихин и ряд его производных. В дальнейшем, оригинальный способ синтеза производных акридина предложен О.Ю. Магидсоном и А.М. Григоровским (ВНИХФИ, 1933 г).

Лабораторная работа

1. Определение подлинности этакридина лактата

Методики:

А) 0,25 г препарата растворяют в 25 мл воды. Полученный раствор имеет зеленую флюоресценцию.

Б) К 10 мл этого раствора прибавляют 0,5 мл 1 моль/л раствора натрия гидроксида. Выделившийся желтый осадок отфильтровывают, к фильтрату

прибавляют 2 мл 1 моль/л раствора серной кислоты, несколько капель 0,1 моль/л раствора калия перманганата и нагревают. Фиолетовая окраска раствора исчезает.

В) 5 мл того же раствора подкисляют разведенной хлороводородной кислотой, прибавляют 1 мл раствора натрия нитрита. Появляется вишнево-красное окрашивание.

Г) К 5 мл того же раствора прибавляют 3 капли 0,1 моль/л раствора йода. Образуется сине-зеленый осадок, растворимый в 95% этаноле.

2. Определение количественного содержания этакридина лактата

Методика: около 0,1 г (т.м.) этакридина лактата помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют 50 мл воды и доводят водой до метки. 2,5 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют воды до 5 мл и по каплям 0,6 мл 1 моль/л раствора хлороводородной кислоты и 0,5 мл 1% раствора натрия нитрита. Через 5 мин объем раствора доводят водой до метки и перемешивают. Оптическую плотность измеряют на фотоэлектроколориметре или спектрофотометре при длине волны 520 нм. Раствор сравнения – вода.

Одновременно измеряют оптическую плотность стандартного раствора.

Приготовление стандартного раствора

Около 0,1г (т.м.) ГСО этакридина лактата помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют 50 мл воды и доводят водой до метки (раствор А). Далее поступают, как указано выше для исследуемого раствора. Составляют формулу, зная оптическую плотность исследуемого и стандартного раствора, учитывая все разведения и точные навески веществ.

Построение градуировочного графика

Для построения графика зависимости оптической плотности от концентрации готовят серию стандартных растворов. Для этого 0,5 мл; 1,0 мл; 1,5 мл; 2,0 мл; 2,5 мл; 3,0 мл раствора А помещают в мерные колбы вместимостью 50 мл и прибавляют в каждую колбу воды до 5 мл, по 0,6 мл 1 моль/л раствора хлороводородной кислоты и 0,5 мл 1% раствора натрия

нитрита. Через 5 мин объем раствора доводят водой до метки, перемешивают и измеряют оптическую плотность при длине волны 520 нм.

Полученные данные размещают в таблице (табл.3):

Таблица 3. Зависимость оптической плотности от концентрации раствора этакридина лактата

Количество стандартного раствора, мл	Концентрация стандартного раствора, г/мл	Концентрация стандартного раствора, %	Оптическая плотность	Удельный показатель поглощения
0,5				
1,0				
1,5				
2,0				
2,5				
3,0				

Строят график зависимости оптической плотности от концентрации (г/мл).

Вычисляют содержание препарата по формуле:

$$X_{(\%)} = \frac{C \cdot 50 \cdot 100 \cdot 100}{0,25}$$, где

C – концентрация исследуемого раствора по графику, г/мл;

0,25; 50; 100 – разведение исследуемого раствора.

Для каждого стандартного раствора вычисляют удельный показатель поглощения по формуле и данные вносят в таблицу 3:

$$E_{(n)} = \frac{A_n}{C_n \cdot L}$$, где

E_n – удельный показатель поглощения n-ного стандартного раствора;

A_n – оптическая плотность n-ного стандартного раствора;

C_n – концентрация n-ного стандартного раствора, %;

L – толщина поглощающего слоя.

Затем вычисляют средний удельный показатель поглощения ($E_{ср}$) и содержание препарата по формуле:

$$X_{(\%)} = \frac{A \cdot 50 \cdot 100}{E_{ср} \cdot L \cdot 0,25}$$, где

$E_{ср}$ – средний удельный показатель поглощения;

A – оптическая плотность исследуемого раствора;

0,25; 50; 100 – разведение исследуемого раствора.

Задачи

1. Какой объем 0,1 моль/л раствора натрия тиосульфата израсходован на титрование этакридина лактата массой 0,1521 г, внесенной в мерную колбу вместимостью 200 мл, если объем 0,1 моль/л раствора йодмонохлорида равен 50 мл, объем фильтрата равен 100 мл? М.м. этакридина лактата 361,4.
2. Какую массу этакридина лактата следует взять, чтобы на его определение было израсходовано 10 мл 0,1 моль/л раствора йодмонохлорида?
3. При количественном определении методом спектрофотометрии 0,1130г этакридина лактата растворяли в теплой воде в мерной колбе вместимостью 100 мл и доводили водой до метки; 2,5 мл полученного раствора промещали в мерную колбу вместимостью 50 мл, добавляли 0,6 мл 1 моль/л раствора хлороводородной кислоты, 0,5 мл 1% раствора натрия нитрита и доводили водой до метки. Оптическая плотность составила 0,48; $E^{1\%}_{1см} = 10{,}4 \cdot 10^3$. Соответствует ли содержание препарата требованиям ФС (не менее 99,0%)?
4. Сделайте заключение о качестве этакридина лактата, если 0,1150 г препарата помещали в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводили водой до метки; 2,5 мл полученного раствора помещали в мерную колбу вместимостью 50 мл, добавляли все реактивы как указано ранее и доводили водой до метки. Аналогичным образом готовили раствор РСО (т.м. 0,1000 г). Оптическая плотность полученного раствора составляет 0,35; толщина слоя 1 см; оптическая плотность раствора РСО 0,40.
5. При определении доброкачественности этакридина лактата согласно ФС определяют содержание свободной кислоты. Какое содержание кислоты (%) допускается в препарате, если на титрование 0,5 г не должно израсходоваться более 0,3 мл 0,1 моль/л раствора натрия гидроксида.
6. При испытании доброкачественности этакридина лактата по ФС не должно быть примеси хлоридов более 0,05%, для чего 0,25 г препарата растворяют в 25 мл теплой воды, прибавляют 1 мл 0,1 моль/л раствора натрия гидроксида и фильтруют. В 4 мл фильтрата, разведенных водой до 10

мл определяют примесь хлоридов. Приведите соответствующие расчеты для подтверждения допустимого содержания примеси.

ЗАНЯТИЕ 6. АНАЛИЗ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ПРИРОДНЫХ, ПОЛУСИНТЕТИЧЕСКИХ ПЕНИЦИЛЛИНОВ И ЦЕФАЛОСПОРИНОВ

Цель занятия

В результате проведения занятия студент должен освоить методы фармакопейного анализа природных и полусинтетических пенициллинов.

Вопросы для самостоятельной подготовки к занятию

1. Общая характеристика антибиотиков.
2. Группы антибиотиков в соответствии с их химической классификацией.
3. Взаимосвязь биологической активности и химической структуры препаратов пенициллинов и цефалоспоринов.
4. Номенклатура и физико-химические свойства природных и полусинтетических пенициллинов (соли бензилпенициллина, феноксиметилпенициллин, ампициллин, карбенициллин, амоксициллин, мезлоциллин, азлоциллина натриевая соль, тикарциллин и пиперациллин и их соли).
5. Номенклатура, классификация и физико-химические свойства цефалоспоринов: цефалотин, цефалексин, цефалоридин, цефазолин (кефзол), цефтазидим (фортум), цефотаксим (клафоран), цефамандол, цефспан, цефроксадин, цефтриаксон, цефоперазон, цефуроксим, цефаклор.
6. История выделения и получения пенициллина в нашей стране.
7. Методы получения антибиотиков пенициллинового ряда.
8. Условия культивирования Penicilium.
9. Схема биосинтеза бензилпенициллина.
10. Общая формула пенициллинов, химическое название, структурные фрагменты молекулы.

11. Связь биологической активности пенициллинов со структурой радикала в 6 положении.
12. Причина лабильности препаратов бензилпенициллина.
13. Общие и специфические химические реакции подлинности пенициллинов.
14. Физико-химические методы устанавления подлинности пенициллинов?
15. Химическое свойство пенициллина, лежащее в основе реакции образования гидроксаматов. Условия проведения этой реакции, использование в анализе препаратов.
16. Реакции отличия бензилпенициллина новокаиновой соли от натриевой и калиевой солей.
17. Общая характеристика биологического метода определения активности антибиотиков. Понятие единицы действия (ЕД).
18. Метод количественного определения суммы пенициллинов в солях бензилпенициллина. Условия, оказывающие влияние на точность метода, необходимость постановки контрольного опыта
19. Количественное определение полусинтетических пенициллинов. Уравнения химических реакций.
20. Сущность гравиметрического метода определения пенициллинов.
21. Сущность специфического метода количественного определения ампициллина.
22. Спектрофотометрический метод определения пенициллинов.
23. Преимущества полусинтетических пенициллинов перед природными.
24. Требования, предъявляемые к доброкачественности препаратов, производных пенициллановой кислоты.
25. Лекарственные формы препаратов природных и полусинтетических пенициллинов.
26. Спектр действия препаратов природных и полусинтетических пенициллинов.
27. Условия хранения препаратов производных пенициллановой кислоты.

Информационный блок

В 1929 г. английский бактериолог А. Флеминг выявил, что культуральная жидкость Penicilium notatum оказывает антибактериальное действие по отношению к патогенным коккам, ее он назвал пенициллином. Спустя 10 лет (1940) Флори и Чейн выделили в нативном виде пенициллин и установили его строение. После чего значительно возрос научный интерес к исследованию пенициллина.

В нашей стране начали заниматься изучением пенициллина с 1942 г. под руководством акад. З.В. Ермольевой. Тогда был получен первый отечественный пенициллин – крустоцин. Было установлено, что пенициллин образуют многие виды Penicilium. В результате изучения условий существования штаммов и селекции наиболее активных из них, был получен пенициллин, обладающий значительной антибактериальной активностью.

В основе химической структуры лекарственных препаратов природных и полусинтетических пенициллинов лежит 6-аминопенициллановая кислота, которая состоит из конденсированных тиазолидинового и β-лактамного циклов, которыми прежде всего и обусловлена специфичность биологической активности пенициллинов.

β-лактамный цикл впервые обнаружен в природных пенициллинах и отличается большой лабильностью к воздействию различных факторов и, прежде всего, к пеннициллиназе, продуцируемой многими микроорганизмами. Это обстоятельство послужило предпосылкой создания ряда высокоактивных и более устойчивых полусинтетических пенициллинов. Что удалось осуществить путем введения в положение 6 радикалов различной химической структуры, замещающих атом водорода в аминогруппе.

Наличие карбоксильной группы придает молекуле пенициллинов сильные кислотные свойства, поэтому они легко образуют соли со щелочными и щелочноземельными металлами (Na, K, Ca), а также с органическими основаниями (новокаином, дибензилэтилендиамином).

Лабораторная работа

1. Качественный анализ бензилпенициллина натриевой соли

Методика: в фарфоровую чашку помещают 0,01 г препарата, прибавляют 1 каплю раствора, состоящего из 1 мл 1 моль/л раствора гидроксиламина гидрохлорида и 0,3 мл 1 моль/л раствора натрия гидроксида. Через 2-3 мин к смеси добавляют 1 каплю раствора уксусной кислоты, перемешивают, затем добавляют 1 каплю раствора меди(II)нитрата. Выпадает осадок зеленого цвета.

2. Количественное определение бензилпенициллина натриевой соли йодиметрическим методом

Методика: около 0,06-0,08 г (т.м.) препарата растворяют в воде в мерной колбе вместимостью 100 мл, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают. 5 мл раствора переносят в коническую колбу с притертой пробкой вместимостью 250 мл, прибавляют 2 мл 1 моль/л раствора натрия гидроксида и оставляют на 20 мин в темном месте. После этого к смеси прибавляют 2 мл 1 моль/л раствора хлороводородной кислоты, 5 мл 0,3 М ацетатного буферного раствора (pH 4,5), 20 мл 0,01 моль/л раствора йода и оставляют на 20 мин в темном месте. Титруют 0,01 моль/л раствором натрия тиосульфата до слабо-желтого цвета, затем прибавляют раствор крахмала и титруют до обесцвечивания. Для проведения контрольного опыта к 5 мл раствора пенициллина, прибавляют 5 мл 0,3 М ацетатного буферного раствора, 20 мл 0,01 моль/л раствора йода и оставляют на 20 мин в темном месте, после чего титруют 0,01 моль/л раствором тиосульфата натрия, как описано выше.

Разность в объемах затраченных титрованных растворов соответствует содержанию суммы пенициллинов в препарате.

Содержание (%) суммы пенициллинов в препарате вычисляют по формуле:

$$X_{(\%)} = \frac{(V_1 - V_2) \cdot K \cdot T \cdot 100 \cdot 100}{m \cdot 5}$$, где

V_1 – объем 0,01 моль/л раствора натрия тиосульфата контрольного титрования;

V_2 – объем 0,01 моль/л раствора натрия тиосульфата опытного титрования;

К – поправочный коэффициент 0,01 моль/л раствора натрия тиосульфата;

Т – масса стандартного образца натриевой соли бензилпенициллина (при 20°С), связавшаяся с 1 мл титранта, равная 0,0004055.

Задачи

1. В бензилпенициллина натриевой соли сумма пенициллинов сотавляет 94,5%. Рассчитайте объем раствора йода (0,01 моль/л), который свяжется с навеской лекарственного вещества 0,0580 г. Навеску растворили в воде в мерной колбе вместимостью 100 мл, довели объем до метки, на анализ взяли 5 мл полученного раствора. Величина эквивалента в г стандартного образца бензилпенициллина при 20 °С составляет 0,0004055 г.
2. Соответствует ли содержание бензилпенициллина калиевой соли требованиям ФС, если на контрольный опыт израсходовано 19,8 мл 0,01 моль/л раствора натрия тиосульфата, на титрование испытуемого препарата – 14,3 мл того же титранта? Титр равен 0,0004055 г, масса навески – 0,0502 г, коэффициент пересчета бензилпенициллина калиевой соли на пенициллин 1,045. Содержание бензилпенициллина в препарате должно быть не менее 96%.
3. При количественном определении фармакопейным методом бензилпенициллина калиевой соли с 0,0601 г связалось 6 мл 0,01 моль/л раствора йода. Соответствует ли содержание (%) препарата требованиям ФС?

ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

Выберите один или несколько правильных ответов.

1. ДИФФЕРЕНЦИРУЮЩАЯ РЕАКЦИЯ ДЛЯ ПОЛУСИНТЕТИЧЕСКИХ И ПРИРОДНЫХ ПЕНИЦИЛЛИНОВ

1) с натриевой солью хромотроповой кислоты в присутствии концентрированной серной кислоты при нагревании

2) с нитропруссидом натрия после сплавления с едкими щелочами

3) с альдегидами в присутствии конц. серной кислоты при нагревании

4) с солями тяжелых металлов

2. ГЕТЕРОЦИКЛЫ, ОБРАЗУЮЩИЕ 7-АЦК и 7-АДЦК

1) тиазин

2) дигидротиазин

3) тетрагидротиазин

4) β - лактонное кольцо

5) β - лактамное кольцо

3. АНТИБИОТИКИ ЦЕФАЛОСПОРИНОВОГО РЯДА, ДАЮЩИЕ НИНГИДРИНОВУЮ ПРОБУ И ОБРАЗУЮЩИЕ ОСНОВАНИЯ ШИФФА

1) цефалексин

2) цефазолин (кефзол)

3) цефалотин

4) цефаклор

5) цефроксадин

4. СИМВОЛ (R) В НАЗВАНИЯХ ЦЕФАЛОСПОРИНОВ ОЗНАЧАЕТ

1) радикал

2) направление вращения плоскости поляризации

3) абсолютную конфигурацию соответствующего хирального центра

5. РЕАКЦИЯ, ОТКРЫВАЮЩАЯ КАРБОКСИЛЬНУЮ ГРУППУ В АНТИБИОТИКАХ ЦЕФАЛОСПОРИНОВОГО РЯДА

1) нингидриновая проба

2) образование оснований Шиффа

3) с солями тяжелых металлов

4) образование флуоресцирующих соединений при нагревании со щелочами

5) со смесью раствора 80 % серной и 1% азотной кислот

6. АНТИБИОТИКИ ПЕНИЦИЛЛИНОВОГО РЯДА, ОБЛАДАЮЩИЕ ШИРОКИМ СПЕКТРОМ ДЕЙСТВИЯ

1) феноксиметилпенициллин

2) ампициллин

3) тикарциллин

4) амоксициллин

5) карбенициллина динатриевая соль

7. РЕАКЦИЯ, ПОДТВЕРЖДАЮЩАЯ НАЛИЧИЕ β-ЛАКТАМНОГО КОЛЬЦА В ПЕНИЦИЛЛИНАХ

1) с концентрированной серной кислотой

2) гидроксамовая проба

3) с нитропруссидом натрия после сплавления с едкими щелочами

4) при нагревании с альдегидами в присутствии серной кислоты

8. ПЕНИЦИЛЛИНЫ, ЯВЛЯЮЩИЕСЯ ГИГРОСКОПИЧНЫМИ

1) азлоциллина натриевая соль

2) ампициллина тригидрат

3) ампициллина натриевая соль

4) карбенициллина динатриевая соль

5) феноксиметилпенициллин

9. АНТИБИОТИКИ, ОТНОСЯЩИЕСЯ К ПЕРВОМУ, ВТОРОМУ, ТРЕТЬЕМУ ПОКОЛЕНИЯМ

1) цефалексин

2) цефотаксим (клафоран)

3) цефамандол

4) цефтриаксон

5) цефазолин (кефзол)

10. ФИЗИЧЕСКИЕ И ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ В ФС ДЛЯ ДОКАЗАТЕЛЬСТВА ПОДЛИННОСТИ ЦЕФАЛОСПОРИНОВ

1) УФ - спектроскопия

2) ИК-спектроскопия

3) ФЭК

4) флуориметрия

5) ЯМР-спектроскопия

11. ГЕТЕРОЦИКЛЫ, ОБРАЗУЮЩИЕ 6-АМИНОПЕНИЦИЛЛАНОВУЮ КИСЛОТУ

1) тиазольный

2) тиазолиновый

3) тиазолидиновый

4) β-лактонный

5) β-лактамный

12. МЕТОДЫ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ СУММЫ ПЕНИЦИЛЛИНОВ

1) ФЭК

2) спектрофотометрия

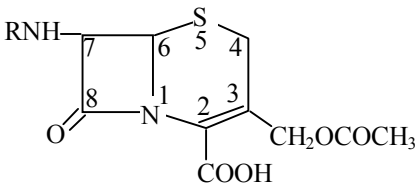
3) микробиологический метод

4) ацидиметрия после нагревания с натрия гидроксидом

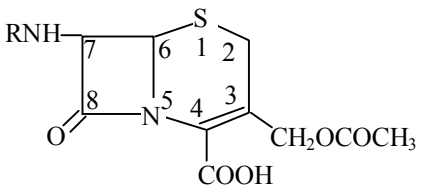
5) йодиметрия после щелочного гидролиза

13. НУМЕРАЦИЯ ЦЕФАЛОСПОРИНОВОГО РЯДА, ПРЕДЛАГАЕМАЯ СОВРЕМЕННОЙ НОМЕНКЛАТУРОЙ ИЮПАК

1)



2)



14. ФИЗИЧЕСКИЕ И ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ В ФС ДЛЯ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЦЕФАЛОСПОРИНОВ

1) спектрофотометрия в УФ и видимой области спектра

2) флуориметрия

3) ФЭК

4) ИК-спектроскопия

5) потенциометрия

15. РЕАКЦИИ, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ ДЛЯ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЦЕФАЛОСПОРИНОВ МЕТОДОМ ФЭК ИЛИ СПЕКТРОФОТОМЕТРИИ В ВИДИМОЙ ОБЛАСТИ СПЕКТРА

1) нагревание со щелочами

2) образование оснований Шиффа

3) кислотный гидролиз и раствор нингидрина

4) реакция с фосфорно-молибденовой кислотой

5) с солями тяжелых металлов

16. СИМВОЛ (R) В НАЗВАНИЯХ ПЕНИЦИЛЛИНОВ ОЗНАЧАЕТ

1) радикал

2) направление вращения плоскости поляризации

3) абсолютную конфигурацию соответствующего хирального центра

17. ФИЗИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ В ФС ДЛЯ ДОКАЗАТЕЛЬСТВА ПОДЛИННОСТИ ПЕНИЦИЛЛИНОВ

1) ТСХ

2) УФ-спектроскопия

3) ИК-спектроскопия

4) потенциометрия

5) поляриметрия

18. АНТИБИОТИКИ ГРУППЫ ПЕНИЦИЛЛИНОВ, УСТОЙЧИВЫЕ В СЛАБОКИСЛОЙ СРЕДЕ

1) азлоциллина натриевая соль

2) феноксиметилпенициллин

3) ампициллин

4) карбенициллин

5) бензилпенициллина натриевая соль

19. РЕАКЦИЯ, ПОДТВЕРЖДАЮЩАЯ НАЛИЧИЕ β-ЛАКТАМНОГО КОЛЬЦА В ЦЕФАЛОСПОРИНАХ

1) с N,N-диэтил-п-фенилендиамином в присутствии железоаммониевых квасцов после щелочного гидролиза

2) гидроксамовая проба

3) с нитропруссидом натрия после сплавления с натрия гидроксидом

4) со смесью 80% серной и 1% азотной кислот

5) нингидриновая проба

6) образование оснований Шиффа

20. АНТИБИОТИКИ ПЕНИЦИЛЛИНОВОГО РЯДА, ОТНОСЯЩИЕСЯ К ПЕНИЦИЛЛИНАЗОУСТОЙЧИВЫМ

1) метициллин

2) ампициллин

3) карбенициллина динатриевая соль

4) оксациллина натриевая соль

5) диклоксациллина натриевая соль

21. МЕТОД КОЛИЧЕСТВЕННОЙ ОЦЕНКИ, РЕКОМЕНДУЕМЫЙ ФС ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ИНДИВИДУАЛЬНЫХ ПОЛУСИНТЕТИЧЕСКИХ ПЕНИЦИЛЛИНОВ

1) ФЭК

2) спектрофотометрия

3) микробиологический метод

4) ацидиметрический метод после нагревания с натрия гидроксидом

5) йодиметрия после щелочного гидролиза

22. ХИРАЛЬНЫЕ АТОМЫ УГЛЕРОДА ЦЕФАЛОСПОРИНОВОГО ЯДРА

1) – 1 5) – 5

2) – 2 6) – 6

3) – 3 7) – 7

4) – 4 8) – 8

23. РЕАКЦИИ, ПОДТВЕРЖДАЮЩИЕ ПРИСУТСТВИЕ СЕРЫ В ДИГИДРОТИАЗИНОВОМ КОЛЬЦЕ ЦЕФАЛОСПОРИНОВ

1) с N,N-диэтил-п-фенилендиамином в присутствии железоаммониевых квасцов после щелочного гидролиза

2) гидроксамовая проба

3) с нитропруссидом натрия после сплавления с NaOH

4) со смесью 80% серной и 1% азотной кислот

5) нингидрированная проба

6) образование оснований Шиффа

24. ФИЗИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ДЛЯ ОЦЕНКИ ЧИСТОТЫ АНТИБИОТИКОВ ПЕНИЦИЛЛИНОВОГО РЯДА

1) флуориметрия

2) РН-метрия

3) поляриметрия

4) ТСХ

5) ГЖХ

6) ФЭК

ЗАНЯТИЕ 7. АНАЛИЗ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ АНТИБИОТИКОВ АМИНОГЛИКОЗИДОВ, МАКРОЛИДОВ, АНЗАМИЦИНОВ, ТЕТРАЦИКЛИНОВ

Цель занятия

В результате проведения занятия студент должен овладеть химическими и физико-химическими методами анализа антибиотиков.

Вопросы для самостоятельной подготовки к занятию

А) Антибиотики аминогликозиды: сульфаты стрептомицина, неомицина, канамицина, гентамицина, амикацин, тобрамицин, нетилмицин.

1. Латинские названия антибиотиков группы аминогликозидов. Химическое строение, структурные элементы молекул.
2. Физические свойства препаратов антибиотиков-аминогликозидов (внешний вид, растворимость, удельное вращение).
3. Реакция стрептомицина со щелочью при нагревании. Формула основного продукта реакции, его обнаружение.
4. Свойства стрептомицина за счет наличия в молекуле гуанидиновых остатков. Результат воздействия кислот и щелочей на препарат.

5. Свойства стрептомицина за счет наличия в молекуле L-стрептозы на примере химических реакций.
6. Уравнения реакций обнаружения сахарных остатков в препаратах аминогликозидов.
7. Структурный элемент в молекуле аминогликозидов, обнаруживаемый орциновой реакцией, реакцией с антроном. Привести химизм реакций.
8. Сущность и методики реакции Молиша и бензидиновой пробы.
9. Фармакопейные и нефармакопейные методы количественного определения стрептомицина сульфата.
10. Методы количественного определения препаратов аминогликозидов.

Б) Антибиотики макролиды: эритромицин, кларитромицин, рокситромицин (рулид), мидекамицин (макропен), ровамицин.

1. Структурные элементы, лежащие в основе молекулы антибиотиков-макролидов.
2. Физические свойства препаратов антибиотиков-макролидов (внешний вид, растворимость, удельное вращение). Названия препаратов, лекарственные формы, применение, условия хранения.
3. Классификация антибиотиков-макролидов по строению лактонного кольца.
4. Реакции подлинности эритромицина фосфата.
5. Методы количественного определения антибиотиков-макролидов.

В) Антибиотики анзамицины: рифамицин, рифампицин

1. Особенности химической структуры антибиотиков-анзамицинов.
2. Названия препаратов анзамицинов, их лекарственные формы, применение, условия хранения.
3. Физические свойства анзамицинов. Факторы внешней среды, влияющие на стабильность препаратов.
4. Методы определения подлинности и количественного содержания антибиотиков-анзамицинов.

5. Физико-химические методы, применяемые при стандартизации антибиотиков-анзамицинов (подлинность, количественное определение, чистота).

Г) Антибиотики тетрациклины: тетрациклин, окситетрациклин, метациклин, доксициклин, морфоциклин

1. Химическая структура антибиотиков тетрациклинов.
2. Физические свойства тетрациклинов (внешний вид, растворимость, удельное вращение).
3. Препараты природных и полусинтетических тетрациклинов, их лекарственные формы, применение, условия хранения. Преимущества полусинтетических тетрациклинов в сравнении с природными.
4. Химические свойства тетрациклинов, лежащие в основе реакций подлинности. Привести химизм реакций.
5. Влияние pH-среды на фармакологическую активность и токсичность.
6. Физико-химические методы количественного определения тетрациклинов.
7. Факторы нестабильности препаратов тетрациклинового ряда.

Информационный блок

Значительные масштабы применения антибиотиков в медицине, их высокая эффективность как лекарственных средств и в то же время возможный ряд побочных эффектов, обусловливают жесткие требования предъявляемые к их качеству.

Аминогликозиды, макролиды, анзамицины относятся к группе антибиотиков-гликозидов. Структура аминогликозидов представлена агликоном (стрептамин, стрептидин) и сахарной частью. В основе структуры макролидов лежит макроциклическое лактонное кольцо, соединенное β-гликозидной связью с сахарами. Молекула анзамицинов включает ароматическое ядро нафтохиноидной структуры, с которым связана макроциклическая алифатическая цепь (анза-цепь).

Тетрациклины относятся к группе антибиотиков алициклического строения и представляют собой замещенные полиоксиполикарбонильные гидроароматические соединения. В основе их химической структуры лежит частично гидрированное ядро тетрацена, представляющее собой четыре сконденсированных ядра бензола.

Особенности строения антибиотиков определяют их уникальные химические и биологические свойства.

Лабораторная работа

1. Качественный анализ стрептомицина сульфата

Методики:

А) К 5 мл 0,5% раствора препарата прибавить 0,5 мл 0,5 моль/л раствора натрия гидроксида и нагреть на кипящей водяной бане в течение 4 минут. После охлаждения добавить 4 мл 1% раствора железоаммониевых квасцов в 1 моль/л растворе серной кислоты, образуется красно-фиолетовое окрашивание.

Б) К 2 мл 0,01% раствора препарата прибавить 3-5 мл раствора натрия нитропруссида. Появляется красно-оранжевое окрашивание.

В) Препарат дает характерную реакцию на сульфаты.

2. Количественное определение стрептомицина сульфата фотоэлектроколориметрическим методом

Методика: 0,1 г препарата (т.м.) растворить в мерной колбе вместимостью 200 мл, к 5 мл полученного раствора добавить 1 мл 2 моль/л раствора натрия гидроксида и поместить пробирку на 3 мин в кипящую водяную баню. Охладить и прибавить 8 мл реактива, состоящего из 1% раствора железоаммониевых квасцов в 0,55 моль/л серной кислоте. Затем пробирку оставляют на 10 мин до появления пурпурно-красного окрашивания. Для сравнения берут воду, в которую добавляют все реактивы, исключая нагревание со щелочью.

Оптическую плотность исследуемого и стандартного раствора измеряют на фотоколориметре с зеленым светофильтром (λ 500-560 нм).

Приготовление стандартного раствора

0,05 г стрептомицина сульфата (т.м.) растворяют в воде в мерной колбе вместимостью 100 мл, откуда берут 5 мл и далее подготавливают пробу как указано выше. Содержание стрептомицина в препарате вычисляют по формуле:

$$X_{(\%)} = \frac{A \cdot C \cdot 200 \cdot 100}{A_o \cdot m \cdot 5},$$

где A_o – оптическая плотность стандартного раствора;

A – оптическая плотность испытуемого раствора;

C- концентрация стрептомицина сульфата в г в 5 мл стандартного раствора (0,0025);

m – точная навеска испытуемого препарата, г;

3. Количественное определение стрептоцида в мази

Методика: около 1,0 г препарата (точная масса) помещают в коническую колбу вместимостью 250 мл, прибавляют 50 мл воды и нагревают при частом взбалтывании до полного растворения основы. После охлаждения к раствору прибавляют 20 мл воды, 10 мл кислоты хлористоводородной разведенной, 1,0 калия бромида и при постоянном перемешивании титруют 0,1 моль/л раствором натрия нитрита. В качестве индикатора используют 0,2 мл тропеолина 00 и 0,1 мл метиленового синего.

1 мл 0,1 моль/л раствора натрия нитрита соответствует 0,01722 г $C_6H_8N_2O_2S$ (стрептоцида), которого в препарате должно быть от 9,5 до 10,5%.

Задачи

1. При добавлении к раствору препарата антибиотика концентрированной щелочи провизор-аналитик почувствовал запах аммиака. Какой препарат мог находиться в пробирке?
2. Для анализа двух антибиотиков одной группы, к растворам препаратов аналитик добавил разбавленный раствор щелочи и нагрел на водяной бане с последующим прибавлением раствора железа (III)хлорида. При этом в одной пробирке наблюдалось красное окрашивание, в другой – бледно-желтое. Наличие каких препаратов предположил провизор-аналитик?

3. На анализ поступили препараты антибиотиков трех групп. Один из препаратов представляет собой вещество белого цвета, легко растворимое в воде, практически не растворимое в органических растворителях; второй – кристаллический порошок коричнево-красного цвета, не растворимый в воде, легко растворимый в хлороформе, растворимый в метаноле, мало растворимый в этаноле; третий – желтый кристаллический порошок горького вкуса, мало растворимый в воде, легко растворимый в разбавленной хлороводородной кислоте и растворе щелочи. Назовите их.
4. При хранении таблетки тетрациклина приобрели коричневый оттенок. Какие изменения в структуре препарата произошли? Какие условия хранения не были соблюдены?

ЗАНЯТИЕ 8. АНАЛИЗ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ПРОИЗВОДНЫХ ПИРИДИНА

Цель занятия

В результате проведения занятия студент должен изучить классификацию, номенклатуру и свойства производных пиридина, освоить методы их анализа.

Вопросы для самостоятельной подготовки к занятию

1. Общая характеристика и классификация препаратов производных пиридина (хлоропирамин (супрастин), бисакодил, дизопирамид, дипироксим, пиридоксина гидрохлорид, пиридоксаль фосфат, пиридитол, эмоксипин, мексидол, никотиновая кислота и ее амид, никетамид, пикамилон, изониазид, фтивазид).
2. Структурные формулы, химические и латинские названия препаратов, производных пиридинметанола.
3. Схема взаимопревращения витаминов группы B_6 и биохимические предпосылки их применения.
4. Форма выпуска и медицинское значение пиридоксина гидрохлорида, пиридоксаль фосфата, пиридитола.

5. Физические свойства препаратов, производных пиридинметанола: внешний вид, растворимость.
6. Химические свойства, являющиеся общими и специфическими для производных пиридинметанола.
7. Методы исследования, основанные на наличии в молекулах пиридоксина гидрохлорида, пиридоксаль фосфата, пиридитола фенольного гидроксила со свободным п-положением.
8. Реакции, доказывающие наличие остатка фосфорной кислоты и альдегидной группы в препарате пиридоксаль фосфат.
9. Отличительные реакции подлинности пиридитола.
10. Методы, доказывающие наличие атомов серы в пиридитоле.
11. Использование спектрофотометрических методов исследования препаратов данной группы.
12. Свойства гидроксиметильных групп в положении 4 и 5 лекарственного вещества «пиридоксина гидрохлорид».
13. Определение примеси пиридоксаля в препарате пиридоксаль фосфат и метилового эфира пиридоксина в пиридоксина гидрохлориде.
14. Недопустимые примеси в пиридитоле и их определение.
15. Методы количественного определения пиридоксина гидрохлорида. Написать уравнения реакций, рассчитать факторы эквивалентности, молярные массы эквивалентов и составить расчетные формулы.
16. Обосновать условия хранения пиридоксина гидрохлорида.
17. Особенность количественного определения пиридоксина гидрохлорида в растворах для инъекций методом кислотно-основного титрования в среде безводной уксусной кислоты (необходимость нагревания с уксусным ангидридом).
18. Фармакологические свойства и область применения пиридитола.
19. Структурная формула, химическое и латинское названия, физические свойства эмоксипина.

20. Общие и отличительные методы идентификации эмоксипина и пиридоксина гидрохлорида.
21. Методы количественного определения, используемые для оценки качества эмоксипина.
22. Фармакологические свойства и область применения эмоксипина.
23. Структурная формула, химическое и латинское названия мексидола, отличительные реакции подлинности его от эмоксипина.
24. Структурные формулы, химические и латинские названия, физические свойства производных пиридина: хлоропирамин (супрастин), бисакодил, дизопирамид, дипироксим.
25. Реакция образования осадка дипироксима с раствором 2,4-динитрофенилгидразина гидрохлоридом.
26. Обнаружение примеси синильной кислоты в лекарственном препарате дипироксим.
27. Количественное определение дипироксима.
28. Условия хранения и область применения дипироксима, супрастина, бисакодила и дизопирамида.
29. Реакции отличия супрастина от других производных пиридина.
30. Общее физическое свойство бисакодила и дизопирамида.
31. Общие и специфические реакции идентификации бисакодила и дизопирамида.
32. Методы количественного определения супрастина, бисакодила и дизопирамида.
33. Лекарственные вещества, относящиеся к производным пиридин-3-карбоновой кислоты. Латинские и химические названия, структурные формулы.
34. Общие и отличительные физические свойства лекарственных веществ, производных никотиновой кислоты (внешний вид, растворимость).
35. Общие методы исследования производных пиридина, обусловленные наличием третичного атома азота.

36. Общие реакции идентификации лекарственных веществ, производных никотиновой кислоты.
37. Реакция отличия препаратов пиридин-3-карбоновой кислоты при нагревании со щелочью.
38. Методы исследования никотиновой кислоты, обусловленные кислотным характером.
39. Определение содержания 2,6- и 3,5-пиридиндикарбоновых кислот в кислоте никотиновой.
40. Методы количественного определения лекарственных веществ, производных 3-пиридинкарбоновой кислоты?
41. Фотометрическое определение никотинамида в поливитаминных таблетках.
42. Куприйодиметрический метод определения никотиновой кислоты.
43. Особенность определения никотинамида и никетамида методом Кьельдаля.
44. Фармакологическое действие и область применения производных никотиновой кислоты.
45. Структурные формулы, химические и латинские названия препаратов пиридин-4-карбоновой кислоты.
46. Общие и отличительные физические свойства фтивазида и изониазида (цвет, растворимость, запах).
47. Общие и специфические реакции установления подлинности изониазида и фтивазида.
48. Реакция подтверждения амфотерности фтивазида.
49. Обнаружение примесей в препаратах изоникотиновой кислоты.
50. Химические свойства изониазида и фтивазида за счет наличия в их молекулах гидразидной группировки. Реакции идентификации и методы количественного определения, основанные на этих свойствах.
51. Механизм реакции изониазида с меди (II) сульфатом.
52. Йодиметрическое определение изониазида, особенности его проведения.

53. Методы количественного определения фтивазида.

54. Метод нитритометрического определения изониазида. Обоснование, химизм.

55. Область применения и особенности хранения препаратов, производных изоникотиновой кислоты.

Информационный блок

Пиридин является природным соединением, выделенным из каменноугольной смолы, входит в состав витаминов и алкалоидов. Синтетические лекарственные средства производные пиридина подразделяются на пять групп: производные пиридинметанола (пиридоксина гидрохлорид, пиридоксальфосфат), производные 2,6-диметилпиридина (пармидин), производные 1,4-дигидропридина (нифедипин, амлодипин и др.), производные пиридин-3-карбоновой кислоты (кислота никотиновая, никетамид), производные пиридин-4-карбоновой кислоты (изониазид, фтивазид).

Наличие в химической структуре производных пиридина тех или иных функциональных групп обусловливает специфику анализа и разнообразие их фармакологической активности. Так, производные пиридинметанола обладают B_6-витаминной активностью и проявляют свойства, характерные для третичного атома азота пиридинового цикла, образуют сложные эфиры и окисляются за счет спиртовых гидроксилов, дают характерные реакции на фенольный гидроксил.

Производные 1,4-дигидропридина обладают антиангинальным действием и показаны при артериальной гипертонии, стенокардии.

Кислота никотиновая и ее амид относятся к природным противопеллагрическим витаминам, обладают амфотерными свойствами (третичный атом азота и карбоксильная группа), поэтому для них характерны классические методы исследования подобных соединений.

Производные изоникотиновой кислоты – противотуберкулезные средства. Их химические свойства обусловлены наличием пиридинового цикла

и гидразидной группы, а для фтивазида – свойствами азаметиновой группы и фенольного гидроксила.

Лабораторная работа

1. Качественный анализ лекарственных средств, производных изоникотиновой кислоты

А) Изониазид. Методика: 0,1 г препарата растворяют в 5 мл воды и прибавляют 4-5 капель раствора меди сульфата, выделяется голубой осадок, при встряхивании раствор окрашивается в голубой цвет. При нагревании раствор и осадок становятся светло-зеленого, а затем желто-зеленого цвета и выделяются пузырьки газа.

0,01 г препарата растворяют в 2 мл воды и прибавляют 1 мл аммиачного раствора серебра нитрата. Появляется желтоватый осадок, который при нагревании на водяной бане темнеет, и на стенках образуется «серебряное зеркало».

Б) Фтивазид. Методика: 0,02 г препарата растворяют в 3 мл этанола, прибавляют несколько капель раствора натрия гидроксида, светло-желтая окраска раствора переходит в оранжево-желтую. При последующем прибавлении капли разведенной хлороводородной кислоты раствор становится желтым, а затем при дальнейшем подкислении вновь окрашивается в оранжево-желтый цвет.

0,02 г препарата нагревают с 10 мл разведенной хлороводородной кислоты, появляется сильный запах ванилина.

2. Количественное определение изониазида

А) Йодометрический метод. Методика: около 0,1 г препарата (т.м.) помещают в коническую колбу, растворяют в 100 мл воды, прибавляют 2 г натрия гидрокарбоната, 50 мл 0,1 моль/л раствора йода и оставляют на 30 мин при 38-40 °С в темном месте. После этого ставят на 10 мин в баню со льдом и затем прибавляют небольшими порциями 20 мл смеси конц. хлористоводородной кислоты с водой 1:2. Титруют 0,1 моль/л раствором

натрия тиосульфата (индикатор – крахмал). Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 моль/л раствора йода соответствует 0,003428 г изониазида, которого в препарате должно быть не менее 98,0 %.

Б) Нитритометрический метод. Методика: около 0,05 г препарата (т.м.) помещают в коническую колбу, растворяют в 15 мл воды, прибавляют 5 мл разбавленной хлористоводородной кислоты, 0,1 г калия бромида, 2 капли тропеолина 00 и 1 каплю метиленового синего. Титруют 0,1 моль/л раствором натрия нитрита до голубого окрашивания.

1 мл 0,1 моль/л раствора натрия нитрита соответствует 0,013714 г изониазида.

Задачи

1. На титрование 0,3 г (т.м.) кислоты никотиновой израсходовано 24 мл 0,1 моль/1 раствора натрия гидроксида. Соответствует ли препарат требованиям ФС, если потеря в массе при его высушивании составила 0,5%? М.м. кислоты никотиновой 123,11.
2. По ФС 10 мл раствора изониазида (1:50) должны выдерживать испытание на хлориды, которых в препарате не должно быть более 0,01%. Приведите соответствующие расчеты для подтверждения указанного предела примеси хлоридов.
3. При количественном определении 0,1023 г изониазида 50 мл 0,1 моль/л раствора йода были оттитрованы 20 мл 0,1 моль/л раствором натрия тиосульфата. Каково содержание изониазида в %? М.м. изониазида 137,14.
4. Рассчитайте аликвоту раствора изониазида 10%, которую необходимо взять для анализа, чтобы на ее титрование израсходовалось 6 мл 0,1 моль/л раствора натрия нитрита.
5. В результате определения количественного содержания 0,2521 г (т.м.) фтивазида ацидиметрией в неводной среде было установлено, что его содержание равно 99,0%. Какой объем 0,1 моль/л раствора хлорной кислоты затрачен на анализ? М.м. фтивазида 271,28.

6. Рассчитайте объем 0,1 моль/л раствора хлорной кислоты, который израсходуется на титрование 0,1200 г (т.м.) порошка растертых таблеток фтивазида по 0,5 г. Средняя масса таблеток 0,523 г.

ЗАНЯТИЕ 9. АНАЛИЗ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ПРОИЗВОДНЫХ ПИРИМИДИНА

Цель занятия

В результате проведения занятия студент должен овладеть методами исследования препаратов, производных барбитуровой кислоты.

Вопросы для самостоятельной подготовки к занятию

1. Общая характеристика препаратов, производных пиримидин-2,4,6-триона (барбитал, барбитал-натрий, барбамил, фентобарбитал-натрий (этаминал-натрий), бензобамил, фенобарбитал, бензобарбитал (бензонал), гексобарбитал-натрий (гексенал)); пиримидин-2,4-диона (примидон (гексамидин)). Классификация и номенклатура.
2. Общая схема синтеза производных барбитуровой кислоты.
3. Способность производных пиримидин-2,4-диона и пиримидин-2,4,6-триона к имидо-имидольной таутомерии. Ее значение в анализе препаратов.
4. Общие формулы препаратов, производных барбитуровой кислоты (кислотной и солевой форм). Общие функциональные группы.
5. Структурные формулы, химические и латинские названия препаратов, производных барбитуровой кислоты.
6. Общие и отличительные физические свойства барбитуратов и их солей.
7. Уравнения общих реакций подлинности препаратов: сплавление со щелочью; реакции с солями кобальта, серебра; мурексидная проба. Условия проведения реакций.
8. Реакция барбитуратов с солью меди, общая по механизму и отличительная по продуктам реакции.

9. Отличительные реакции барбитуратов, обусловленные наличием функциональных группировок (двойная связь, ароматическое кольцо, атом серы).
10. Микрокристаллическая реакция барбитуратов, имеющая токсикологическое значение.
11. Требования к чистоте кислотных и солевых форм барбитуратов.
12. Общие объемные методы количественного определения барбитуратов солей.
13. Значение постановки контрольного опыта при количественном определении солей барбитуратов ацидиметрическим методом.
14. Возможность аргентометрического метода количественного определения производных пиримидин-2,4-диона и пиримидин-2,4,6-триона.
15. Возможность алкалиметрического метода количественного определения кислотных форм производных урацила и барбитуровой кислоты в спирто-водных и неводных средах.
16. Частные методы количественного определения барбитуратов, обусловленные особенностями химической структуры.
17. Реакции, лежащие в основе количественного определения барбитуратов фотоколориметрическим методом.
18. Зависимость между строением и биологической активностью в ряду барбитуратов. Область их применения и формы выпуска.
19. Стабильность кислотных и солевых форм барбитуратов. Условия хранения препаратов.
20. Роль Томских ученых в исследовании барбитуратов.
21. Структурные формулы, химические и латинские названия препаратов, производных пиримидин-2,4-диона (урацила). Формы выпуска и медицинское значение.
22. Специфические методы исследования производных пиримидин-2,4-диона (урацила).

Информационный блок

Производные пиримидина имеют большое значение для медицины. Ядро пиримидина, представляющее собой шестичленный гетероцикл с двумя атомами азота в положениях 1 и 3, встречается в лекарственных веществах из группы алкалоидов, витаминов, антибиотиков и других групп соединений. Большую группу веществ представляют производные пиримидин-2,4,6-триона (барбитуровой кислоты), которые выпускают в виде кислотных форм и однозамещенных натриевых солей (двузамещенные соли выделить невозможно, так как они полностью гидролизуются в водных растворах) и используют в медицинской практике как снотворные, наркотические и противосудорожные средства. Производные пиримидин-2,4-диона (урацила) относятся к группе антиметаболитов с противоопухолевой активностью.

Кислотные свойства барбитуратов обусловлены тем, что атомы водорода амидных и метиленовых групп, находящихся по соседству с карбонильными группами, под их влиянием приобретают большую подвижность и в щелочной среде могут замещаться ионами металлов с образованием солей. Такая легкость перехода из одной формы в другую, быстрое разрушение структуры при неправильном хранении могут привести к возникновению примесей, способных вызвать отравление организма.

Знание физико-химических свойств производных пиримидина позволяет квалифицированно подходить к выбору метода анализа, понимать причину возникновения примесей и их определение, соблюдать условия хранения препаратов.

Значительна роль Томских ученых в исследовании барбитуратов, обладающих противосудорожной активностью. Исследования проводились с 1957 г., когда из 100 ацилпроизводных барбитуровой кислоты, синтезированных в Томском политехническом институте Л.П. Кулевым с сотрудниками, профессором Томского медицинского института Е.М. Думеновой с сотрудниками выявлено и изучено два оригинальных противосудорожных средства бензонал и бензобамил. В дальнейшем

исследования были продолжены сотрудниками кафедры фармакологии ТМИ под руководством проф. А.С. Саратикова Клиническая ценность этих препаратов установлена сотрудниками Томского медицинского института профессором Н.В. Шубиным и доцентом А.М. Шварц Бензонал внедрен в клиническую практику с 1969 г. в нашей стране и ряде зарубежных стран, бензобамил с 1978 г. разрешен к медицинскому применению и промышленному выпуску.

Лабораторная работа

1. Качественный анализ лекарственных средств, производных барбитуровой кислоты

Перед проведением качественных реакций солевые формы барбитуратов необходимо растворить в воде; кислотные формы перевести в натриевые соли, для чего 0,2 г препарата поместить в 5 мл воды и по каплям добавить 1% раствор натрия гидроксида.

Методики:

А) Образование серебряных солей. К 1 мл раствора препарата по каплям добавить раствор серебра нитрата, при этом образуется белый осадок.

Б) Образование кобальтовых солей. К 1 мл раствора препарата прибавить 1 каплю раствора кальция хлорида и 2 капли раствора кобальта нитрата. Появляется сине-фиолетовое окрашивание.

В) Образование медных солей. К 1-2 мл раствора препарата прибавить 3-4 капли растворов гидрокарбоната и карбоната калия и 2 капли раствора меди сульфата. Появляется характерное окрашивание или осадок.

Г) Образование прочих солей. Барбитураты образуют комплексы и с другими солями металлов. Провести реакции с 5% раствором железа (III) хлорида, цинка сульфата, магния сульфата, свинца ацетата, кадмия ацетата, ртути нитрата.

Результаты представить в виде таблицы:

Реактивы / Препарат	Серебра нитрат	Кобальта нитрат	Меди сульфат	Железа (III) хлорид

Д) Реакция образования мурексида. К 0,05 г препарата в выпарительной чашке добавляют 1-2 капли пергидроля и выпаривают досуха, к остатку прибавляют 10% раствор аммиака. Появляется пурпуровое окрашивание.

Е) Реакция с п-диметиламинобензальдегидом (п-ДМАБ). К 0,1 г препарата прибавляют 5 мл конц. серной кислоты, 2 мл 20% раствора п-ДМАБ в конц. серной кислоте и нагревают на кипящей водяной бане в течение 2-3 мин. При этом появляется коричнево-красное окрашивание с зеленой флюоресценцией в случае барбамила или вишнево-красное в случае этаминал-натрия.

2. Количественное определение кислотных и солевых форм барбитуратов

А) Метод нейтрализации кислотных форм барбитуратов в спирто-водных средах. Методика: около 0,15 г препарата (т.м.) растворяют в 8 мл этанола, нейтрализованного по тимолфталеину, добавляют 3-5 капель тимолфталеина и титруют 0,1 моль/л раствором натрия гидроксида до голубого окрашивания.

Б) Ацидиметрический метод определения барбитуратов солей. Методика: около 0,15 г препарата (т.м.) растворяют в 20 мл свежепрокипяченной и охлажденной воды, прибавляют 3-5 капель метилового оранжевого и титруют 0,1 моль/л раствором хлороводородной кислоты до розового окрашивания. Учитывают содержание свободной щелочи.

Задачи

1. При количественном определении 0,0955г (т.м.) барбитала установлено, что его содержание в препарате 99,0 %. Какой объем титранта (0,1 моль/л хлорной кислоты) при этом затрачен? М.м. барбитала 184,20.
2. На навеску барбитала-натрия массой 0,2001 г затрачено 9,8 мл 0,1 моль/л хлористоводородной кислоты. Соответствует ли препарат требованиям ФС по количественному содержанию? М.м. барбитала-натрия 206,18.
3. Рассчитайте навеску порошка растертых таблеток барбитала-натрия по 0,3 г, которую следует взять, чтобы на титрование израсходовалось 6,5 мл 0,1 моль/л хлористоводородной кислоты. Средняя масса таблеток 0,400 г.

4. Какой объем 0,1 моль/л раствора натрия метилата затрачен на титрование 0,1956 г фенобарбитала? М.м. фенобарбитала 232,24.

5. Какую навеску порошка состава
Ацетилсалициловой кислоты 0,25
Фенобарбитала 0,03

нужно взять для определения, чтобы на тирование фенобарбитала израсходовалось 0,5 мл 0,1 моль/л раствора натрия гидроксида?

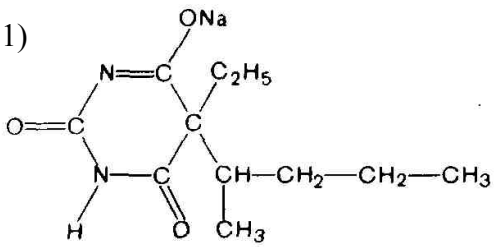
6. При определении примеси свободной щелочи в гексенале на титрование навески 0,4900г (т.м.) израсходовалось 0,7 мл 0,05 моль/л хлористоводородной кислоты. Сделайте заключение о качестве препарата, если содержание свободной щелочи должно быть не менее 0,05% и не более 0,25%. М.м. натрия гидроксида 40,00.

ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

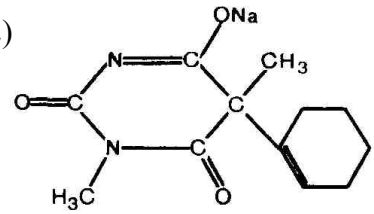
Выберите один или несколько правильных ответов.

1. РАЦИОНАЛЬНОЕ НАЗВАНИЕ 1,5-ДИМЕТИЛ-5-ЦИКЛОГЕКСЕН-1-ИЛ БАРБИТУРАТ НАТРИЯ СООТВЕТСТВУЕТ ХИМИЧЕСКОЙ СТРУКТУРЕ

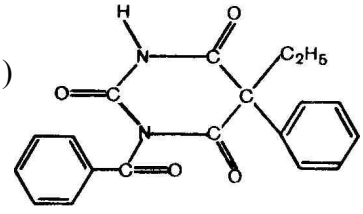
1)



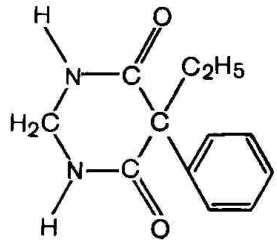
2)



3)



4)



2. ОБЩИМИ РЕАКТИВАМИ ДЛЯ ГЕКСЕНАЛА И МЕТИЛУРАЦИЛА ЯВЛЯЮТСЯ

1) бромная вода

2) раствор хлористоводородной кислоты

3) раствор серебра нитрата

4) щелочной раствор β-нафтола

3. ПРИМЕСЬ ЭТИЛБАРБИТУРОВОЙ КИСЛОТЫ В БАРБИТАЛЕ ОБНАРУЖИВАЮТ С ПОМОЩЬЮ

1) титрования натрия гидроксидом

2) добавления натрия карбоната

3) метиловым красным

4) метиловым оранжевым

4. УМЕНЬШЕНИЕ РАСТВОРИМОСТИ В ВОДЕ НАТРИЕВЫХ СОЛЕЙ БАРБИТУРАТОВ СВЯЗАНО С ПРОЦЕССОМ

1) окисления 3) гидролиза

2) восстановления 4) полимеризации

5. ФИЗИЧЕСКИЕ КОНСТАНТЫ, РЕКОМЕНДУЕМЫЕ ДЛЯ ДОКАЗАТЕЛЬСТВА ПОДЛИННОСТИ ФТОРУРАЦИЛА, ФТОРАФУРА, КАЛИЯ ОРОТАТА

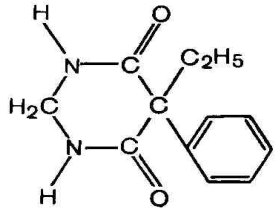
1) показатель преломления

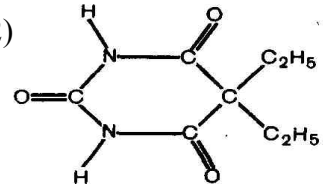
2) удельное вращение плоскости поляризации

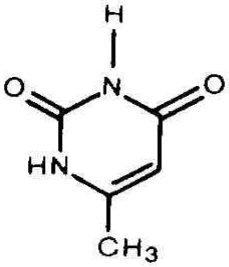
3) температура плавления

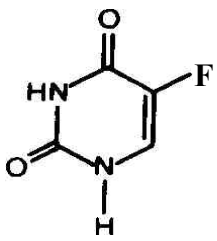
4) максимумы поглощения и значения удельных показателей поглощения в УФ области спектра

6. ПРОИЗВОДНЫМ 4,6-ПИРИМИДИНДИОНА ЯВЛЯЕТСЯ

1) 

2) 

3) 

4) 

7. ПРИМЕСИ, УСТАНАВЛИВАЕМЫЕ ПРИ ИСПЫТАНИИ ЧИСТОТЫ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ПРОИЗВОДНЫХ НАТРИЕВЫХ СОЛЕЙ БАРБИТУРОВОЙ КИСЛОТЫ

1) мочевина

2) углерода диоксид

3) аммиак

4) свободная щелочь и метиловый спирт

5) соответствующие жирные кислоты

8. ОБЩИЕ РЕАКЦИИ ДЛЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ПРОИЗВОДНЫХ ПИРИМИДИН -2,4-ДИОНА (УРАЦИЛА)

1) с раствором формальдегида и кислотой серной концентрированной

2) образование комплексных солей (Co, Cu, Ag)

3) с железа (III) хлоридом

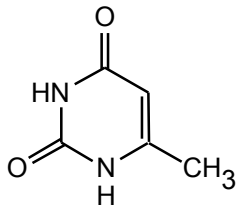
4) с натрия кобальтинитритом

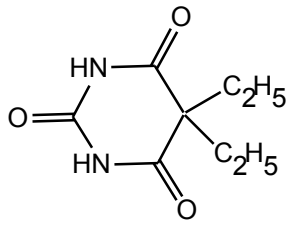
5) реакция щелочного гидролитического расщепления

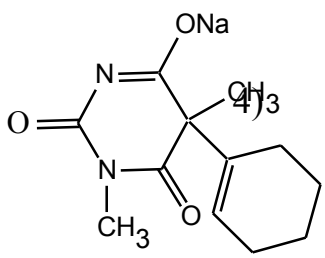
9. УСТАНОВИТЕ СООТВЕТСТВИЕ

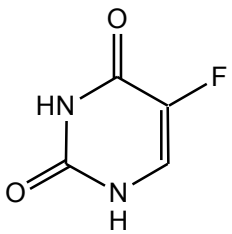
1) барбитал	а) противосудорожное
2) бензонал	б) снотворное
3) гексенал	в) средство для наркоза
4) гексамидин	г) стимулятор метаболических процессов

10. ВЗАИМОДЕЙСТВОВАТЬ С БРОМНОЙ ВОДОЙ БУДУТ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

1) 

2) 

3) 

4) 

11. ИСПЫТАНИЕ НА СТЕРИЛЬНОСТЬ ТРЕБУЕТСЯ ДЛЯ ПРЕПАРАТОВ

1) фенобарбитал

2) бензонал

3) гексенал

4) тиопентал-натрий

5) этаминал-натрий

12. ПОПРАВКУ НА СВОБОДНУЮ ЩЕЛОЧЬ ПРИ КОЛИЧЕСТВЕННОМ ОПРЕДЕЛЕНИИ МЕТОДОМ АЦИДИМЕТРИИ НЕОБХОДИМО ВВОДИТЬ ДЛЯ ПРЕПАРАТОВ

1) бензонал

2) гексенал

3) барбамил

4) барбитал-натрий

13. СПЕЦИФИЧНЫЕ РЕАКЦИИ ДЛЯ КАЛИЯ ОРОТАТА

1) с раствором формальдегида и кислотой серной концентрированной

2) образование комплексных солей (Co, Cu, Ag)

3) с железа (III) хлоридом

4) с натрия кобальтнитритом

5) реакция щелочного гидролитического расщепления

14. ПО ХИМИЧЕСКОМУ СТРОЕНИЮ БАРБИТУРАТЫ ЯВЛЯЮТСЯ

1) сложными эфирами

2) лактонами

3) лактамами

15. ОБРАЗОВАНИЕ ОСАДКА НАБЛЮДАЕТСЯ ПРИ ДЕЙСТВИИ НА ВОДНЫЕ РАСТВОРЫ СОЛЕВЫХ ФОРМ БАРБИТУРАТОВ РАСТВОРА

1) кислоты хлороводородной

2) натрия гидроксида

3) аммиака

4) натрия карбоната

16. ОБЩИЕ РЕАКЦИИ ДЛЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ПРОИЗВОДНЫХ БАРБИТУРОВОЙ КИСЛОТЫ

1) со смесью концентрированных азотной и серной кислот

2) с натрия гидроксидом и свинца ацетатом

3) с кобальта нитратом в присутствии кальция хлорида

4) с меди сульфатом в присутствии растворов калия карбоната и гидрокарбоната

5) с серебра нитратом в присутствии натрия карбоната

17. НАТРИЕВЫЕ СОЛИ БАРБИТУРОВОЙ КИСЛОТЫ

1) фенобарбитал

2) бензобамил

3) барбитал

4) гексенал

18. РЕАКЦИИ, СПЕЦИФИЧНЫЕ ДЛЯ ФТОРАФУРА

1) с резорцином в кислоте серной концентрированной

2) образование комплексных солей (Co, Cu, Ag)

3) с железа (III) хлоридом

4) с натрия кобальтинитритом

5) обесцвечивание циркония ализарината

19. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ БАРБИТУРАТОВ С СОЛЯМИ ТЯЖЕЛЫХ МЕТАЛЛОВ ОБУСЛОВЛЕНО СВОЙСТВАМИ

1) основными

2) кислотными

3) окислительными

4) восстановительными

20. СОДЕРЖАНИЕ ПРИМЕСЕЙ МОНОЗАМЕЩЕННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ БАРБИТУРОВОЙ КИСЛОТЫ РЕГЛАМЕНТИРУЕТСЯ ДЛЯ

1) кислотных и солевых форм барбитуратов

2) кислотных форм

3) солевых форм

4) данные примеси в барбитуратах не определяют

21. ТОМСКИМИ УЧЕНЫМИ РАЗРАБОТАНЫ И ВНЕДРЕНЫ В МЕДИЦИНСКУЮ ПРАКТИКУ

1) фенобарбитал

2) барбамил

3) бензонал

4)тиопентал-натрий

5) барбитал

22. ЛЕГКО РАСТВОРЯЮТСЯ В РАСТВОРАХ ЕДКИХ ЩЕЛОЧЕЙ

1) метилурацил

2) калия оротат

3) фторуацил

4) азидотимидин

23. ДЛЯ ФТОРУРАЦИЛА ПРИМЕНИМЫ МЕТОДЫ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ

1) косвенной нейтрализации

2) титрование в неводной среде (ДМФА)

3) бромидо-броматометрический (обратный)

4) спектрофотометрия в УФ- области

24. ДИФФЕРЕНЦИРУЮЩИМ РЕАКТИВОМ ДЛЯ БАРБИТУРАТОВ ЯВЛЯЕТСЯ РАСТВОР

1) кобальта нитрата

2) серебра нитрата

3) меди сульфата

4) железа (III) хлорида

25. СОДЕРЖАНИЕ ПРИМЕСИ СВОБОДНОЙ ЩЕЛОЧИ В БАРБИТУРАТАХ УЧИТЫВАЕТСЯ ПРИ КОЛИЧЕСТВЕННОМ ОПРЕДЕЛЕНИИ

1) кислотных форм

2) солевых форм

3) солевых и кислотных форм

4) не учитывается

26. КИСЛОТНЫЕ СВОЙСТВА БАРБИТУРАТОВ ОБУСЛОВЛЕНЫ СТРУКТУРОЙ В МОЛЕКУЛЕ

1) иминной

2) фенольной

3) имидольной

4) ендиольной

27. ПРЕДВАРИТЕЛЬНАЯ ПОДГОТОВКА КАЛИЯ ОРОТАТА ПЕРЕД АЦИДИМЕТРИЧЕСКИМ ОПРЕДЕЛЕНИЕМ С ИНДИКАТОРОМ МЕТИЛОВЫМ ОРАНЖЕВЫМ

1) растворение в воде

2) растворение в растворе натрия гидроксида

3) сплавление с натрия гидроксидом

4) прокаливание в платиновом тигле и растворение в воде

28. ДЛЯ ФТОРАФУРА ПРИМЕНИМЫ МЕТОДЫ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ

1) косвенной нейтрализации

2) титрование в неводной среде (ДМФА)

3) бромидо-броматометрический (обратный)

4) спектрофотометрия в УФ- области

5) ФЭК ($FeCl_3$)

29. ОБЩИЕ ГРУППОВЫЕ РЕАКЦИИ ДЛЯ БАРБИТУРАТОВ

1) с солями тяжелых металлов

2) с растворами альдегидов в серной кислоте концентрированной

3) образования азокрасителя

4) гидролитического разложения

30. НАИБОЛЕЕ ЦЕЛЕСООБРАЗНЫМ МЕТОДОМ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ГЕКСАМИДИНА ЯВЛЯЕТСЯ

1) аргентометрия

2) неводное титрование

3) броматометрия

4) метод Кьельдаля

31. СПЕЦИФИЧНАЯ РЕАКЦИЯ ДЛЯ ФЕНОБАРБИТАЛА

1) со смесью концентрированных азотной и серной кислот

2) с натрия гидроксидом и свинца ацетатом

3) с кобальта нитратом в присутствии кальция хлорида

4) с меди сульфатом в присутствии растворов калия карбоната и гидрокарбоната

5) с серебра нитратом в присутствии натрия карбоната

32. ПРОИЗВОДНЫЕ УРАЦИЛА, КОТОРЫЕ ХРАНЯТ ПО СПИСКУ А В СУХОМ ЗАЩИЩЕННОМ ОТ СВЕТА МЕСТЕ

1) метилурацил

2) фторафур

3) фторурацил

4) калия оротат

33. ДЛЯ ЛАМИВУДИНА, СТАВУДИНА, ЗИДОВУДИНА ПРИМЕНИМЫ МЕТОДЫ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ

1) УФ-спектрофотометрия

2) ВЭЖХ

3) бромидо-броматометрический (обратный)

4) ацидиметрический

34. ПРИНАДЛЕЖНОСТЬ БАРБИТУРАТОВ К КЛАССУ УРЕИДОВ МОЖНО ДОКАЗАТЬ, ИСПОЛЬЗУЯ

1) раствор меди сульфата

2) раствор натрия гидроксида

3) сплавление с кристаллической щелочью

4) раствор п-диметиламинобензальдегида в серной кислоте концентрированной

35. ПРИ КОЛИЧЕСТВЕННОМ ОПРЕДЕЛЕНИИ КИСЛОТНЫХ ФОРМ БАРБИТУРАТОВ МЕТОДОМ КИСЛОТНО-ОСНОВНОГО ТИТРОВАНИЯ В НЕВОДНЫХ СРЕДАХ В КАЧЕСТВЕ РАСТВОРИТЕЛЯ ИСПОЛЬЗУЮТ

1) диметилформамид

2) кислоту уксусную ледяную

3) уксусный ангидрид

4) ацетон

36. РЕАКЦИЯ, СПЕЦИФИЧНАЯ ДЛЯ ТИОПЕНТАЛ-НАТРИЯ

1) со смесью концентрированных азотной и серной кислот

2) с натрия гидроксидом и свинца ацетатом

3) с кобальта нитратом в присутствии кальция хлорида

4) с меди сульфатом в присутствии растворов калия карбоната и гидрокарбоната

5) с серебра нитратом в присутствии натрия карбоната

37. ПРОИЗВОДНОЕ УРАЦИЛА, ОБЛАДАЮЩЕЕ АНАБОЛИЧЕСКИМ ДЕЙСТВИЕМ

1) метилурацил

2) фторафур

3) фторурацил

4) калия оротат

5) ставудин

38. ПРОИЗВОДНЫЕ УРАЦИЛА, ЯВЛЯЮЩИЕСЯ ПРОТИВОВИРУСНЫМИ СРЕДСТВАМИ И ПРИМЕНЯЕМЫЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВИЧ-ИНФЕКЦИЙ

1) азидотимидин

2) фторурацил

3) ламивудин

4) калия оротат

5) ставудин

39. В РЕАКЦИИ С КАТИОНАМИ МЕДИ ДЛЯ НАТРИЕВЫХ СОЛЕЙ БАРБИТУРАТОВ ИСПОЛЬЗУЮТ РЕАКТИВЫ

1) вода, раствор NaOH, раствор $CaC1_2$

2) вода, карбонатный буферный раствор, раствор $CaC1_2$

3) вода, карбонатный буферный раствор

4) спирт этиловый, раствор $CaC1_2$

40. ДЛЯ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ СОЛЕВЫХ ФОРМ БАРБИТУРАТОВ ИСПОЛЬЗУЕТСЯ МЕТОД

1) алкалиметрии в неводной среде

2) алкалиметрии в водной среде

3) ацидиметрии в неводной среде

4) ацидиметрии в водной среде

41. РОЗОВОЕ ОКРАШИВАНИЕ ПРИ НАГРЕВАНИИ С ФОРМАЛЬДЕГИДОМ И КИСЛОТОЙ СЕРНОЙ КОНЦЕНТРИРОВАННОЙ ДАЕТ

1) бензонал

2) этаминал-натрий

3) барбамил

4) фенобарбитал

42. ПОЛОЖИТЕЛЬНУЮ МУРЕКСИДНУЮ ПРОБУ ДАЕТ

1) метилурацил

2) фторафур

3) калия оротат

4) ставудин

43. РЕАКЦИЯ ОБРАЗОВАНИЯ АЗОКРАСИТЕЛЯ ДЛЯ ФЕНОБАРБИТАЛА ОБУСЛОВЛЕНА НАЛИЧИЕМ В ЕГО СТРУКТУРЕ

1) этильного радикала

2) фенильного радикала

3) амидной группы

4) имидной группы

44. ПРИМЕСЬ ФЕНИЛБАРБИТУРОВОЙ КИСЛОТЫ В ФЕНОБАРБИТАЛЕ ОБНАРУЖИВАЮТ С ПОМОЩЬЮ

1) титрования натрия гидроксидом

2) добавления натрия карбоната

в) метиловым красным

г) метиловым оранжевым

45. НА РЕАКЦИИ ЭЛЕКТРОФИЛЬНОГО ЗАМЕЩЕНИЯ ОСНОВАН МЕТОД КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ ПИРИМИДИН-2,4-ДИОНА

1) ФЭК

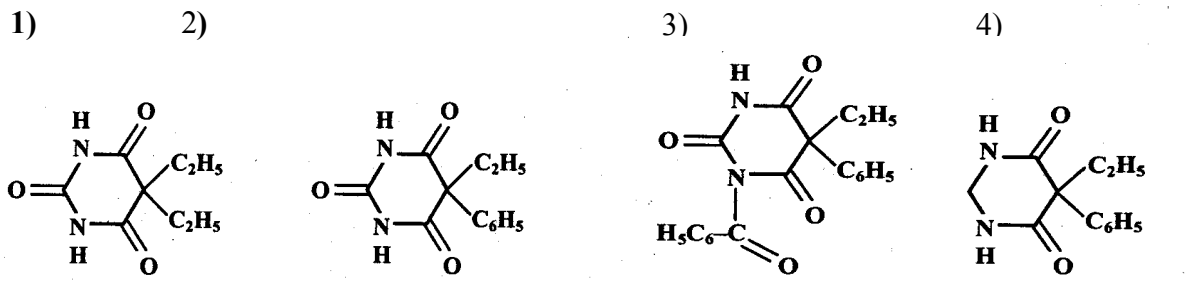
2) метод косвенной нейтрализации

3) броматометрия

4) ацидиметрия после прокаливания

46. СТРУКТУРНАЯ ФОРМУЛА ГЕКСАМИДИНА

1) 2) 3) 4)



47. СПЕЦИАЛЬНЫЕ МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ: РЕЗИНОВЫЕ ПЕРЧАТКИ, РЕСПИРАТОР, ВЫТЯЖНОЙ ШКАФ ТРЕБУЮТСЯ ПРИ РАБОТЕ С ПРЕПАРАТАМИ

1) фторурацил

2) калия оротат

3) фторафур

4) ламивудин

ЗАНЯТИЕ 10. АНАЛИЗ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ПРОИЗВОДНЫХ ПУРИНА

Цель занятия

В результате проведения занятия студент должен овладеть методами исследования препаратов группы пурина.

Вопросы для самостоятельной подготовки к занятию

1. Классификация и номенклатура препаратов группы пурина. Общая характеристика пуриновых алкалоидов (кофеин, теофиллин, теобромин) и их солей (кофеин-бензоат натрия, аминофиллин (эуфиллин)) и других препаратов, производных пурина (пентоксифиллин, инозин (рибоксин), АТФ, меркаптопурин, азатиоприн, аллопуринол, ацикловир (зовиракс), ганцикловир (цимевен), пумитепа).
2. Роль отечественных ученых в исследовании алкалоидов, производных пурина.
3. Способы получения препаратов, производных пурина. Схема получения препаратов из мочевой кислоты.
4. Физические свойства препаратов группы пурина.
5. Характеристика пурина как гетероциклической системы, структурные формулы 7Н- и 9Н-пурина. Понятие о таутомерии производных ксантина.
6. Кислотные свойства теобромина и теофиллина и их производных. Основанные на них методы исследования препаратов.
7. Общие методы исследования препаратов данной группы (мурексидная проба, реакции с общеалкалоидными реактивами) и специфические (реакции с солями кобальта и серебра, специфические реакции на вещества двойного состава).
8. Основные свойства пуриновых препаратов, основанные на них методы количественного определения (йодиметрический, ацидиметрия в неводной среде).
9. Реакция гидролитического расщепления теофиллина с последующим образованием азокрасителя.

10. Определение количественного содержания веществ двойного состава (кофеин-бензоат натрия, аминофиллин) в субстанциях и лекарственных формах.
11. Химические формулы, латинские и химические названия синтетических препаратов, производных пурина.
12. Особенности анализа синтетических препаратов, производных пурина.
13. Использование физико-химических методов в анализе препаратов группы пурина
14. Применение метода Кьельдаля в анализе препаратов пурина.
15. Определение примесей в препаратах, производных пурина.
16. Особенности хранения эуфиллина.
17. Медицинское значение, формы выпуска и особенности хранения препаратов группы пурина.

Информационный блок

Препараты группы пурина имеют большое значение в медицинской практике и нашли применение в виде простых соединений или двойных солей. Пурин представляет собой конденсированную гетероциклическую систему, состоящую из пиримидинового и имидазольного циклов. В зависимости от строения производные пурина делятся на следующие группы:

1. Производные ксантина: кофеин, теофиллин, теобромин, кофеин-бензоат натрия, аминофиллин, дипрофиллин, ксантинола никотинат, пентоксифиллин.
2. Производные гипоксантина: инозин (рибоксин).
3. Производные гуанина: ацикловир (зовиракс), ганцикловир (цимевен).
4. Производные 6-меркаптопурина: меркаптопурин, азатиоприн.

Производные пурина обладают различной биологической активностью. Кофеин является стимулятором ЦНС; теофиллин, теобромин, аминофиллин – спазмолитические средства; пентоксифиллин – антиагрегант и ангиопротектор; производные гуанина обладают противовирусным, а 6-меркаптопурина – противоопухолевым действием.

Общие методы анализа препаратов основаны на их кислотно-основных свойствах, реакциях окисления и гидролитического расщепления. Кроме того, для целей идентификации, определения количественного содержания и чистоты используют физико-химические методы анализа (УФ-спектроскопия, ТСХ, ВЭЖХ).

Лабораторная работа

1. Качественный анализ лекарственных средств группы пурина

А) Мурексидная реакция. Методика: 0,1 г препарата помещают в фарфоровую чашку, прибавляют 10 капель пергидроля, 10 капель разведенной хлористоводородной кислоты и выпаривают на водяной бане досуха. К остатку прибавляют 1-2 капли 10% раствора аммиака. Появляется пурпуровое окрашивание.

Б) Реакции с растворами кобальта хлорида (железа (III) хлорида, меди (II) сульфата). Методика: 0,1 г препарата встряхивают с 2 мл 0,1 моль/л раствора натрия гидроксида. К полученному раствору прибавляют 3 капли раствора кобальта хлорида. Появляется осадок серовато-голубого цвета (теобромин) или бело-розового цвета (теофиллин).

В) Реакции с раствором серебра нитрата. Методика: 0,05 г препарата растворяют в смеси 3 мл воды и 6 мл раствора натрия гидроксида, прибавляют 1 мл раствора аммония гидроксида и 2 мл 5%-го раствора серебра нитрата. После встряхивания теобромин и теофиллин образуют белый студенистый осадок солей серебра.

Г) Реакция на кофеина-бензоат натрия (обнаружение связанной бензойной кислоты). Методика: к 2 мл 1%-го водного раствора препарата прибавляют 0,2 мл раствора железа (III) хлорида. Образуется осадок розовато-желтого цвета.

Д) Реакция на аминофиллин (обнаружение этилендиамина). Методика: 0,1 г препарата растворяют в 4 мл воды. К полученному раствору прибавляют 5 капель раствора меди (II) сульфата; появляется фиолетовое окрашивание.

2. Количественное определение препаратов группы пурина

А) Кофеин-бензоат натрия

Кофеин. Методика: около 0,3 г (т.м.) препарата растворяют в 30 мл воды в мерной колбе вместимостью 100 мл. К раствору прибавляют 10 мл разведенной серной кислоты, 50 мл 0,1 моль/л раствора йода, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают. Через 15 мин раствор быстро фильтруют через комочек ваты в сухую колбу. Первые 10-15 мл фильтрата отбрасывают. В 50 мл фильтрата избыток йода оттитровывают 0,1 моль/л раствором натрия тиосульфата (индикатор – крахмал). Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 моль/л раствора йода соответствует 0,004855 г кофеина, которого в пересчете на сухое вещество должно быть не менее 38,0% и не более 40,0%.

Бензоат натрия. Методика: около 1,5 г препарата (т.м.) растворяют в 20 мл воды в колбе вместимостью 250 мл, прибавляют 45 мл эфира, 3-4 капли смешанного индикатора (2 капли раствора метилового оранжевого и 1 капля раствора метиленового синего) и титруют 0,5 моль/л раствором хлористоводородной кислоты до появления сиреневой окраски в водном слое. В конце титрования содержимое колбы хорошо встряхивают.

1 мл 0,1 моль/л раствора хлороводородной кислоты соответствует 0,07205 г бензоата натрия, которого в пересчете на сухое вещество должно быть не менее 58,0% и не более 62,0%.

Б) Теобромин. Методика: около 0,05 г препарата (т.м.) помещают в коническую колбу вместимостью 250-300 мл, прибавляют 20 мл кипящей воды (предварительно прокипяченной в течение 5 мин) и кипятят до полного растворения препарата. К горячему раствору прибавляют 5 мл 0,1 моль/л раствора серебра нитрата, перемешивают, охлаждают до комнатной температуры, прибавляют 5 капель раствора фенолового красного и титруют 0,1 моль/л раствором натрия гидроксида до появления фиолетово-красного окрашивания.

1 мл 0,1 моль/л раствора натрия гидроксида соответствует 0,01802 г теобромина, которого в пересчете на сухое вещество должно быть не менее 99,0%.

В) Аминофиллин (эуфиллин)

Этилендиамин. Методика: около 0,3 г (т.м.) препарата растворяют в 25 мл свежепрокипяченной и охлажденной воды и титруют 0,1 моль/л раствором хлористоводородной кислоты до оранжево-желтой окраски (индикатор – метиловый оранжевый).

1 мл 0,1 моль/л раствора хлористоводородной кислоты соответствует 0,003005 г этилендиамина, которого в препарате должно быть 14,0-18,0%.

Теофиллин. Методика: около 0,05 г (т.м.) препарата помещают в коническую колбу вместимостью 250-300 мл и сушат в сушильном шкафу при 125-130°С до исчезновения запаха аминов (около 2,5 ч). Высушенную массу растворяют в 100 мл горячей свежепрокипяченной воды и кипятят в течение 1 мин. К охлажденному раствору прибавляют 5 мл 0,1 моль/л раствора серебра нитрата, прибавляют 5 капель раствора фенолового красного и титруют 0,1 моль/л раствором натрия гидроксида до появления фиолетово-красного окрашивания.

1 мл 0,1 моль/л раствора натрия гидроксида соответствует 0,01802 г теофиллина, которого в препарате должно быть от 80,0 до 85,0 %.

Задачи

1. Какую навеску порошка состава

Фенобарбитала 0,03
Кофеина-бензоата натрия 0,1
Кислоты ацетилсалициловой 0,3

нужно взять для определения, чтобы на тирование кофеина-бензоата натрия израсходовалось 3 мл 0,1 моль/л раствора хлороводородной кислоты? М.м. натрия бензоата 144,11, содержание в препарате 60%.

2. Какое количество 0,01 моль/л раствора хлористоводородной кислоты пойдет на титрование 2 мл микстуры состава:

Кофеина-бензоата натрия 0,5
Натрия бромида 1,0
Воды очищенной 200,0

3. В трех штанглазах находятся препараты, производные пурина. Два из них дают положительные реакции с растворами кобальта хлорида и серебра

нитрата, но не дают положительных реакций с танином, в отличие от третьего препарата. Напишите структурные формулы этих препаратов, назовите их.

4. Сколько мл 0,1 моль/л раствора йода пойдет на титрование 1 мл раствора кофеина-бензоата натрия 20% для инъекций? М.м. кофеина 194,19, содержание в препарате 40%.

5. По ФС 10 мл фильтрата, полученного после встряхивания 1,0 г теобромина или теофиллина с 20 мл воды, должны выдерживать испытания на хлориды, которых в каждом препарате не должно быть более 0,004%. Приведите соответствующие расчеты для подтверждения указанного содержания хлоридов.

6. При количественном определении субстанции теофиллина на титрование навески массой 0,1902 г затрачено 10 мл 0,1 моль/л раствора натрия гидроксида. Соответствует ли препарат требованиям ФС?

7. Сделайте заключение о качестве таблеток аминофиллина по 0,15 г, если на титрование 0,1055 г (т.м.) порошка растертых таблеток израсходовалось 1,7 мл 0,1 моль/л раствора хлористоводородной кислоты; средняя масса таблеток 0,201 г. Согласно ФС, содержание этилендиамина должно быть от 0,0200 до 0,0283 г. М.м. этилендиамина 60,1.

8. Сделайте заключение о качестве раствора аминофиллина 2,4 % для инъекций, если на титрование 5 мл раствора израсходовалось 4,8 мл 0,1 моль/л раствора хлороводородной кислоты. Согласно ФС, в 1 мл должно содержаться от 0,0042 до 0,0054 г этилендиамина.

ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

Выберите один или несколько правильных ответов.

1. ЯДРО ПУРИНА ВКЛЮЧАЕТ ГЕТЕРОЦИКЛЫ
   1) пиридина
   2) пиразола
   3) имидазола
   4) пиримидина

2. МУРЕКСИДНАЯ ПРОБА ОСНОВАНА НА ХИМИЧЕСКИХ ПРОЦЕССАХ

1) гидролитического разложения

2) электрофильного замещения

3) окисления

4) нуклеофильного присоединения

3. КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ КОФЕИНА В ПРЕПАРАТЕ «КОФЕИН-БЕНЗОАТ НАТРИЯ» ПРОВОДИТСЯ МЕТОДОМ

1) ацидиметрии

2) йодиметрии

3) алкалиметрии

4) броматометрии

4. ЙОДИМЕТРИЧЕСКОМУ МЕТОДУ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ КОФЕИНА СООТВЕТСТВУЕТ СЛЕДУЮЩИЙ КОМПЛЕКС И ФАКТОР ЭКВИВАЛЕНТНОСТИ

1) кофеин · HI · I_2, f=1/2

2) кофеин · HI · I_4, f=1/4

3) кофеин · HI · I_6, f=1/6

4) кофеин · HI · I_8, f=1/8

5. РЕАКЦИЯ, СПЕЦИФИЧНАЯ ДЛЯ ДИПРОФИЛЛИНА

1) с 2,4-динитрофенилгидразином в кислой среде

2) по запаху продукта при нагревании с калия гидросульфатом

3) с аммония молибдатом после нагревания в присутствии разведенной азотной кислоты

4) гидраминное расщепление

6. КОФЕИН ОБРАЗУЕТ ОСАДОК С РАСТВОРОМ ЙОДА В ПРИСУТСТВИИ

1) натрия гидроксида

2) спирта

3) кислоты хлористоводородной

4) аммиака

7. КОФЕИН В ОТЛИЧИЕ ОТ ТЕОБРОМИНА

1) легко растворим в горячей воде

2) растворим в кислотах

3) растворим в щелочах

4) легко растворим в хлороформе

8. ХАРАКТЕРНЫЕ ОСАДКИ С РАСТВОРОМ КОБАЛЬТА ХЛОРИДА ОБРАЗУЮТ

1) теобромин

2) кофеин

3) теофиллин

4) пентоксифиллин

9. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ ЭУФИЛЛИНА

1) диуретик

2) спазмолитик

3) стимулятор ЦНС

4) стимулятор сердечной деятельности

10. РЕАКЦИЯ, СПЕЦИФИЧНАЯ ДЛЯ ПЕНТОКСИФИЛЛИНА

1) с 2,4-динитрофенилгидразином в кислой среде

2) по запаху продукта при нагревании с калия гидросульфатом

3) с аммония молибдатом после нагревания в присутствии разведенной азотной кислоты

4) гидраминное расщепление

11. МЕТОД КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ФОПУРИНА

1) аргентометрия

2) ацидиметрия

3) ацетилирование с последующей алкалиметрией

4) косвенное кислотно-основное титрование

12. МЕТОД КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ АЦИКЛОВИРА

1) аргентометрия

2) ацидиметрия

3) ацидиметрия в неводной среде

4) алкалиметрия

13. РЕАКЦИЯ ВОДНОГО РАСТВОРА ЭУФИЛЛИНА

1) кислая

2) нейтральная

3) щелочная

4) эуфиллин не растворяется в воде

14. КОФЕИН ПРОЯВЛЯЕТ СВОЙСТВА

1) сильные основные

2) слабые кислотные

3) амфотерные

4) слабые основные

15. АЗОКРАСИТЕЛЬ С СОЛЯМИ ДИАЗОНИЯ ПОСЛЕ НАГРЕВАНИЯ СО ЩЕЛОЧЬЮ ОБРАЗУЕТ

1) азатиоприн

2) фопурин

3) теофиллин

4) аллопуринол

16. СПЕЦИФИЧЕСКИЙ ОСАДОК С РАСТВОРОМ СЕРЕБРА НИТРАТА ОБРАЗУЕТ

1) кофеин

2) теобромин

3) дипрофиллин

4) пентоксифиллин

17. ПО СПИСКУ А В ЗАЩИЩЕННОМ ОТ СВЕТА МЕСТЕ ХРАНИТСЯ

1) пентоксифиллин

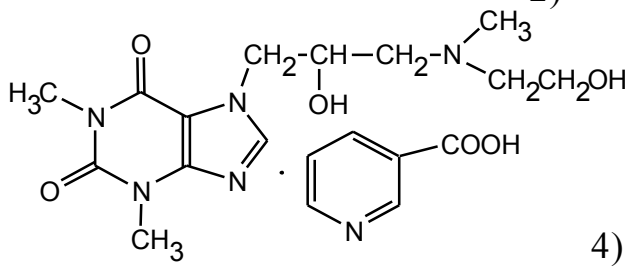
2) фопурин

3) ацикловир

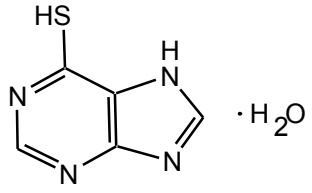
4) аллопуринол

18. ХИМИЧЕСКОЕ НАЗВАНИЕ 7-(2,3-ДИГИДРОКСИПРОПИЛ)-3,7-ДИГИДРО-1,3-ДИМЕТИЛ-1Н-ПУРИН-2,6-ДИОН СООТВЕТСТВУЕТ СТРУКТУРЕ

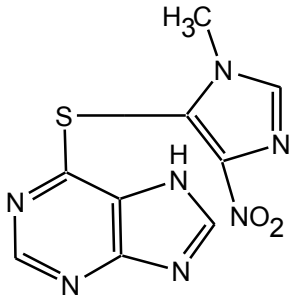
1)



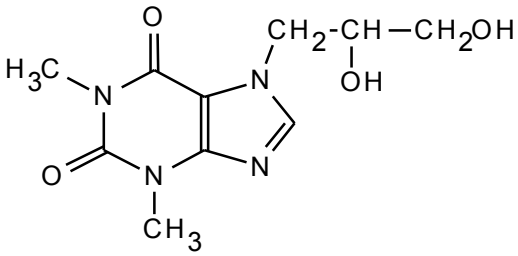
2)



3)



4)



19. МЕТОД КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ КОФЕИНА

1) аргентометрия

2)нитритометрия

3) ацидиметрия в неводных средах

4) алкалиметрия

20. КИСЛОТНЫМИ СВОЙСТВАМИ ОБЛАДАЕТ СЛЕДУЮЩИЙ ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ

1) теофиллин

2) теобромин

3) кофеин

4) меркаптопурин

21. РЕАКЦИЯ, СПЕЦИФИЧНАЯ ДЛЯ КСАНТИНОЛА НИКОТИНАТА

1) с 2,4-динитрофенилгидразином в кислой среде

2) по запаху продукта при нагревании с калия гидросульфатом

3) с аммония молибдатом после нагревания в присутствии разведенной азотной кислоты

4) гидраминное расщепление

22. МЕТОД КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ТЕОБРОМИНА

1) аргентометрия

2) косвенная нейтрализация

3) комплексонометрия

4) нитритометрия

23. ОБРАЗОВАНИЕ ОСАДКА ПЕРЙОДИДА КОФЕИНА НАБЛЮДАЕТСЯ

1) в нейтральной среде

2) в кислой среде

3) в щелочной среде

4) кофеин не образует нерастворимого перйодида

24. КОФЕИН ПРОЯВЛЯЕТ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ

1) диуретическую

2) стимулирует ЦНС

3) стимулирует сердечную деятельность

4) спазмолитичекую

25. С РАСТВОРОМ МЕДИ(II)СУЛЬФАТА СОЕДИНЕНИЕ ФИОЛЕТОВОГО ЦВЕТА ОБРАЗУЕТ

1) теобромин

2) теофиллин

3) эуфиллин

4) кофеин

26. ДЛЯ ОБРАЗОВАНИЯ СЕРЕБРЯНОЙ СОЛИ ТЕОБРОМИНА НЕОБХОДИМЫ РЕАГЕНТЫ

1) раствор натрия гидроксида, серебра нитрат

2) раствор аммиака, серебра нитрат

3) раствор серебра нитрата

4) кислота азотная, серебра нитрат

27. МЕТОД КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ДИПРОФИЛЛИНА

1) аргентометрия

2) ацетилирование с последующей алкалиметрией

3) алкалиметрия

4) косвенная нейтрализация

28. КОФЕИН НЕ ОБРАЗУЕТ ОСАДКА С РЕАКТИВОМ

1) Люголя

2) кислотой кремне-вольфрамовой

3) раствором танина

4) Майера

29. КОЛИЧЕСТВЕННОМУ ОПРЕДЕЛЕНИЮ КОФЕИНА МЕТОДОМ ТИТРОВАНИЯ В НЕВОДНОЙ СРЕДЕ СООТВЕТСТВУЕТ ФОРМУЛА

1) $X\% = \frac{V_{HCLO_4} \cdot k \cdot T \cdot 100}{m}$

2) $X\% = \frac{(V^{пр.}_{HCLO_4} - V^{к.о.}_{HCLO_4}) \cdot k \cdot T \cdot 100}{m}$

3) $X\% = \frac{(V^{к.о.}_{HCLO_4} - V^{пр.}_{HCLO_4}) \cdot k \cdot T \cdot 100}{m}$

30. ТЕОФИЛЛИН ОБЛАДАЕТ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬЮ

1) стимулирует сердечную деятельность

2) диуретик

3) спазмолитик

4) стимулирует ЦНС

31. РЕАКЦИЯ, СПЕЦИФИЧНАЯ ДЛЯ ФОПУРИНА

1) с 2,4-динитрофенилгидразином в кислой среде

2) по запаху продукта при нагревании с калия гидросульфатом

3) с аммония молибдатом после нагревания в присутствии разведенной азотной кислоты

4) при кипячении со спиртовым раствором орцина в присутствии железа (III) хлорида и концентрированной хлороводородной кислоты

32. ПРИ ВЗАИМОДЕЙСТВИИ ЭУФИЛЛИНА С РАСТВОРОМ МЕДИ СУЛЬФАТА ИДЕТ РЕАКЦИЯ

1) солеобразования

2) окисления

3) гидролиза

4) образования хелатного комплекса

33. КОЛИЧЕСТВЕННОМУ ОПРЕДЕЛЕНИЮ ТЕОБРОМИНА МЕТОДОМ КОСВЕННОЙ НЕЙТРАЛИЗАЦИИ СООТВЕТСТВУЕТ ФОРМУЛА

1) $X\% = \frac{(V_{AgNO_3} \cdot k_1 - V_{NaOH} \cdot k_2) \cdot T \cdot 100}{m}$

2) $X\% = \frac{V_{NaOH} \cdot k \cdot 100}{m}$

3) $X\% = \frac{(V_{NaOH} \cdot k_2 - V_{AgNO_3} \cdot k_1) \cdot T \cdot 100}{m}$

34. ТЕОФИЛЛИН МОЖНО ОТЛИЧИТЬ ОТ КОФЕИНА РЕАКЦИЕЙ

1) с раствором аммиака

2) с раствором натрия гидроксида

3) с реактивом Марки

4) с раствором кобальта хлорида

35. МЕТОД КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ МЕРКАПТОПУРИНА

1) обратная аргентометрия

2) ацидиметрия в неводной среде

3) комплексонометрия

4) нитритометрия

36. ДЛЯ ОТЛИЧИЯ ТЕОБРОМИНА И ТЕОФИЛЛИНА ИСПОЛЬЗУЮТ РЕАГЕНТ

1) железа (III) хлорид

2) меди сульфат

3) натрия гидроксид

4) кислота хлороводородная

5) кобальта хлорид

37. С РАСТВОРОМ ТАНИНА ОСАДОК БЕЛОГО ЦВЕТА, РАСТВОРИМЫЙ В ИЗБЫТКЕ РЕАКТИВА, ОБРАЗУЕТ

1) теобромин

2) кофеин

3) теофиллин

4) эуфиллин

38. ИЗМЕНЕНИЕ РАСТВОРИМОСТИ ЭУФИЛЛИНА В ВОДЕ ПРОИСХОДИТ ПОД ДЕЙСТВИЕМ

1) света

2) кислорода воздуха

3) азота воздуха

4) углерода диоксида воздуха

39. РЕАГЕНТ, ПРИ ДОБАВЛЕНИИ КОТОРОГО К ВОДНОМУ РАСТВОРУ ЭУФИЛЛИНА ОБРАЗУЕТСЯ БЕЛЫЙ ОСАДОК

1) натрия гидроксид

2) разведенная кислота хлористоводородная

3) спирт

4) натрия карбонат

40. МЕТОД КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ТЕОБРОМИНА

1) аргентометрия

2) косвенная нейтрализация

3) алкалиметрия

4) ацидиметрия

41. МЕТОД КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ АЛЛОПУРИНОЛА

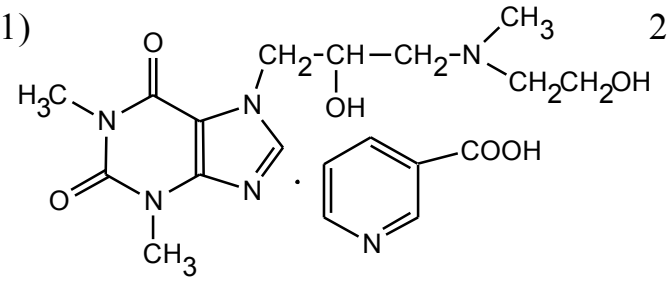
1) аргентометрия

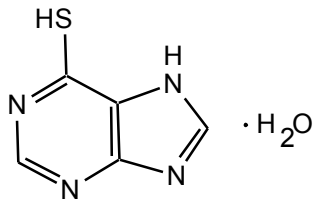
2) алкалиметрия в неводной среде

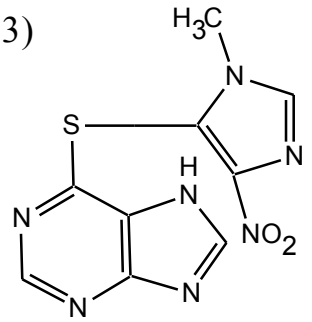
3) броматометрия

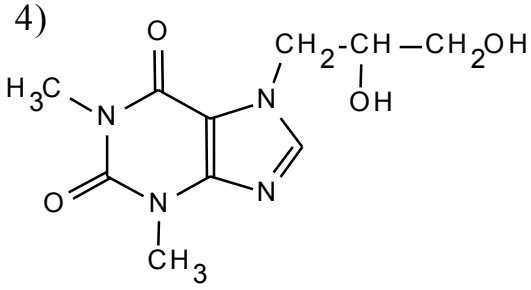
4) ацидиметрия

42. ХИМИЧЕСКОЕ НАЗВАНИЕ 6-[(1-МЕТИЛ-4-НИТРО-1Н-ИМИДАЗОЛ-5-ИЛ)ТИО]-ПУРИН СООТВЕТСТВУЕТ СТРУКТУРЕ

1) 

2) 

3) 

4) 

ЗАНЯТИЕ 11. АНАЛИЗ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ПРОИЗВОДНЫХ ХИНОЛИНА И ИЗОХИНОЛИНА

Цель занятия

В результате проведения занятия студент должен овладеть методами исследования препаратов, производных хинолина и изохинолина; особенностями анализа суппозиториев.

Вопросы для самостоятельной подготовки к занятию

1. Классификация препаратов, производных хинолина (хинин, хинидин, хингамин, трихомонацид, хинозол, энтеросептол, нитроксолин (5-НОК)) и изохинолина (папаверина гидрохлорид, дротаверина гидрохлорид).
2. Методы получения препаратов, производных хинолина.
3. Структурные формулы, химические и латинские названия препаратов, производных 4-замещенных хинолина. Особенности их физических свойств, отличие их растворимости в воде.
4. Структурные формулы хинина и хинидина. Химические свойства соединений как азотистых оснований.
5. Общие методы испытания, подтверждающие подлинность солей хинина и хинидина. Способы отличия препаратов хинина между собой и от хинидина.

6. Приведите общую групповую реакцию (талейохинную пробу) на препараты, производные 6-метоксицинхонана: хинин и хинидин.
7. Нефармакопейные реакции подлинности препаратов, производных хинина.
8. Структурная формула хлорохина (хингамина), его латинское и химическое названия. Физические свойства, уравнения реакций подлинности и методы количественного определения препарата.
9. Химические и физико-химические методы количественного определения препаратов хинина.
10. Флюоресценция солей хинина и использование этого свойства для количественного определения.
11. Структурная формула, латинское и химическое названия трихомонацида, его физические свойства. Уравнения реакций подлинности и методы количественного определения препарата.
12. Общие химические методы исследования препаратов, производных 4-аминохинолина, обусловленные основным характером и способностью существовать в виде солей.
13. Стабильность и условия хранения препаратов, производных 4-аминохинолина.
14. Реакция выделения осадка при добавлении к трихомонациду калия йодида.
15. Органолептическое свойство, отличающее хинин от других препаратов.
16. Структурные формулы, химические и латинские названия препаратов, производных 8-замещенных хинолина, их физические свойства.
17. Кислотно-основные свойства препаратов, производных 8-гидроксихинолина.
18. Общие и специфические методы количественного определения препаратов, производных 8-гидроксихинолина.
19. Проба, доказывающая наличие ковалентно-связанных галогенов в препаратах 4- и 8- замещенных хинолина.

20. Общая фармакологическая направленность действия препаратов, производных 8-гидроксихинолина. Специфическое действие каждого из лекарственных средств.
21. Свойства хинозола, объясняющие способность его вступать в реакцию с солями металлов.
22. Химические и физико-химические свойства хинозола. Реакции подлинности и методы количественного определения.
23. Способность водорастворимых препаратов, производных 8-гидроксихинолина к реакциям солеобразования и использование ее для целей объемного анализа.
24. Физические свойства нитроксолина. Уравнения реакций подлинности и методы количественного определения препарата.
25. Обнаружение нитрогруппы в препарате нитроксолин. Привести уравнения химических реакций.
26. Алкалиметрический метод количественного определения нитроксолина в неводных средах.
27. Структурная формула клиохинола (энтеросептола), его латинское и химическое названия. Методы анализа органически связанных атомов хлора и йода.
28. Количественное определение клиохинола (энтеросептола) методом окислительной минерализации в кислой среде.
29. Общее биологическое действие препаратов группы 8-оксихинолина.
30. Особенности хранения препаратов 4- и 8-замещенных хинолина. Спектр их фармакологической активности. Формы выпуска.
31. Структурные формулы, химические и латинские названия гидрохлоридов папаверина и дротаверина. Отличия их физических свойств. Функциональные группы, спектр действия, формы выпуска.
32. Свойства папаверина гидрохлорида как азотистого основания. Реакции, подтверждающие эти свойства.

33. Реакции, позволяющие отличить гидрохлориды папаверина и дротаверина.
34. Метод исследования папаверина гидрохлорида по методу О.Н. Соболевой.
35. Особенности анализа суппозиториев.

Информационный блок

Препараты групп хинолина и изохинолина являются типичными представителями соединений основного характера, многие из которых применяются в виде солей кислот, чаще неорганического характера.

Хинолин является конденсированной системой, состоящей из ароматического ядра бензола и шестичленного гетероцикла – пиридина (α,β-бензопиридин). Изохинолин – изомер хинолина (β,γ-бензопиридин).

Производные хинолина по химическому строению подразделяются на следующие группы:

1. Производные 4-замещенных хинолина: хинин, хинидин и их соли; хлорохина фосфат (хингамин), гидроксихлорохина сульфат (плаквенил), трихомонацид. Препараты этой группы обладают противомалярийным, жаропонижающим, противовоспалительным действием, хинидин – антиаритмическое, трихомонацид – противотрихомонадное средство.
2. Производные 8-замещенных хинолина (антибактериальные средства): хинозол, хлорхинальдол, нитроксолин, энтеросептол (клиохинол).
3. Производные 4-хинолинкарбоновой кислоты (цинхониновой). В эту группу входят родственные по химическому строению, но различные по фармакологическому действию препараты: цинхофен – противоподагрическое средство и совкаин – анестетик.

Среди производных изохинолина для медицинской практики представляют интерес следующие группы:

1. Производные 1-бензилизохинолина (спазмолитические средства): папаверина гидрохлорид, дротаверина гидрохлорид.

2. Производные морфинана (фенантренизохинолина): морфина гидрохлорид (наркотический анальгетик), кодеин (противокашлевое средство).

Лабораторная работа

1. Качественный анализ лекарственных средств, производных хинолина и изохинолина

А) Хинозол. Методика: 0,5 г препарата растворяют в 5 мл воды. К 3 мл этого раствора прибавляют 1-2 капли раствора железа окисного хлорида. Появляется синевато-зеленое окрашивание.

К 1 мл этого же раствора прибавляют раствор натрия карбоната. Образуется осадок, растворимый в избытке реактива.

К 1 мл этого же раствора прибавляют 0,5 мл разведенной хлороводородной кислоты и 0,5 мл раствора бария хлорида. Образуется белый осадок, не растворимый в разведенных кислотах.

Б) Нитроксолин. Методика: к 0,01 г препарата прибавляют 5 мл разведенной хлористоводородной кислоты, 0,01 г цинковой пыли и нагревают на кипящей водяной бане до растворения, прибавляют 3-5 капель 0,1 моль/л раствора нитрита натрия и взбалтывают. Полученный раствор прибавляют к 3 мл щелочного раствора β-нафтола, образуется оранжево-красный осадок.

0,01 г препарата растворяют в 5 мл 0,1 моль/л хлористоводородной кислоты, прибавляют 1 мл раствора железа (III) хлорида. Появляется черно-зеленое окрашивание.

В) Папаверина гидрохлорид. Методика: к 0,01 г препарата прибавляют 2 капли концентрированной азотной кислоты и 4 капли концентрированной серной кислоты, появляется оранжево-красное окрашивание.

0,01 г препарата растворяют в 1 мл воды, прибавляют 1-2 капли разведенной серной кислоты, 1 каплю 5% раствора калия бихромата, 0,5 мл хлороформа, 1 каплю раствора пероксида водорода. При взбалтывании хлороформный слой окрашивается в фиолетовый цвет.

Внутреннюю поверхность фарфоровой чашки смачивают 0,5 мл формальдегида в концентрированной серной кислоте и присыпают равномерно

0,02 г препарата. Через 1-2 мин появляется грязно-фиолетовое окрашивание, переходящее в красно-фиолетовое.

2. Количественное определение папаверина гидрохлорида и хинозола в субстанциях

А) Папаверина гидрохлорида. Методика: около 0,005 г (т.м.) препарата растворяют в 5 мл воды, прибавляют 2 капли раствора бромфенолового синего и по каплям разведенную уксусную кислоту до перехода фиолетового окрашивания в зеленовато-желтое. Титруют 0,1 моль/л раствором серебра нитрата до фиолетового окрашивания.

1 мл 0,1 моль/л раствора серебра нитрата соответствует 0,0376 г папаверина гидрохлорида.

Б) Хинозол. Методика: около 0,05 г (т.м.) препарата растворяют в 5 мл свежепрокипяченной и охлажденной воды, прибавляют 2 мл хлороформа и титруют при энергичном встряхивании 0,1 моль/л раствором натрия гидроксида до появления розового окрашивания водного слоя (индикатор – фенолфталеин).

3. Определение количественного содержания папаверина гидрохлорида в суппозиториях. Методика: см. [5].

Задачи

1. При испытании доброкачественности препаратов хинина определяют сульфатную золу, которая не должна превышать 0,1%. Укажите последовательность операций при этом определении; промоделируйте расчеты.
2. Угол вращения 3%-го раствора хинина сульфата в 0,1 М растворе хлористоводородной кислоты составляет – 7,2°. Рассчитайте удельное вращение, учитывая, что измерение проводили в трубке длиной 1 дм.
3. На титрование 0,5 мл 50% раствора хинина дигидрохлорида израсходовалось 12,5 мл 0,1 моль/л раствора натрия гидроксида. Сделайте заключение о качестве раствора, если ФС регламентирует содержание препарата в 1 мл от 0,485 до 0,515 г. М.м. хинина дигидрохлорида 397,35.

4. Рассчитайте навеску порошка растертых таблеток дротаверина гидрохлорида по 0,04 г, которую необходимо взять, чтобы на титрование израсходовалось 6 мл 0,02 моль/л раствора натрия гидроксида. Средняя масса таблеток 0,138 г. М.м. дротаверина гидрохлорида 433,85.

5. Какую навеску порошка состава
Анальгина 0,5
Папаверина гидрохлорида 0,02
Кофеин-бензоата натрия 0,05

необходимо взять для анализа, чтобы на титрование папаверина гидрохлорида израсходовалось 0,8 мл 0,02 моль/л раствора натрия гидроксида? М.м. папаверина гидрохлорида 375,86.

ЗАНЯТИЕ 12. АНАЛИЗ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ПРОИЗВОДНЫХ ФЕНОТИАЗИНА, БЕНЗОТИАЗИНА, ИЗОАЛЛОКСАЗИНА

Цель занятия

В результате проведения занятия студент должен овладеть методами анализа препаратов групп фенотиазина и изоаллоксазина, особенностями стандартизации таблеток.

Вопросы для самостоятельной подготовки к занятию

1. Общая структурная формула лекарственных средств, производных фенотиазина (хлорпромазина гидрохлорид (аминазин), прометазина гидрохлорид (дипразин), перфеназин (этаперазин), трифтазин, фторфеназин, перициазин (неулептил), тиоридазин (сонапакс), этацизин, морацизина гидрохлорид (этмозин), хлорацизин). Связь между химической структурой и фармакологическим действием в зависимости от заместителя и характера связи.
2. Условия хранения и работы с препаратами группы фенотиазина.
3. Характеристика кислотно-основных свойств лекарственных веществ группы фенотиазина и значение этих свойств для качественной и количественной оценки препаратов.

4. Способность препаратов группы фенотиазина к окислению. Связь данного свойства препаратов с требованием к их качеству (подлинность, чистота, стабильность).
5. Особенности определения хлорид-иона и ковалентно-связанного хлора в лекарственных веществах, производных фенотиазина.
6. Возможные методы количественного определения лекарственных препаратов группы фенотиазина (объемные, физико-химические, по атому азота).
7. Структурные формулы, латинские и химические названия 10-ацилпроизводных фенотиазина. Химические и физико-химические свойства препаратов (внешний вид, растворимость, поглощение в УФ- и видимой области спектра).
8. Структурные формулы, латинские и химические названия 10-алкилпроизводных фенотиазина. Химические и физико-химические свойства препаратов (внешний вид, растворимость, поглощение в УФ- и видимой области спектра).
9. Специфические реакции определения подлинности препаратов, ацил- и алкил- производных фенотиазина.
10. Структурные формулы и латинские названия лекарственных средств, производных бензотиазина (пироксикам, теноксикам, лорноксикам, мелоксикам (мовалис)). Физические и физико-химические свойства препаратов (внешний вид, растворимость, поглощение в УФ- и видимой области спектра).
11. Физические, физико-химические и химические методы определения подлинности препаратов, производных бензотиазина.
12. Методы количественного определения лекарственных препаратов, производных бензотиазина (титриметрические, физико-химические).
13. Структурная формула, латинское и химическое названия рибофлавина, его физические и физико-химические свойства (внешний вид,

растворимость, оптическая активность, поглощение в УФ- и видимой области спектра). Значение этих свойств в оценке качества препаратов.

14. Кислотно-основные свойства рибофлавина. Уравнения реакций, характеризующие эти свойства.
15. Способность рибофлавина участвовать в обратимых окислительно-восстановительных процессах. Возможность использования окислительно-восстановительных реакций для определения подлинности препарата.
16. Неустойчивость рибофлавина к действию кислот и щелочей. Реакции гидролитического разложения данного препарата.
17. Светочувствительность рибофлавина, продукты его превращения. Значение этого свойства для хранения препарата и оценки его чистоты.
18. Способность рибофлавина к реакциям солеобразования.
19. Реакция исчезновения окраски раствора рибофлавина при добавлении натрия гидросульфита.
20. Уравнения реакций, позволяющие отличить рибофлавина мононуклеотид от рибофлавина.
21. Методы количественного определения рибофлавина и рибофлавина мононуклеотида.
22. Таблетки как лекарственная форма.
23. Требования, предъявляемые к качеству таблеток согласно ГФ.
24. Определение средней массы и оценка качества таблеток по данному показателю.
25. Тест «Распадаемость», его значение, методика.
26. Тест «Растворение», его значение, методика.
27. Методические приемы, используемые при определении подлинности и количественного содержания лекарственных веществ в таблетках.
28. Определение однородности дозирования таблеток.

Информационный блок

Фенотиазин представляет собой гетероциклическую систему, состоящую из шестичленного гетероцикла тиазина, конденсированного с двумя ядрами

бензола. В медицинской практике применяют производные фенотиазина, имеющие заместители во 2-м и 10-м положениях. Производные фенотиазина подразделяются на две группы, в зависимости от характера заместителя в 10-м положении:

1. 10-алкилпроизводные фенотиазина (нейролептические, антипсихотические средства): хлорпромазина гидрохлорид (аминазин), фторфеназин, прометазина гидрохлорид (дипразин), трифтазин, перициазин (неулептил), тиоридазин (сонапакс).
2. 10-ацилпроизводные фенотиазина (антиаритмические средства): этацизин, морацизина гидрохлорид (этмозин), хлорацизин.

Одним из основных химических свойств фенотиазиновых препаратов является способность их подвергаться окислению за счет наличия в тиазиновом цикле электронодонорных гетероатомов азота и серы, при этом образуются продукты различной степени окисленности и различной окраски. Это свойство используют как для целей идентификации, так и для количественного определения, оно же обусловливает определенные требования к хранению препаратов.

Кроме того, необходимо помнить, что алкиламинопроизводные фенотиазина обладают способностью проникать в организм через дыхательные пути, кожу и слизистые оболочки, вызывая при этом зуд, отечность, папулезные высыпания, снижение артериального давления и фармакологические изменения, свойственные препарату. Исходя из указанного, следует соблюдать технику безопасности: при работе с препаратами исключать возможность их вдыхания, попадания на кожу и слизистые, работать в респираторе под тягой и в резиновых перчатках. По окончании работы следует руки вымыть подкисленной водой, чтобы не допустить выделения на коже основания препарата.

Бензотиазин – это гетероциклическая система, состоящая из ядра бензола, конденсированного с шестичленным гетероциклом 2H-1,2-тиазином. Основой

химической структуры лекарственных веществ этой группы является 2Н-1,2-бензотиазин-1,1-диоксид.

В медицинской практике применяют производные бензотиазина (пироксикам, теноксикам, лорноксикам, мелоксикам) как нестероидные противовоспалительные средства.

Изоаллоксазин (флавин) представляет собой дигидроксипроизводное бензоптеридина. Бензоптеридин состоит из трех конденсированных циклов: пиримидина, пиразина и бензола. В медицинской практике применяют рибофлавин и рибофлавин-мононуклеотид, обладающие B_2-витаминной активностью.

За счет системы сопряжения двойных связей в птеридиновом цикле изоаллоксазин имеет ярко-желтую окраску, разбавленные растворы его флуоресцируют, он легко вступает в реакции окисления-восстановления. На этих свойствах основаны реакции идентификации и методы количественного определения препаратов.

Лабораторная работа

1. **Проведение реакций идентификации хлорпромазина гидрохлорида и рибофлавина**

А) Хлорпромазина гидрохлорид. Методика: 0,01 г препарата растворяют в 1 мл воды, прибавляют 2 капли концентрированной азотной кислоты. Раствор окрашивается в красный цвет, появляется белая муть. При прибавлении следующих 2-3 капель реактива раствор становится прозрачным и бесцветным.

Методика: 0,1 г препарата растворяют в 5 мл воды и прибавляют 0,5 мл раствора натрия гидроксида, тотчас же выпадает осадок белого цвета; через 5 минут фильтруют через плотный бумажный фильтр. К фильтрату прибавляют 1 мл разведенной азотной кислоты и 0,5 мл раствора серебра нитрата. Образуется белый творожистый осадок, растворимый в растворе аммиака.

Б) Рибофлавин. Методика: водные растворы 0,001 г препарата в 100 мл воды имеют яркую зеленовато-желтую окраску, флюоресцируют в

ультрафиолетовых лучах интенсивным желто-зеленым цветом. От прибавления кислоты или щелочи флюоресценция исчезает.

Методика: к 0,001 г препарата прибавляют 2 капли концентрированной серной кислоты, образуется карминово-красное окрашивание. При добавлении 1 капли воды окраска переходит в желтую.

2. **Количественное определение хлорпромазина гидрохлорида и рибофлавина в субстанциях.**

А) Хлорпромазина гидрохлорид. Методика: 0,05 г (т.м.) препарата растворяют в смеси 6 мл ацетона и 1 мл ацетата окисной ртути, прибавляют 1 мл насыщенного раствора метилового оранжевого в ацетоне. Титруют 0,1 моль/л раствором хлорной кислоты до розового окрашивания. Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,1 моль/л раствора хлорной кислоты соответствует 0,03553 г аминазина, которого в препарате должно быть не менее 99,0% и не более 101,0%.

Б) Рибофлавин. Методика: около 0,03 г (т.м.) препарата растворяют в мерной колбе вместимостью 500 мл в смеси 1 мл ледяной уксусной кислоты и 250 мл воды при нагревании на водяной бане. Раствор охлаждают и доводят объем раствора водой до метки. 5 мл полученного раствора переносят в мерную колбу вместимостью 50 мл, приливают 2 мл 0,1 моль/л раствора натрия ацетата и доводят объем раствора водой до метки. Оптическую плотность полученного раствора измеряют на спектрофотометре при 267 нм.

Содержание рибофлавина в препарате вычисляют по формуле:

$$X_{(\%)} = \frac{A \cdot 500 \cdot 50}{850 \cdot m \cdot 5}$$, где

850 - удельный показатель поглощения рибофлавина при 267 нм;

A - оптическая плотность испытуемого раствора;

m - точная навеска испытуемого препарата, г;

Содержание рибофлавина в препарате должно быть 98,0-102,0 % в пересчете на сухое вещество.

3. Количественное определение рибофлавина в таблетках

Методика: Точную навеску порошка растертых таблеток около 0,1, (содержащую около 0,012 г рибофлавина), растворяют при нагревании на водяной бане в 70 мл воды, подкисленной 4 каплями ледяной уксусной кислоты в мерной колбе вместимостью 100 мл. После охлаждения объем раствора доводят водой до метки, перемешивают и фильтруют. 5 мл фильтрата переносят в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 1,8 мл 0,1 моль/л раствора ацетата натрия, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают. Измеряют оптическую плотность полученного раствора на спектрофотометре в кювете с толщиной слоя 1 см при длине волны 267 нм.

Содержание рибофлавина в граммах (X) в одной таблетке вычисляют по формуле:

$$X = \frac{A \cdot 5 \cdot б}{850 \cdot a}$$

где A – оптическая плотность испытуемого раствора,

а – навеска, г,

б – средняя масса таблетки, г

850 – удельный показатель поглощения рибофлавина при длине волны 267 нм

Содержание рибофлавина соответственно должно быть 0,0018-0,0022 г, 0,0045-0,0055 г или 0,009-0,011 г.

Задачи

1. В рибофлавине регламентируется содержание сульфатной золы, которая из 0,5 г препарата не должна превышать 0,2%. Укажите последовательность операций при этом определении; промоделируйте расчеты.
2. Рассчитайте содержание рибофлавина в таблетках, если навеску порошка растертых таблеток (0,4200 г) растворили в воде в мерной колбе вместимостью 250 мл, 5 мл полученного раствора перенесли в мерную колбу вместимостью 25 мл и довели объем раствора водой до метки. Величина оптической плотности полученного раствора составила 0,50, удельный показатель поглощения рибофлавина – 850. Средняя масса таблеток 0,305 г.

3. Какое количество титранта (0,1 моль/л раствора хлорной кислоты) израсходуется на титрование 0,25г хлорпромазина гидрохлорида? М.м. хлорпромазина гидрохлорида 355,33.

4. Сделайте заключение о качестве лекарственной формы состава

Кислоты аскорбиновой 0,05
Кислоты никотиновой 0,02
Тиамина-бромида 0,005
Рибофлавина 0,002
Глюкозы 0,3

по количественному содержанию рибофлавина, если 0,35 г порошка растворили в воде в мерной колбе вместимостью 50 мл, 10 мл полученного раствора перенесли в мерную колбу вместимостью 50 мл и довели объем водой до метки. Величина оптической плотности полученного раствора составила 0,64, удельный показатель поглощения рибофлавина – 850.

ЗАНЯТИЕ 13. АНАЛИЗ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ПРОИЗВОДНЫХ ЦИКЛОПЕНТАНПЕРГИДРОФЕНАНТРЕНА

Цель занятия

В результате проведения занятия студент должен уяснить особенности структуры, стереохимии, анализа и медицинского применения лекарственных средств, производных циклопентанпергидрофенантрена (стерана). Закрепить практические навыки идентификации гормональных препаратов по функциональным группам.

Вопросы для самостоятельной подготовки к занятию

1. Понятие гомонов как биологически активных веществ.
2. Особенности химического строения и стереохимии стероидных гормонов.
3. Классификация производных стерана.
4. Связь химической структуры с биологическим действием кортикостероидов.
5. Способ получения гормональных препаратов.

6. Общая характеристика, особенности химической структуры и анализа кортикостероидов (кортизон, преднизолон, метилпреднизолон (метипред) и их фторзамещенные препараты (дексаметазон, триамцинолон, флуоцинолона ацетонид (синалар), беклометазона дипропионат, флуметазон (лоринден), бетаметазон (целестодерм).
7. Особенности хранения препаратов кортикостероидов.
8. Реакция, общая на стероидный цикл.
9. Свойства α-кетольной группы кортикостероидов. Реакции на них основанные.
10. Доказательство наличия ковалентно-связанного фтора в препаратах кортикостероидов.
11. Условия получения гидразонов и фенилгидразонов кортикостероидов. Уравнения химических реакций.
12. Отличия в химическом строении метандиенона и метандриола. Химическая реакция их подтверждающая.
13. Реакция отличия кортизона ацетата от преднизона.
14. Особенности структуры и физико-химических свойств андрогенов, анаболиков, антиандрогенов: тестостерона пропионат, метилтестостерон, метандиенон (метандростенолон), метандриол (метиландростендиол), нандролона деканоат (ретаболил), нандролона фенилпропионат (феноболин), ципротерона ацетат (андрокур).
15. Особенности структуры и физико-химических свойств эстрогенов: этинилэстрадиол, эфиры эстрадиола.
16. Функциональные группы, отличные в андрогенных и эстрогенных гормонах на примерах структурных формул метилтестостерона и этинилэстрадиола. Реакции их подтверждающие.
17. Химические реакции в андрогенных и анаболических препаратах, подтверждающие наличие сложно-эфирной группы.
18. Связь между химическим строением и фармакологическим действием эстрогенов.

19. Физико-химические методы, используемые для количественного определения стероидных гормонов.
20. Оптическая активность производных стерана. Использование этого свойства в анализе лекарственных средств.
21. Область медицинского применения препаратов стероидных гормонов (кортикостероидов, андрогенов, анаболиков, гестагенов, эстрогенов).

Информационный блок

Производные циклопентанпергидрофенантрена (стерана) – стеродные соединения, к которым относятся многие природные биологически активные вещества растительного и животного происхождения: витамины, гормоны, алкалоиды, гликозиды.

В зависимости от характера основного «скелета» стероиды подразделяются на следующие группы:

1. Производные холестана (С 27): холестерин.
2. Производные холана (С 24): холевая и дегидрохолевая кислоты.
3. Производные прегнана (С 21):

Кортикостероиды (кортизон, преднизолон, метилпреднизолон, дексаметазон, триамцинолон и др.);

Глюкокортикостероиды – гормоны, регулирующие преимущественно углеводный и белковый обмены;

Минералкортикостероиды – гормоны, регулирующие минеральный обмен;

Гестагены – гормоны желтого тела (прогестерон, прегнин, норэтистерон (норкулот), инфекундин.

4. Производные андростана (С 19):

o Андрогены – мужские половые гормоны (тестостерона пропионат, метилтестостерон, метандиенон, метандриол);

o Анаболические стероиды – вещества, стероидной структуры не имеющие выраженного андрогенного действия, стимулирующие синтез белка (нандролона деканоат (ретаболил), нандролона фенилпропионат (феноболин).

5. Производные эстрана (С 18): эстрогены – женские половые гормоны

или фолликулярные гормоны (этинилэстрадиол, эстрадиола дипропионат, эстрадиола бензоат, эстрадиола валерат).

Для проявления специфического биологического действия препаратов необходимо наличие углеродного скелета прегнана. В положении 4 кольца кортикостероидов должна быть кратная связь, введение в кольцо А дополнительной кратной связи при C_1 способствует повышению активности и снижению токсичности; при C_{17} должна находиться α-кетольная группа, при C_3 и C_{20} – кислородсодержащие группы; введение в молекулу галогена приводит к усилению специфической активности и токсичности.

Для стероидных препаратов общегрупповой является реакция с концентрированной серной кислотой, продукты которой имеют различную окраску. Кроме того, проводят реакции на функциональные группы. В анализе стероидных препаратов широко используют физико-химические методы анализа: УФ-, ИК-спектроскопию, поляриметрию, ТСХ.

Лабораторная работа

1. Качественный анализ препаратов стероидных гормонов

А) Кортизона ацетат, преднизолон, преднизон, метилтестостерон, метандростенолон. Методика: 2 мг препарата растворяют в 2 мл концентрированной серной кислоты. Наблюдают образовавшуюся окраску, а через 20 мин – флюоресценцию в ультрафиолетовом свете. Флюоресценцию раствора метилтестостерона в концентроированной серной кислоте наблюдают после прибавления 3 мл воды и встряхивания.

Б) Кортизона ацетат. Методика: 0,01 г препарата растворяют в 2-3 мл этанола, прибавляют 1 мл щелочного раствора гидроксиламина, встряхивают в течение 3 мин. Затем добавляют 2 мл разведенной хлористоводородной кислоты, 0,5 мл 10% раствора хлорида железа (III) в 0,1 моль/л растворе хлористоводородной кислоты. Появляется темно-вишневое окрашивание.

В) Метандростенолон. Методика: 0,01 г препарата растворяют в 2-3 мл этанола, прибавляют 1 мл раствора 2,4-динитрофенилгидразина. При потирании палочкой стенки пробирки образуется оранжево-красный осадок.

Г) Преднизолон, преднизон. Методика: 0,001 г препарата растворяют в 2 мл этанола, прибавляют 5 мл раствора сульфата фенилгидразина и нагревают на водяной бане. Через 5 мин появляется желтое окрашивание.

Задачи

1. Сделайте заключение о качестве таблеток кортизона ацетата 0,025 г, если навеску порошка растертых таблеток (0,1100 г) растворили в спирте в мерной колбе вместимостью 100 мл, 5 мл полученного раствора перенесли в мерную колбу вместимостью 100 мл и довели объем раствора спиртом до метки. Величина оптической плотности полученного раствора при длине волны 238 нм составила 0,480, удельный показатель поглощения – 390. Средняя масса таблеток 0,110г. Согласно ФС в одной таблетке должно быть от 0,022 до 0,028 г кортизона ацетата.
2. 0,0490 г гидрокортизона ацетата растворили в этаноле в мерной колбе вместимостью 100 мл и довели объем растворителем до метки, 2 мл полученного раствора перенесли в мерную колбу вместимостью 100 мл и довели объем раствора этанолом до метки. Величина оптической плотности полученного раствора при длине волны 240 нм составила 0,40. Сделайте заключение о качестве гидрокортизона ацетата, если, согласно ФС, удельный показатель поглощения должен быть от 380 до 410.
3. Обоснуйте следующие методики фармакопейного анализа препаратов:
   3.1. Реакций подлинности этинилэстрадиола и определения в нем примеси эстрона:

Подлинность. Методика: 2 мг препарата растворяют в 2 мл концентрированной серной кислоты; раствор окрашивается в оранжево-красный цвет и в отраженном свете имеет желтовато-зеленую флюоресценцию. К 1 мл полученного раствора прибавляют 1 каплю раствора железоаммониевых квасцов и 2 мл воды; раствор темнеет и образуется красновато-коричневый осадок.

Примесь эстрона. Методика: 5 мг препарата растворяют в 0,1 мл 95% этанола, прибавляют 0,4 мл 1% этанольного раствора динитробензола, 0,5 мл 2

моль/л раствора калия гидроксида и оставляют в темном месте на 1 час. Затем прибавляют 10 мл 95% этанола; окраска испытуемого раствора не должна быть интенсивнее окраски контрольного опыта.

3.2. Реакций подлинности кортизона ацетата:

Методика: 1 мг препарата растворяют в 1 мл метилового спирта, прибавляют 5 мл раствора фенилгидразина сульфата и нагревают на водяной бане; через 5 минут появляется желтое окрашивание.

Методика: 0,01 г препарата растворяют в 1 мл метилового спирта, прибавляют 1 мл реактива Фелинга и нагревают на водяной бане; образуется красно-оранжевый осадок.

Методика: 1 мг препарата растворяют в 2 мл концентрированной серной кислоты; постепенно появляется желтое окрашивание (отличие от преднизолона).

Методика: 0,01 г препарата растворяют в 2 мл метилового спирта, прибавляют 2 мл щелочного раствора гидроксиламина. Через 5 минут прибавляют 2 мл разведенной хлористоводородной кислоты и 0,5 мл 10% раствора железа (III) хлорида; появляется темно-вишневое окрашивание.

3.3. Реакций подлинности преднизолона:

Первые две реакции аналогичны реакциям определения подлинности кортизона ацетата.

Методика: 1 мг препарата растворяют в 2 мл концентрированной серной кислоты; постепенно появляется зеленовато-желтое окрашивание (отличие от кортизона ацетата).

ОТВЕТЫ НА ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

Занятие № 6

1. – 1)
2. – 2), 5)
3. – 1), 4), 5)
4. – 3)
5. – 3)
6. – 2), 3), 4), 5)
7. – 2)
8. – 1), 3), 4)
9. – 1 – 1), 5)
– 2 – 3)
– 3 – 2), 4)
10. – 1), 2)
11. – 3), 5)
12. – 4), 5)
13. – 1)
14. – 1), 2), 3)
15. – 2), 3), 4)
16. – 3)
17. – 1), 2), 3)
18. – 1), 2), 3), 4)
19. – 2)
20. – 1), 4), 5)
21. – 2)
22. – 6), 7)
23. – 1), 3)
24. – 2), 3), 4), 5)

Занятие № 9

1. – 2)
2. – 1)
3. – 3)
4. – 3)
5. – 4)
6. – 1)
7. – 4)
8. – 2), 5)
9. – 1)б; - 2)а; - 3)в; - 4) а
10. – 1), 3), 4)
11. – 3)
12. – 2), 3), 4)
13. – 3), 4)
14. – 1)
15. – 1)
16. – 3), 4), 5)
17. – 4)
18. – 1), 5)
19. – 2)
20. – 2)
21. – 2), 3)
22. – 2)
23. – 1), 2), 4)
24. – 3)
25. – 2)
26. – 3)
27. – 4)
28. – 3), 4)
29. – 1), 2), 4)
30. – 4)
31. – 1)
32. – 2), 3)
33. – 1), 2), 3)
34. – 3)
35. – 1)
36. – 2)
37. – 4)
38. – 1), 3), 5)
39. – 2)
40. – 4)
41. – 4)
42. – 3)
43. – 2)
44. – 3)
45. – 3)
46. – 4)
47. – 1), 3)

Занятие № 10

1. – 3), 4)
2. – 3)
3. – 2)
4. – 2)
5. – 2)
6. – 3)
7. – 4)
8. – 1), 3)
9. – 2)
10. – 1)
11.– 4)
12. – 3)
13. – 3)
14. – 4)
15. – 3)
16.– 2)
17. – 2)
18. – 4)
19. – 3)
20. – 1)
21. – 4)
22. – 2)
23. – 2)
24. – 2)
25. – 3)
26. – 2)
27. – 2)
28. – 4)
29. – 2)
30. – 3)
31.– 3)
32. – 4)
33. – 2)
34. – 4)
35. – 1)
36. – 5)
37. – 2)
38. – 4)
39. – 2)
40. – 2)
41. – 2)
42. – 3)

ОТВЕТЫ К ЗАДАЧАМ

Занятие № 2

1) 11888, 600; 2) 1 мл; 3) 3 мл; 4) 100,3%; 5) 0,020; 8) 2 мл; 9) 99,7%

Занятие № 3

1) 0,497; 2) 12,8 мл; 3) 0,4490; 4) 0,024

Занятие № 4

1) 24,9%; 2) 10,2 мл; 3) 101,8 %; 4) 0,2672

Занятие № 5

1) 41,6 мл; 2) 0,1807; 3) 81,7%; 4) 76%; 5)2,1%

Занятие № 6

1) 6,7 мл; 2) 93%; 3) 84,5%

Занятие № 8

1)99,0 %; 3) 100,5%; 4) 0,8 мл; 5) 9,2 мл; 6) 4,2 мл

Занятие № 9

1)5,1 мл; 2) 101,0%; 3) 0,1787; 4) 8,4 мл; 5) 0,1084; 6) 0,29%

Занятие № 10

1) 0,3096; 2) 2,1 мл; 4) 16,5 мл; 6) 94,7 %; 7) 0,020; 8) 0,0058

Занятие № 11

2)- 240º; 3) 0,497; 4) 0,1796; 5) 0,1714

Занятие № 12

2) 0,0053; 3) 7 мл; 4) 0,002

Занятие № 13

1) 0,0246; 2) 408

СПИСОК РЕКОМЕНДУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

I. Основная литература

1. Беликов В.Г. Фармацевтическая химия: учебное пособие. – М.: Высшая школа, 2007. – 768 с.
2. Краснов Е.А., Великанова В.И. Фармацевтическая химия в вопросах и ответах: учебное пособие. – Томск: СибГМУ, 2009. – 338 с.
3. Фармацевтическая химия: учебное пособие / под ред. А.П. Арзамасцева. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004. – 640 с.

II. Дополнительная литература

1. Блинникова А.А. Спектрофотометрия и фотоэлектроколориметрия в анализе лекарственных средств: учебное пособие / под ред. проф. Е.А. Краснова. – Томск: изд. ТПУ, 2001. – 92 с.
2. Дудко В.В., Тихонова Л.А. Анализ лекарственных веществ по функциональным группам. – Томск, 2001. – 160 с.
3. Ермилова Е.В., Дудко В.В., Кадырова Т.В. Анализ сложных лекарственных форм аптечного производства. – Томск, 2006. – 169 с.
4. Ермилова Е.В., Дудко В.В., Кадырова Т.В. Анализ сложных лекарственных форм. Ч.2. Лекарственные формы заводского производства. – Томск, 2007. – 188 с.
5. Краснов Е.А., Блинникова А.А. Номенклатура органических лекарственных веществ. – Томск: СибГМУ, 2008. – 124 с.

Учебное пособие

Авторы:

Е.Ю. Авдеева, Е.В. Ермилова, Т.В. Кадырова, В.В. Дудко

РУКОВОДСТВО К ПРАКТИЧЕСКИМ ЗАНЯТИЯМ ПО ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ХИМИИ

(для студентов IV курса фармацевтического факультета)

Под редакцией проф. Е.А. Краснова

Учебное пособие

Редактор Харитонова Е.М.
Редакционно-издательский отдел СибГМУ
634050, г. Томск, пр. Ленина, 107
тел. 8(382-2) 51-41-53
факс. 8(382-2) 51-53-15
E-mail: bulletin@bulletin.tomsk.ru

Подписано в печать
Формат 60x84 1/16. Бумага офсетная.
Печать ризограф. Гарнитура «Times». Печ. лист. 6,5
Тираж 150 экз. Заказ №

Отпечатано в лаборатории оперативной полиграфии СибГМУ
634050, Томск, ул. Московский тракт, 2