

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Красноярский государственный медицинский
университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Базовая кафедра контроля качества лекарственных средств и
медицинских изделий с курсом ПО

Фармацевтическая химия. Ординатура

Сборник методических указаний для обучающихся к аудиторным
практическим занятиям по специальности ординатуры

33.08.03 - Фармацевтическая химия и фармакогнозия

Красноярск
2018

Фармацевтическая химия. Ординатура: сб. метод.указаний для обучающихся к практ. занятиям по специальности ординатуры 33.08.03 - Фармацевтическая химия и фармакогнозия / сост. Т.А. Баранкина, А.В. Озерская – Красноярск : тип. КрасГМУ, 2018. – 181 с.

Составители:к.фарм.н., Т.А. Баранкина, ст.преп. А.В. Озерская

Сборник методических указаний к практическим занятиям предназначен для аудиторной работы обучающихся. Составлен в соответствии с ФГОС ВО №1144 от 27 августа 2018 подготовки кадров высшей квалификации в ординатуре по специальности 33.08.03 - Фармацевтическая химия и фармакогнозия, рабочей программой специальности (2018г.) и СТО 7.5.10-16. Выпуск 1.

Рекомендован к изданию по решению ЦКМС (Протокол № 6 от «25» июня 2018).

ФГБОУ ВО КрасГМУ
им. проф. В.Ф.ВойноЯсенецкого
Минздрава России 2018

Занятие №1

1. ИндексОД.О.01.1.1.1.**Тема:** Структура и особенности нормативной документации в странах Европы, СНГ и Азии (семинар в интерактивной форме).

2. Форма организации учебного процесса: практическое занятие.

3. Значение темы: Фармацевтическая химия занимает центральное место среди других специальных фармацевтических дисциплин – фармакогнозии, фармацевтической технологии, фармакологии, организации и экономики фармации, токсикологической химии и является своеобразным связующим звеном между ними. Задачи, стоящие перед фармацевтической химией, решаются с помощью классических химических, физических и физико-химических методов, которые используются как для синтеза, так и для анализа лекарственных веществ. Разработка нормативно-правовых документов, регламентирующих качество фармацевтической продукции, а также неукоснительное соблюдение и контроль за соответствием качества продукции данным документам является важнейшей задачей фармацевтического анализа и его составной части – фармакопейного анализа. Материал данной темы будет использоваться при изучении других тем фармацевтической химии.

Цели обучения:

- общая (обучающийся должен обладать УК-1,УК-3, ПК-1, ПК-2)
- учебная: знать основные методы качественного и количественного определения лекарственных средств устройство и принципы работы современного лабораторного оборудования, уметь: анализировать по методикам количественного определения, предусмотренным соответствующими нормативными документами, лекарственные средства, владеть: техникой использования физико-химических, титриметрических, гравиметрических и хроматографических методов анализа лекарственных средств.

5. План изучения темы:

5.1. Контроль исходного уровня знаний

1. Объектами фармацевтического анализа являются:

- 1) продукты питания;
- 2) индивидуальные лекарственные вещества;
- 3) лекарственные формы;
- 4) смеси;

ПК-1.

2. Требования, предъявляемые к фармацевтическому анализу:

- 1) чувствительность;
- 2) специфичность;
- 3) экономичность;
- 4) все вышеперечисленные требования

ПК-2.

3. Анализ лекарственных форм индивидуального изготовления является:

- 1) составной частью фармакопейного анализа;
- 2) составной частью фармацевтического анализа;
- 3) особый специфический анализ.
- 4) особый фармакогнозтический анализ

ПК-2.

4. Физические свойства в фармакопейном анализе для установления подлинности и чистоты:

- 1) используются;
- 2) не используются;
- 3) используются только в редких случаях;
- 4) используются только для неорганических веществ.

ПК-1.

5. Требования к качеству лекарственных средств закладываются на этапе:

- 1) доклинических испытаний;
- 2) клинических испытаний;
- 3) на стадии утверждения Фармакологическим комитетом
- 4) разработки

ПК-2.

5.2. Основные понятия и положения темы

Качество ЛС находится в зависимости от уровня требований, заложенных в соответствующие ФС (ФСП), и от точности, чувствительности и специфичности используемых методов анализа. Вновь утверждаемая в последние годы нормативная документация (НД) содержит требования более широкого круга испытаний ЛС, что имеет большое значение для их стандартизации и соответственно улучшения качества в процессе изготовления. Дальнейшее совершенствование стандартизации требует планомерного и систематического изучения всего комплекса информации о физических и химических свойствах ЛВ и их изменениях на всех этапах разработки, получения, хранения и применения. Указанная информация нужна для разработки и отбора необходимых способов испытаний и контроля различных параметров, характеризующих качество лекарственных веществ (ЛВ). Особенно важна оценка ЛВ, имеющих сложную химическую структуру, так как их фармакологическая активность зависит от наличия в молекуле различных функциональных групп. Количественная оценка по одному из свойств или элементов химической структуры может дать неверное заключение о качестве. Кроме того, эти вещества имеют тенденцию к образованию различных продуктов разложения при хранении, в том числе изомеров, полиморфных форм и др., причем появляющиеся продукты деструкции нередко токсичны для организма человека. Нежелательные побочные явления могут вызвать и так называемые «неактивные ингредиенты» (наполнители, вспомогательные вещества). Поэтому наряду с

определением количественного содержания необходим тщательный контроль чистоты ЛВ.

Перспективы развития стандартизации ЛС тесно связаны с их специфическими особенностями. Происходит непрерывное изменение номенклатуры как за счет ее расширения в результате синтеза новых эффективных ЛВ в известных фармакологических группах, так и за счет расширения области применения известных ЛП по новым терапевтическим показателям. Вот почему так необходимо создание новых и совершенствование существующих Государственных стандартов на составление НД для ЛС.

Объективная оценка качества ЛС зависит не только от достоинств самих методов анализа. Необходимо также, чтобы применение этих методов в различных лабораториях позволяло получать идентичные результаты. Иначе говоря, необходима стандартизация способов оценки качества ЛС, т.е. их валидация. Точное соблюдение приведенных в ФС (ФСП) одних и тех же условий при осуществлении контроля качества ЛС достигается стандартизацией способов приготовления растворов реактивов, используемых в анализе, достаточной степенью чистоты растворителей, соблюдением температурного режима, необходимого значения рН среды и других условий.

Очень важны стандартизация приборов, используемых в фармацевтическом анализе, строгое соблюдение идентичных условий при измерениях и расчетах физических и физико-химических констант, построении калибровочных графиков и т.д.

Стандартизация должна рассматриваться в динамике, т.е. как осуществление систематического повышения требований к качеству ЛС, совершенствование существующих и разработка новых методов анализа для включения их в ФС (ФСП), а затем в ГФ.

5.3. Самостоятельная работа по теме:

1. Систематически через 5-8 лет крупные государства выпускают национальные фармакопей. Кроме этого, несколько развитых государств могут выпускать и выпускают региональные фармакопей, например, страны Европы. Почему это делается?

ПК-2.

2. Существуют ли страны, не имеющие своих национальных фармакопей. Каким образом они выходят из этой критической ситуации?

ПК-2.

3. Фармацевтический анализ включает несколько составных частей (или видов анализа): фармакопейный анализ, постадийный контроль производства ЛС экспресс-анализ в условиях аптеки, биофармацевтический анализ и анализ лекарственных форм индивидуального изготовления. Какой из видов фармацевтического анализа дает наибольшую информацию об эффективности лекарства?

ПК-2.

5. Какими критериями руководствуются при выборе реакций для определения различных примесей?

К-3, ПК-1.

5.4. Итоговый контроль знаний

1. Каким способом можно определить компоненты лекарственной формы, которых включает два вещества, причем в максимуме поглощения одного из них имеет некоторое светопоглощение и второе вещество, а в максимуме поглощения второго вещества первое оптически прозрачно?

ПК-1, ПК-2

2. Структура статей на ЛС.

ПК-1, ПК-2

3. Унификация требований к анализу ЛС (общие ФС).

ПК-1, ПК-2

4. Международная фармакопея (назначение, особенности, издающая организация).

ПК-1, ПК-2

6. Домашнее задание по теме занятия

1. Укажите основные пути получения лекарственных средств и перечислите источники появления примесей.

2. Приведите классификацию примесей.

3. Укажите, какие примеси могут встречаться в большинстве лекарственных средств и источники их появления?

4. Укажите внешние факторы, неблагоприятно влияющие на лекарственные средства при их хранении.

5. Приведите примеры типов химических реакций, внешних факторов, которые могут вызывать изменения внешнего вида лекарственных средств, их химического состава при несоблюдении правил хранения.

6. Каким образом внешний вид характеризует качество лекарственных веществ? Какие критерии при этом используются? Охарактеризуйте их субъективность или объективность.

7. Почему в ГФ XI введена общая фармакопейная статья «Определение степени белизны порошкообразных лекарственных средств»? Каково её назначение?

8. Какие физические и физико-химические константы могут измениться при появлении примесей в лекарственных средствах?

7. Рекомендации по выполнению НИР

1. Стандартизация лекарственных средств в РФ.

2. Методы стандартизации субстанций, применяемые в различных фармакопеях.

3. Структура Международной фармакопеи. Цель ее создания.

8.Рекомендованная литература по теме занятия:**Обязательная литература**

п/п	Наименование, вид издания	Автор (-ы), составитель (-и), редактор (-ы)	Место издания, издательство, год
	2	3	4
	Фармацевтическая химия : учеб. Пособие для вузов	ред. А. П. Арзамасцев.	М. : ГЭОТАР-Медиа, 2008
	Фармацевтическая химия : учеб. Пособие для вузов	ред. В. Г. Беликов.	М. : Медпресс-информ, 2009

Дополнительная литература

п/п	Наименование, вид издания	Автор (-ы), составитель (-и), редактор (-ы)	Место издания, издательство, год
	2	3	4
	Стандартизация лекарственных средств : учеб.пособие	Е. А. Краснов, Т. В. Кадырова	Томск : СибГМУ, 2008
	Фармацевтическая химия [Электронный ресурс] : сб. тестовых заданий с эталонами ответов для студентов очной и заочной формы обучения, обучающихся по специальности 060108 – Фармация. - Режим доступа: http://krasgmu.vmede.ru/index.php?page[common]=elib&cat=&res_id=1985	сост. Н. В. Кувачева, Е. С. Гагарина, А. В. Озерская	Красноярск : КрасГМУ, 2011
	Фармацевтическая химия : рук.к практ. занятиям для студентов по спец. 060108 - Фармация	Е. С. Гагарина, А. В. Озерская, Н. В. Кувачева [и др.]	Красноярск : тип. КрасГМУ, 2009
	Фармацевтическая химия. Курс лекций : учеб.пособие. Кн.1. 3 курс	В. В. Чупак-Белоусов	М. : Бином, 2012.

	Фармацевтическая химия. Курс лекций : учеб.пособие. Кн.2. 4 курс	В. В. Чупак-Белоусов	М. : Бином, 2012.
	Фармацевтический анализ неорганических препаратов : учеб.пособие к практическим занятиям для студентов, обучающихся по спец. 060108 - Фармация	Е. С. Гагарина, А. В. Озерская, Н. В. Кувачева	Красноярск : КрасГМУ, 2010

Электронные ресурсы:

1. ЭБС КрасГМУ "Colibris";
2. ЭБС Консультант студента;
3. ЭБС Университетская библиотека OnLine;
- 4.ЭНБ eLibrary

Занятие № 2

1. Индекс ОД.О.01.2.1.1. Тема занятия: Химические методы анализа лекарственных средств. Реактивы. Титрованные растворы.

2. Форма организации учебного процесса: практическое занятие.

3. Значение темы: Для провизора умение анализировать лекарственные вещества, а так же подбирать химические методы для анализа лекарственных средств является важной задачей.

4. Цели обучения:

- общая (обучающийся должен обладать УК-1, УК-3, ПК-1, ПК-2, ПК-4)
- учебная: знать основные методы качественного и количественного определения лекарственных средств устройство и принципы работы современного лабораторного оборудования, уметь: анализировать по методикам количественного определения, предусмотренным соответствующими нормативными документами, лекарственные средства, владеть: техникой использования физико-химических, титриметрических, гравиметрических и хроматографических методов анализа лекарственных средств.

5. План изучения темы:

5.1. Контроль исходного уровня знаний

1. Эталонные растворы на хлориды готовят из:

- 1) KCl
 - 2) NaCl
 - 3) CaCl₂
 - 4) CoCl₂
- ПК-2

2. Эталонные растворы на тяжелые металлы готовят из:

- 1) Олова ацетата;
 - 2) Ртуты ацетата;
 - 3) Аммония ацетата;
 - 4) Свинца ацетата.
- ПК-1

3. Основным реактивом для открытия примесей хлоридов является:

- 1) H_g(NO₃)₂
 - 2) HNO₃
 - 3) AgNO₃
 - 4) HCl
- ПК-4

4. Основным реактивом для открытия примесей солей железа является:

- 1) Железоаммониевые квасцы
 - 2) Калия ферроцианид
 - 3) Кислота сульфосалициловая
 - 4) Кислота хлористоводородная
- ПК-2

5. В чем заключается особенность определения примесей тяжелых металлов?

1)Сравнивают с эталоном, состоящим из 1 мл эталонного раствора Б, 9мл воды и такого же количества реактивов, какое прибавлено к испытуемому раствору

2)Сравнивают с эталоном, состоящим из 2 мл эталонного раствора Б, 15мл воды и такого же количества реактивов, какое прибавлено к испытуемому раствору

3)Сравнивают с эталоном, состоящим из 5 мл эталонного раствора Б, 10мл воды и такого же количества реактивов, какое прибавлено к испытуемому раствору

4)Сравнивают с эталоном, состоящим из 10 мл эталонного раствора Б и такого же количества реактивов, какое прибавлено к испытуемому раствору.

ПК-1

6. Государственная регламентация производства лекарственных препаратов и контроля их качества производится по направлениям

1) установления права на фармацевтическую деятельность

2) нормирование состава прописей лекарственных препаратов

3) установление норм качества лекарственных и вспомогательных веществ

4) нормирование условий изготовления и технологического процесса

5) всем вышеперечисленным

ПК-1

7. Утверждение, что gmp - это единая система требований по организации производства и контролю качества от начала переработки сырья до получения готового лекарственного препарата

1) верно

2) ошибочно

3) требует уточнения

4) нет такой системы

ПК-2

8. Правила gmp не регламентируют

1) фармацевтическую технологию

2) требования к биологической доступности препарата

3) требования к зданиям и помещениям фармпроизводства

4) требования к персоналу

ПК-1

9. Подтверждение обоснованности выбора метода для определения показателей качества фармацевтической продукции это

- 1) валидация
 - 2) экстраполяция
 - 3) интерполяция
 - 4) нормирование
- ПК-2

10. Близость результатов испытаний, полученных данным методом, к истинному значению

- 1) специфичность
 - 2) воспроизводимость
 - 3) предел обнаружения
 - 4) правильность
- ПК-1

5.2. Основные понятия и положения темы

Титрованными растворами называются растворы точно известной концентрации, предназначенные для целей объемного анализа.

Концентрация титрованного раствора (титранта) обычно выражается его молярностью, титром или титром по определенному веществу (титриметрическим фактором пересчета).

Молярность – это выраженное в молях количество растворенного вещества, содержащееся в одном литре раствора. Молярность вычисляется как отношение количества растворенного вещества к объему раствора (размерность – моль/л).

Титр – это выраженная в граммах масса растворенного вещества, содержащаяся в одном миллилитре раствора. Титр вычисляют как отношение массы растворенного вещества к объему раствора (размерность – г/мл).

Титр титранта по определяемому веществу – это выраженная в граммах масса определяемого вещества, эквивалентная одному миллилитру данного титранта. Титр по определяемому веществу вычисляют, исходя из молярности или титра титранта с учетом стехиометрических коэффициентов уравнения химической реакции, протекающей при титровании, и молярных масс, реагирующих веществ (размерность – г/мл).

Примечание. Моль представляет собой количество вещества, содержащее столько специфицированных структурных единиц, сколько атомов содержится в 0,012 кг (12 г) изотопа углерода – ^{12}C . т.е. один моль содержит $6,022 \cdot 10^{23}$ (число Авогадро) специфицированных структурных единиц вещества. В качестве специфицированных структурных единиц могут быть выбраны элементарные частицы, а также ионы, атомы, молекулы или их доли. В аналитической химии величину этих долей выбирают так, чтобы каждая из них была ответственна за передачу электрона или перенос одной единицы заряда соответственно при протекании окислительно-восстановительных или объемных реакций, лежащих в основе данного

аналитического метода. Для обозначения такой доли иона, атома или молекулы принят термин «условная частица» (УЧ).

В качестве единицы измерения массы специфицированных структурных единиц и в том числе условных частиц используют атомную единицу массы (углеродную единицу) $6,022 \cdot 10^{23}$ атомных единиц массы составляют один грамм, следовательно, масса одного моля вещества, выраженная в граммах, численно равна массе выбранной специфицированной структурной единицы, выраженной в атомных единицах массы (углеродных единицах).

Для приготовления титрованных растворов применяют **химически чистые вещества**. Навеску такого вещества растворяют в определенном объеме свежeproкипяченной и охлажденной очищенной воды или другого растворителя и тщательно перемешивают.

Титрованные растворы можно готовить, пользуясь соответствующими **фиксанами**.

Если вещество нельзя получить в достаточно чистом виде или его концентрация изменяется при хранении раствора, то готовят раствор приблизительной концентрации, несколько большей, чем необходимо по расчету.

Титр полученного раствора устанавливают по стандартному титрованному раствору (фиксаналу) или по точной навеске другого химически чистого вещества, устойчивого при хранении.

При установке титра титруемый раствор берут пипеткой и обязательно проводят контрольный опыт.

Концентрацию раствора вычисляют одним из указанных ниже способов.

Первый способ – по навеске химически чистого вещества. Молярность (М, моль/л) вычисляют по следующей формуле:

$$M = \frac{a * 1000}{\Xi * V},$$

где a навеска химически чистого вещества в граммах; Ξ – молярная масса условных частиц химически чистого вещества в граммах на моль; V – объем раствора, пошедшего на титрование навески, в миллилитрах; 1000 – количество миллилитров в 1 л раствора.

Второй способ – по титрованному раствору известной концентрации.

Молярность (М, моль/л) вычисляют по следующей формуле:

$$M = \frac{M_0 * V_0}{V}, \text{ где}$$

где M_0 – молярность раствора вещества, по которому устанавливается титр, моль/л; V_0 – объем раствора, по которому устанавливается титр, в миллилитрах; V – объем раствора, молярность которого устанавливают, в миллилитрах.

Для приготовленных титрованных растворов вычисляют поправочный коэффициент к молярности (К), представляющий собой отношение реально полученной концентрации титрованного раствора к теоретически заданной.

$$K = \frac{M_{\text{реально полученное}}}{M_{\text{теоретическое}}}$$

Коэффициент К должен находиться в пределах от 0,98 до 1,02. При отклонении величины К от указанных пределов растворы необходимо соответственно укрепить или разбавить, на основании следующих расчетов.

В случае **разбавления** раствора из величины К вычитают единицу и полученную разность умножают на 1000. Результат умножения соответствует количеству воды в мл, которое следует прибавить к каждому литру разбавляемого раствора.

$$V(\text{мл}) = (K-1)1000$$

В случае **укрепления** из единицы вычитают К и разность умножают на количество г исходного вещества, взятого для приготовления 1 л раствора.

$$a(\text{г}) = (1-K)a$$

Полученное количество добавляют на каждый литр укрепляемого раствора. После этого раствор тщательно перемешивают. При определении поправочного коэффициента к титру производят не менее трех титрований.

Если результаты титрования отличаются друг от друга не более чем на 0.05 мл, берут среднее арифметическое из полученных данных. Если же расхождения между отдельными титрованиями превышают указанную величину, титрование необходимо повторить до получения требуемого результата. Чтобы ошибка при титровании не превышала $\pm 0,1\%$, на титрование нужно расходовать не менее 20-30 мл раствора.

Отсчет производят по нижнему мениску; если жидкость окрашена (например, раствор йода, раствор калия перманганата), отсчет производят по верхнему мениску.

В описании каждого титрованного раствора указывается теоретическое содержание химически чистого вещества в 1 мл раствора.

Титрованные растворы хранят при комнатной температуре, защищая их при необходимости от воздействия углекислоты и влаги воздуха и от прямых солнечных лучей.

При определении поправочного коэффициента необходимо пользоваться мерными колбами и пипетками, предварительно проверенными на правильность их калибровки.

В описании каждого титрованного раствора указывается теоретическое содержание химически чистого вещества в 1 мл раствора.

Титрованные растворы хранят при комнатной температуре, защищая их при необходимости от воздействия углекислоты и влаги воздуха и от прямых солнечных лучей.

5.3. Самостоятельная работа по теме

Ситуационные задачи

1. Укажите, как готовятся эталонные растворы для определения примесей хлоридов, сульфатов и т.д. и сделайте вывод об общем принципе приготовления эталонных растворов для определения примеси. УК-1, УК-3, ПК-1, ПК-2, ПК-4

2. Напишите уравнения реакций и укажите условия определения примесей хлоридов, сульфатов и т.д. в случае допустимой и недопустимой примеси и сделайте вывод об общем принципе определения допустимых и недопустимых примесей. УК-1, УК-3, ПК-1, ПК-2, ПК-4

3. Какими критериями руководствуются при выборе реакций для определения различных примесей? УК-1, УК-3, ПК-1, ПК-2, ПК-4
УК-1, УК-3, ПК-1, ПК-2, ПК-4.

4. В каких случаях применяют I и II методы испытания на мышьяк? УК-1, УК-3, ПК-1, ПК-2, ПК-4

5. Изобразите прибор при испытании на мышьяк по методу I. УК-1, УК-3, ПК-1, ПК-2, ПК-4

6. Какова роль раствора олова дихлорида; гранулированного цинка; ваты, пропитанной раствором свинца ацетата; полоски бумаги, пропитанной раствором ртути (II) хлорида?

5.4. Итоговый контроль знаний

1. Укажите основные пути получения лекарственных средств и перечислите источники появления примесей. УК-1, УК-3, ПК-1, ПК-2, ПК-4

2. Приведите классификацию примесей. УК-1, УК-3, ПК-1, ПК-2, ПК-4

3. Укажите, какие примеси могут встречаться в большинстве лекарственных средств и источники их появления? УК-1, УК-3, ПК-1, ПК-2, ПК-4

4. Укажите внешние факторы, неблагоприятно влияющие на лекарственные средства при их хранении. УК-1, УК-3, ПК-1, ПК-2, ПК-4

5. Приведите примеры типов химических реакций, внешних факторов, которые могут вызывать изменения внешнего вида лекарственных средств, их химического состава при несоблюдении правил хранения. УК-1, УК-3, ПК-1, ПК-2, ПК-4

6. Каким образом внешний вид характеризует качество лекарственных веществ? Какие критерии при этом используются? Охарактеризуйте их субъективность или объективность. УК-1, УК-3, ПК-1, ПК-2, ПК-4

7. Почему в ГФ XI введена общая фармакопейная статья «Определение степени белизны порошкообразных лекарственных средств?» Каково её назначение? УК-1, УК-3, ПК-1, ПК-2, ПК-4

8. Какие физические и физико-химические константы могут измениться при появлении примесей в лекарственных средствах? УК-1, УК-3, ПК-1, ПК-2, ПК-4

6. Домашнее задание по теме занятия

1. Почему при определении качества лекарственных средств используется принцип сравнения растворов лекарственных веществ с эталонами цветности и мутности?

2. Какие факторы оказывают влияние на внешний вид, окраску (появление оттенка) лекарственных веществ и их растворов?

3. Какая жидкость или раствор считаются бесцветными и прозрачными?

4. Как проводят сравнение при определении окраски и мутности исследуемых растворов?

5. Какие вещества и почему используются для приготовления исходных растворов при определении окраски жидкостей?

7. Рекомендации по выполнению НИР

1. Предложить студентам, подготовить обучающие программы по изучаемой теме.

8. Рекомендованная литература по теме занятия:

Основная

п/п	Наименование, вид издания	Автор (-ы), составитель (-и), редактор (-ы)	Место издания, издательство, год
	2	3	4
	Фармацевтическая химия : учеб.пособие для вузов	ред. А. П. Арзамасцев.	М. :ГЭОТАР-Медиа, 2008
	Фармацевтическая химия : учеб.пособие для вузов	ред. В. Г. Беликов.	М. : Медпресс-информ, 2009

Дополнительная

п/п	Наименование, вид издания	Автор (-ы), составитель (-и), редактор (-ы)	Место издания, издательство, год
	2	3	4
	Стандартизация лекарственных средств : учеб.пособие	Е. А. Краснов, Т. В. Кадырова	Томск : СибГМУ, 2008
	Фармацевтическая химия [Электронный ресурс] : сб. тестовых заданий с эталонами ответов для студентов очной и заочной формы обучения, обучающихся по специальности 060108 – Фармация. - Режим доступа: http://krasgmu.vmede.ru/index.php?page[common]=elib&cat=&res_id=1985	сост. Н. В. Кувачева, Е. С. Гагарина, А. В. Озерская	Красноярск : КрасГМУ, 2011

	Фармацевтическая химия : рук.к практ. занятиям для студентов по спец. 060108 - Фармация	Е. С. Гагарина, А. В. Озерская, Н. В. Кувачева [и др.]	Кра сноярск : тип. КрасГМУ , 2009
	Фармацевтическая химия. Курс лекций : учеб.пособие. Кн.1. 3 курс	В. В. Чупак- Белоусов	М. : Бином, 2012.
	Фармацевтическая химия. Курс лекций : учеб.пособие. Кн.2. 4 курс	В. В. Чупак- Белоусов	М. : Бином, 2012.
	Фармацевтический анализ неорганических препаратов : учеб.пособие к практическим занятиям для студентов, обучающихся по спец. 060108 - Фармация	Е. С. Гагарина, А. В. Озерская, Н. В. Кувачева	Кра сноярск : КрасГМУ , 2010

Электронные ресурсы:

1. ЭБС КрасГМУ "Colibris";
2. ЭБС Консультант студента;
3. ЭБС Университетская библиотека OnLine;
- 4.ЭНБ eLibrary

Занятие № 3

1. Индекс ОД.О.01.2.2.1.**Тема занятия:** Физические методы анализа лекарственных средств. Оборудование, характеристика методов.

2. Форма организации учебного процесса: практическое занятие.

3.Значение темы: Подлинность лекарственного вещества подтверждают: агрегатное состояние (твердое вещество, жидкость, газ); окраска, запах; форма кристаллов или вид аморфного вещества; гигроскопичность или степень выветриваемости на воздухе; устойчивость к воздействию света, кислорода воздуха; летучесть, подвижность, воспламеняемость (жидкостей). Окраска лекарственного вещества одно из характерных свойств, позволяющее осуществить его предварительную идентификацию. Умение проверять физические свойства, проводить измерение физических констант лекарственных веществ, устанавливать рН среды, определять прозрачность и мутность растворов, растворимость, является неотъемлемой частью при проведении фармацевтического анализа лекарственных средств.

4. Цели обучения:

- общая (обучающийся должен обладать УК-1,УК-3, ПК-1, ПК-2,ПК-4)
- учебная: знать основные методы качественного и количественного определения лекарственных средств устройство и принципы работы современного лабораторного оборудования, уметь: анализировать по

методикам количественного определения, предусмотренным соответствующими нормативными документами, лекарственные средства, владеть: техникой использования физико-химических, титриметрических, гравиметрических и хроматографических методов анализа лекарственных средств.

5. План изучения темы

5.1. Контроль исходного уровня знаний

1. Какой из приведенных условных терминов не предусмотрен в ГФ XI для обозначения растворимости?

- 1) Умеренно растворим;
- 2) Плохо растворим;
- 3) Хорошо растворим;
- 4) Практически нерастворим.

ПК-1

2. Для каких веществ допускается при проверке растворимости нагревание на водяной бане до 30°C?

- 1) Умеренно растворимые, но требующие для своего растворения более 10 минут;
- 2) Растворимые, но требующие для своего растворения более 10 минут;
- 3) Очень мало растворимые;
- 4) Крупно кристаллические.

ПК-2

3. Каким образом можно доказать, что вещество растворилось?

- 1) Раствор должен быть прозрачным;
- 2) Раствор должен быть прозрачным и бесцветным;
- 3) Раствор должен быть бесцветным;
- 4) Раствор не должен отличаться от воды очищенной или растворителя.

ПК-4

4. Какой раствор считается прозрачным?

- 1). Который по прозрачности не отличается от воды очищенной или растворителя;
- 2). В котором не наблюдаются нерастворившиеся частицы вещества, кроме единичных волокон;
- 3). Который не отличается от эталона I.
- 4). Который не отличается от эталона I.

ПК-4

5. Из каких солей готовят исходные растворы для определения окраски жидкостей?

- 1). Кобальта хлорид;
- 2). Калия дихромат;
- 3). Меди (II) сульфат;
- 4). Железа (III) хлорид

ПК-1

5.2. Основные положения и понятия темы

В фармакопее под растворимостью подразумевают свойство вещества растворяться в разных растворителях, принятых Государственной фармакопеей. Показатели растворимости в разных растворителях приведены в частных статьях. Если растворимость является показателем чистоты препарата, то в частной статье есть об этом специальное указание.

Для обозначения растворимости веществ в фармакопее приняты условные термины (в пересчете на 1г), значения которых приведены в таблице.

В отдельных случаях приводятся конкретные соотношения веществ и растворителя.

Методика определения растворимости. Навеску препарата вносят в отмеренное количество растворителя и непрерывно встряхивают в течение 10 мин при $20 \pm 2^\circ\text{C}$. Предварительно препарат может быть растерт.

Для медленно растворимых препаратов, требующих для своего растворения более 10 мин. допускается также нагревание на водяной бане до 30°C . Наблюдение производят после охлаждения раствора до $20 \pm 2^\circ\text{C}$ и энергичного встряхивания в течение 1—2 мин.

Условия растворения медленно растворимых препаратов указываются в частных статьях.

Условные термины	Количество растворителя (мл), для растворения 1 г вещества препарата	
Очень легко растворимые		До 1
Легко растворим	Более 1	10
Растворим	10	30
Умеренно растворим	30	100
Мало растворим	100	1000
Очень мало растворим	1000	10000
Практически не растворим	Более 10000	

Препарат считают растворившимся, если в растворе при наблюдении в проходящем свете не обнаруживаются частицы вещества. Для препаратов, образующих при растворении мутные растворы, соответствующее указание должно быть приведено в частной статье.

Определение прозрачности и степени мутности жидкостей

Прозрачность и степень мутности жидкостей определяют путем сравнения испытуемой жидкости с растворителем или эталонами.

Испытание проводят при освещении электрической лампой матового стекла мощностью 40 Вт на черном фоне при вертикальном расположении пробирок.

Жидкость считают прозрачной, если при ее рассмотрении невооруженным глазом не наблюдается присутствие нерастворенных частиц, кроме единичных волокон. Сравнение проводят с растворителем, взятым для приготовления жидкостей.

Эталонами для определения степени мутности служат взвеси из гидразина сульфата и гексаметиленetetрамина.

I. Приготовление раствора гидразина сульфата.

0,50 г гидразина сульфата (ГОСТ 5841—74, ч.д.а.) помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в 40 мл воды, перемешивают, доводят объем раствора водой до метки и оставляют на 6 ч.

II. Приготовление раствора гексаметиленetetрамина.

3,00 г гексаметиленetetрамина растворяют в 30 мл воды, взятых пипеткой или бюреткой.

III. Приготовление исходного эталона.

К 25 мл раствора гидразина сульфата прибавляют 25 мл раствора гексаметиленetetрамина, тщательно перемешивают и оставляют на 24 ч. Растворы гидразина сульфата и гексаметиленetetрамина берут пипеткой или бюреткой.

Срок годности исходного эталона 2 мес. в склянках с притертыми пробками.

Примечание. Перед применением исходный эталон, основной эталон и эталонные растворы следует тщательно перемешать в течение 3 мин.

IV. Приготовление основного эталона, 15 мл исходного эталона, взятого пипеткой, помещают в мерную колбу вместимостью 1 л, доводят объем жидкости водой до метки и перемешивают.

Срок годности основного эталона 24 ч.

V. Приготовление эталонных растворов. Для приготовления эталонных растворов I, II, III, IV основной эталон берут пипеткой или бюреткой в мерную колбу вместимостью 100мл и доводят объем жидкости водой до метки.

Основной эталон, мл	Эталонные растворы			
	I	II	III	IV
	5	10	30	50
Вода, мл	95	90	70	50

Эталонные растворы I, II, III, IV должны быть свежеприготовленными.

Для сравнения берут равные объемы эталонного раствора и испытуемой жидкости (5 или 10 мл). Сравнение проводят в пробирках бесцветного стекла или стекла одинакового оттенка, одного и того же диаметра с притертыми пробками. Определение степени мутности окрашенных жидкостей производят в компараторе. Часть испытуемой жидкости фильтруют через бумажный фильтр; в компараторе помещают рядом пробирки с фильтрованной и нефильтрованной жидкостями; позади пробирки с нефильтрованной жидкостью ставят пробирку с растворителем, позади пробирки с фильтрованной жидкостью помещают последовательно

пробирки с соответствующими эталонами мутности до появления мути, сходной с мутью нефилтрованной жидкости. Пробирки просматривают при подсвечивании электрической лампой 40Вт.

Определение окраски жидкостей

Государственная фармакопея СССР XI издания, вып. 1. С. 194.

Окраску жидкостей определяют визуально путем сравнения с соответствующими эталонами. Исследуемые жидкости и эталоны берут для сравнения в равных количествах. Сравнение производят в пробирках одинакового стекла и диаметра при дневном отраженном свете на матово-белом фоне.

Окраска исследуемого образца должна быть вполне идентична эталону или только приближаться к отмеченной окраске, не превышая ее по интенсивности, но несколько отличаясь от нее по тону. Жидкость, которая должна быть бесцветной, рассматривают сверху через весь слой жидкости на матово-белом фоне. Бесцветными считают жидкости, которые по цвету не отличаются от воды, а в случае растворов – от соответствующего растворителя.

Приготовление исходных растворов

Раствор А. Около 6,00 г (точная навеска) растертого хлорида кобальта ($\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$; М.м. 237,93) растворяют в растворе серной кислоты (0,1 моль/л) в мерной колбе вместимостью 100мл, перемешивают и доводят объем раствора раствором серной кислоты (0,1 моль/л) до метки.

Содержание хлорида кобальта в растворе определяют следующим образом: 5 мл раствора хлорида кобальта помещают в коническую колбу вместимостью 250 мл с притертой пробкой, прибавляют 5 мл 3% раствора перекиси водорода и 30 мл раствора едкого натра, смесь кипятят с обратным холодильником в течение 10 мин, затем охлаждают до комнатной температуры, прибавляют 2 г йодида калия и 15 мл 50% раствора серной кислоты. Выделившийся йод титруют раствором тиосульфата натрия (0,1 моль/л) (индикатор – крахмал).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл раствора тиосульфата натрия (0,1 моль/л) соответствует 0,02379 г хлорида кобальта (II).

Объем раствора хлорида кобальта ($\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$) разбавляют таким образом, чтобы содержание хлорида кобальта в 1 мл составляло 0,060 г.

Раствор Б. 0,4900 г растертого бихромата калия ($\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$; М.м. 294,18) растворяют в растворе серной кислоты (0,1 моль/л) в мерной колбе вместимостью 100 мл и доводят объем раствора раствором серной кислоты (0,1 моль/л) до метки. 1 мл полученного раствора должен содержать 0,0049 г бихромата калия ($\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$).

Содержание бихромата калия в растворе определяют следующим образом: 20 мл раствора бихромата калия помещают в коническую колбу вместимостью 250 мл с притертой пробкой, прибавляют 30 мл разведенной хлористоводородной кислоты, 1г йодида калия, оставляют на 5 мин в темном месте, затем прибавляют 80 мл воды и титруют выделившийся йод раствором

тиосульфата натрия (0,1 моль/л) (индикатор – крахмал) до изменения окраски в зеленый цвет.

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл раствора тиосульфата натрия (0,1 моль/л) соответствует 0,004903 г бихромаха калия.

Раствор В. Около 6,00 г (точная навеска) растертого сульфата меди (II) ($\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$; М.м. 249,68) растворяют в растворе серной кислоты (0,1 моль/л) в мерной колбе вместимостью 100 мл и доводят объем раствора раствором серной кислоты (0,1 моль/л) до метки.

Содержание сульфата меди в растворе определяют следующим образом: 10 мл раствора сульфата меди помещают в коническую колбу вместимостью 250 мл с притертой пробкой, прибавляют 40 мл воды, 4 мл разведенной уксусной кислоты, 3 г йодида калия, смесь перемешивают и выделившийся йод титруют раствором тиосульфата натрия (0,1 моль/л) (индикатор – крахмал).

Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл раствора тиосульфата натрия (0,1 моль/л) соответствует 0,02497 г сульфата меди (II). Объем раствора сульфата меди ($\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$) разбавляют таким образом, чтобы содержание сульфата меди в 1 мл составляло 0,060 г.

Раствор Г. Около 4,50 г (точная навеска) хлорида железа (III) ($\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$; М.м. 270,30) растворяют в мерной колбе вместимостью 100 мл в растворе серной кислоты (0,1 моль/л) и доводят объем раствора раствором серной кислоты (0,1 моль/л) до метки.

Содержание хлорида железа (III) в растворе определяют следующим образом: 10 мл раствора хлорида железа помещают в коническую колбу вместимостью 250 мл с притертой пробкой, прибавляют 15 мл разведенной хлористоводородной кислоты, 4 г йодида калия и оставляют на 15 мин в темном месте. После прибавления 100 мл воды, выделившийся йод титруют раствором тиосульфата натрия (0,1 моль/л) (индикатор — крахмал).

1 мл раствора тиосульфата натрия (0,1 моль/л) соответствует 0,02703 г хлорида железа (III).

Объем раствора хлорида железа ($\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$) разбавляют таким образом, чтобы содержание хлорида железа в 1 мл составляло 0,045 г. Срок годности исходных растворов 1 год.

Приготовление основных растворов.

Основные растворы получают смешением исходных растворов хлорида кобальта (А), бихромата калия (Б), сульфата меди (В) и хлорида железа (Г) с раствором серной кислоты (0,1 моль/л) в следующих соотношениях.

Основн ой раствор, мл	Ра створ А, мл	Ра створ Б, мл	Ра створ В, мл	Ра створ Г, мл	Раствор серной кислоты, 0,1 моль/л, мл
-----------------------------	----------------------	----------------------	----------------------	----------------------	---

I	35, 00	8,0 0	17, 00	40, 00	-
II	9,5 0	10, 70	1,9 0	4,0 0	73,9
III	40, 50	6,3 0	6,1 0	12, 00	35,1
IV	3,5 0	10, 40	20, 10	4,0 0	62,0

Срок годности основных растворов 1 год.

Приготовление эталонов.

Эталонные для сравнения приготавливают из основных растворов путем разбавления их раствором серной кислоты (0,1 моль/л). Эталонные следует хранить по 5 мл в бесцветных, герметически закупоренных пробирках или запаянных ампулах вместимостью 5 мл в защищенном от света месте.

Срок годности эталонов №1,2,3,4 – 4 дня. Эталонные №5,6,7 следует применять свежеприготовленными.

№эталона	Эталонные коричневых оттенков		Эталонные желтых оттенков		Эталонные розовых оттенков		Эталонные зеленых оттенков	
	Шкала а		Шкала б		Шкала в		Шкала г	
	Основной раствор I, мл	Раствор серной кислоты 0,1 моль/л	Основной раствор II, мл	Раствор серной кислоты 0,1 моль/л	Основной раствор III, мл	Раствор серной кислоты 0,1 моль/л	Основной раствор IV, мл	Раствор серной кислоты 0,1 моль/л
1	1 00,0	-	1 00,0	-	00,0	-	00,0	-
2	5 0,0	50 ,0	5 0,0	5 0,0	5 0,0	5 0,0	5 0,0	5 0,0
3	2 5,0	75 ,0	2 5,0	7 5,0	7 5,0	7 5,0	7 5,0	7 5,0
4	1 2,5	87 ,5	1 2,5	8 7,5	8 2,5	8 7,5	8 2,5	8 7,5
5	6 ,3	93 ,7	6 ,3	9 3,7	9 ,3	9 3,7	9 ,3	9 3,7
6	3	96	3	9		9		9

	,1	,9	,1	6,9	,1	6,9	,1	6,9
7	1	98	1	9		9		9
	,6	,4	,6	8,4	,6	8,4	,6	8,4

При сравнении окраски испытуемого раствора с эталонами указывают, кроме номера эталона, букву шкалы. Например, окраска раствора не должна превышать эталон № 5 б.

5.3. Самостоятельная работа по теме

6. Почему при определении качества лекарственных средств используется принцип сравнения растворов лекарственных веществ с эталонами цветности и мутности? УК-1, УК-3, ПК-1, ПК-2, ПК-4

7. Какие факторы оказывают влияние на внешний вид, окраску (появление оттенка) лекарственных веществ и их растворов? УК-1, УК-3, ПК-1, ПК-2, ПК-4

8. Какая жидкость или раствор считаются бесцветными и прозрачными? УК-1, УК-3, ПК-1, ПК-2, ПК-4

9. Как проводят сравнение при определении окраски и мутности исследуемых растворов? УК-1, УК-3, ПК-1, ПК-2, ПК-4

10. Какие вещества и почему используются для приготовления исходных растворов при определении окраски жидкостей? УК-1, УК-3, ПК-1, ПК-2, ПК-4

5.4. Итоговый контроль знаний

6. Домашнее задание по теме занятия.

7. Рекомендации по учебно-исследовательской работе студентов (УИРС)

8. Рекомендованная литература по теме занятия

Список литературы по теме занятия:

Основная

п/п	Наименование, вид издания	Автор (-ы), составитель (-и), редактор (-ы)	Место издания, издательство, год
	2	3	4
	Фармацевтическая химия : учеб. пособие для вузов	ред. А. П. Арзамасцев.	М. : ГЭОТАР-Медиа, 2008
	Фармацевтическая химия : учеб. пособие для вузов	ред. В. Г. Беликов.	М. : Медпресс-информ, 2009

Дополнительная

п/п	Наименование, вид издания	Автор (-ы), составитель (-и), редактор (-ы)	Место издания, издательство, год
	2	3	4
	Стандартизация лекарственных средств : учеб. пособие	Е. А. Краснов, Т. В. Кадырова	Томск : СибГМУ, 2008
	Фармацевтическая химия [Электронный ресурс] : сб. тестовых заданий с эталонами ответов для студентов очной и заочной формы обучения, обучающихся по специальности 060108 – Фармация. - Режим доступа: http://krasgmu.vmede.ru/index.php?page[common]=elib&cat=&res_id=1985	сост. Н. В. Кувачева, Е. С. Гагарина, А. В. Озерская	Красноярск : КрасГМУ, 2011
	Фармацевтическая химия : рук. к практ. занятиям для студентов по спец. 060108 - Фармация	Е. С. Гагарина, А. В. Озерская, Н. В. Кувачева [и др.]	Красноярск : тип. КрасГМУ, 2009
	Фармацевтическая химия. Курс лекций : учеб. пособие. Кн.1. 3 курс	В. В. Чупак-Белоусов	М. : Бином, 2012.

	Фармацевтическая химия. Курс лекций : учеб. пособие. Кн.2. 4 курс	В. В. Чупак-Белоусов	М. : Бином, 2012.
	Фармацевтический анализ неорганических препаратов : учеб. пособие к практическим занятиям для студентов, обучающихся по спец. 060108 - Фармация	Е. С. Гагарина, А. В. Озерская, Н. В. Кувачева	Красноярск : КрасГМУ, 2010

Электронные ресурсы:

1. ЭБС КрасГМУ "Colibris";
2. ЭБС Консультант студента;
3. ЭБС Университетская библиотека OnLine;
- 4.ЭНБ eLibrary

Занятие № 4

1. Индекс ОД.О.01.2.2.2.**Тема занятия:** Физико-химические методы анализа лекарственных средств: оптические и спектральные методы.

2. Форма организации учебного процесса: практическое занятие.

3. Значение темы: Для провизора умение анализировать лекарственные вещества, а так же подбирать физико-химические методы для анализа лекарственных средств является важной задачей.Материал данной темы будет использоваться при изучении других тем фармацевтической химии.

4. Цели обучения:

- общая (обучающийся должен обладать УК-1,УК-3, ПК-1, ПК-2,ПК-4)
- учебная: знать основные методы качественного и количественного определения лекарственных средств устройство и принципы работы современного лабораторного оборудования, уметь: анализировать по методикам количественного определения, предусмотренным соответствующими нормативными документами, лекарственные средства, владеть: техникой использования физико-химических, титриметрических, гравиметрических и хроматографических методов анализа лекарственных средств.

5. План изучения темы:

5.1. Контроль исходного уровня знаний

1. Для определения примесей в лекарственных средствах химическими методами и приблизительной оценки их количественного содержания готовят:

- 1). Исходные растворы;
- 2). Эталонные растворы;
- 3). Основные растворы.
- 4). Стандарстные растворы.

ПК-2

2. Эталонные растворы на хлориды готовят из:

- 1). KCl
- 2). NaCl
- 3). CaCl₂
- 4). CoCl₂

ПК-3

3. Эталонные растворы на тяжелые металлы готовят

из:

- 1). Олова ацетата;
- 2). Ртуты ацетата;
- 3). Аммония ацетата;
- 4). Свинца ацетата.

ПК-1

4. Ион аммония можно обнаружить:

- 1) раствором бария хлорида;
- 2) реактивом Несслера;
- 3) раствором калия йодида;
- 4) раствором калия перманганата.

ПК-2

5. Основным реактивом для открытия примесей солей железа

является:

- 1). Железоаммониевые квасцы;
- 2). Калия ферроцианид;
- 3). Кислота сульфосалициловая.
- 4). Кислота хлористоводородная.

ПК-1

5.2. Основные понятия и положения аналитической химии

Физико-химические методы приобретают все большее значение для целей объективной идентификации и количественного определения лекарственных веществ. Получивший распространение в различных отраслях неdestructивный анализ (без разрушения анализируемого объекта) играет важную роль и в фармацевтическом анализе. Для его выполнения пригодны многие физико-химические методы, в частности оптические, ЯМР-, ПМР-, УФ- и ИК- спектроскопия, ГЖХ, ВЭЖХ и др.

В фармацевтическом анализе наиболее широко используют физико-химические методы, которые могут быть классифицированы на следующие группы: оптические методы; методы, основанные на поглощении излучения; методы, основанные на испускании излучения; методы, основанные на использовании магнитного поля; электрохимические методы; методы разделения

Большинство перечисленных методов (за исключением оптических, электрохимических и термических) широко применяют для установления химической структуры органических соединений.

Каждое новое издание ГФ является своеобразным отражением перспектив использования физико-химических методов в фармацевтическом анализе. Так ГФ XIII по сравнению с ГФ XI пополнилась общими статьями и разделами по таким методам, как ГЖХ, ВЭЖХ, ЯМР-спектроскопия, электрофорез, эмиссионная и атомно-абсорбционная пламенная спектрометрия. Остальные статьи, содержащие описание физико-химических методов, существенно переработаны и дополнены с учетом современных достижений в области теории и практики фармацевтического анализа.

Физико-химические методы анализа имеют ряд преимуществ перед классическими химическими методами. Они основаны на использовании как физических, так и химических свойств веществ и в большинстве случаев отличаются экспрессностью, избирательностью, высокой чувствительностью, возможностью унификации и автоматизации.

5.3. Самостоятельная работа по теме

1. Требования приказа № 309 (инструкция по санитарному режиму в аптечных организациях): условия получения и хранения, сроки хранения, меры для предотвращения бактериальной обсемененности стерилизация оборудования для хранения и подачи воды очищенной и воды для инъекций. УК-1, УК-3, ПК-1, ПК-2, ПК-4

2. Нормативная документация на воду очищенную и воду для инъекций (ФС). УК-1, УК-3, ПК-1, ПК-2, ПК-4

3. Требования нормативной документации и методики оценки качества воды (Требования к чистоте. Условия хранения.). УК-1, УК-3, ПК-1, ПК-2, ПК-4

4. Химизм и уравнения реакций при оценки основных показателей качества воды (Определение кислотности, щелочности, pH, определение примесей ионов. Реакции обнаружения и условия проведения реакций на ионы: хлориды, сульфаты, аммония, кальция, железа, цинка, тяжелых металлов, мышьяка). УК-1, УК-3, ПК-1, ПК-2, ПК-4

5.4. Итоговый контроль знаний:

6. Домашнее задание по теме занятия.

1. Физические и химические свойства натрия хлорида, натрия бромида и калия йодида. Сравните их восстановительные свойства и укажите, как эти свойства используют в анализе подлинности данных препаратов.

2. Приведите состав спиртового раствора йода 5%. Дайте ему обоснование. Напишите реакции, лежащие в основе метода количественного определения препарата, формулы расчета $M(1/z)$, титриметрических факторов пересчета и содержания компонентов.

3. Приведите известные вам методы аргентометрического количественного определения лекарственных веществ группы галогенидов. Укажите сущность каждого метода (способы титрования, определение точки эквивалентности, формулы расчета).

7. Рекомендации по учебно-исследовательской работе студентов (УИРС)

8. Рекомендуемая литература по теме занятия:

Основная

п/п	Наименование, вид издания	Автор (-ы), составитель (-и), редактор (-ы)	Место издания, издательство, год
	2	3	4
	Фармацевтическая химия : учеб. пособие для вузов	ред. А. П. Арзамасцев.	М. : ГЭОТАР-Медиа, 2008
	Фармацевтическая химия : учеб. пособие для вузов	ред. В. Г. Беликов.	М. : Медпресс-информ, 2009

Дополнительная

п/п	Наименование, вид издания	Автор (-ы), составитель (-и), редактор (-ы)	Место издания, издательство, год
	2	3	4
	Стандартизация лекарственных средств : учеб. пособие	Е. А. Краснов, Т. В. Кадырова	Томск : СибГМУ, 2008
	Фармацевтическая химия [Электронный ресурс] : сб. тестовых заданий с эталонами ответов для студентов очной и заочной формы обучения, обучающихся по специальности 060108 – Фармация. - Режим доступа: http://krasgmu.vmede.ru/index.php?page[common]=elib&cat=&res_id=1985	сост. Н. В. Кувачева, Е. С. Гагарина, А. В. Озерская	Красноярск : КрасГМУ, 2011
	Фармацевтическая химия : рук. к практ. занятиям для студентов по спец. 060108 - Фармация	Е. С. Гагарина, А. В. Озерская, Н. В. Кувачева [и др.]	Красноярск : тип. КрасГМУ, 2009

	Фармацевтическая химия. Курс лекций : учеб. пособие. Кн.1. 3 курс	В. В. Чупак-Белоусов	М. : Бином, 2012.
	Фармацевтическая химия. Курс лекций : учеб. пособие. Кн.2. 4 курс	В. В. Чупак-Белоусов	М. : Бином, 2012.
	Фармацевтический анализ неорганических препаратов : учеб. пособие к практическим занятиям для студентов, обучающихся по спец. 060108 - Фармация	Е. С. Гагарина, А. В. Озерская, Н. В. Кувачева	Красноярск : КрасГМУ, 2010

Электронные ресурсы:

1. ЭБС КрасГМУ "Colibris";
2. ЭБС Консультант студента;
3. ЭБС Университетская библиотека OnLine;
- 4.ЭНБ eLibrary

Занятие № 5

1. Индекс ОД.О.01.2.2.3.**Тема занятия:**Физико-химические методы анализа лекарственных средств: хроматографические и другим методы.

2. Форма организации учебного процесса: практическое занятие.

3. Значение темы: Хроматография дает возможность наиболее эффективно осуществлять избирательное распределение компонентов анализируемого образца. Это имеет существенное значение для фармацевтического анализа, объектами исследования в котором обычно являются смеси нескольких веществ.

4. Цели обучения:

- общая (обучающийся должен обладать УК-1,УК-3, ПК-1, ПК-2,ПК-4)
- учебная: знать основные методы качественного и количественного определения лекарственных средств устройство и принципы работы современного лабораторного оборудования, уметь: анализировать по методикам количественного определения, предусмотренным соответствующими нормативными документами, лекарственные средства, владеть: техникой использования физико-химических, титриметрических, гравиметрических и хроматографических методов анализа лекарственных средств.

5. План изучения темы

5.1. Контроль исходного уровня знаний

1. Окрашенным лекарственным веществом является:

- 1) йод;
- 2) калия хлорид;
- 3) натрия хлорид;
- 4) натрия йодид.

ПК-1

2. При добавлении к раствору лекарственного вещества кислоты азотной разведенной и раствора серебра нитрата образуется белый творожистый осадок, растворимый в растворе аммиака:

- 1) натрия йодид;
- 2) калия йодид;
- 3) натрия хлорид;
- 4) раствор йода спиртовой 5%.

ПК-2

3. При добавлении к раствору лекарственного вещества раствора хлорамина в присутствии кислоты хлороводородной и хлороформа (при взбалтывании) хлороформный слой окрашивается в желто-бурый цвет:

- 1) калия йодид;
- 2) натрия хлорид;
- 3) натрия фторид;
- 4) натрия бромид.

ПК-4

4. При взаимодействии кислоты хлороводородной разведенной с марганца (IV) оксидом выделяется:

- 1) кислород;
- 2) хлор;
- 3) хлора (I) оксид;
- 4) хлора (VII) оксид.

ПК-3

5. Примесь йодидов в препаратах калия бромид и натрия бромид определяют реакцией с:

- 1) серебра нитратом;
- 2) хлорамином;
- 3) кислотой серной концентрированной;
- 4) железа (III) хлоридом.

ПК-1

5.2. Основные понятия и положения темы

Из физико-химических методов разделения в фармацевтическом анализе в основном используют хроматографию, электрофорез и экстракцию.

Хроматографические методы разделения веществ основаны на их распределении между двумя фазами: подвижной и неподвижной. Подвижной фазой может быть жидкость или газ, неподвижной твердое вещество или жидкость, адсорбированная на твердом носителе. Относительная скорость перемещения частиц вдоль пути разделения зависит от взаимодействия их с неподвижной фазой. Это приводит к тому, что каждое из веществ проходит определенную длину пути на носителе. Отношение скорости перемещения вещества к скорости перемещения растворителя обозначают Эта величина является константой вещества для данных условий разделения и используется для идентификации.

По механизму процесса разделения хроматографические методы классифицируют на ионообменную, адсорбционную, осадочную, распределительную, окислительно-восстановительную хроматографию. По форме проведения процесса можно выделить колоночную, капиллярную и плоскостную хроматографию. Последняя может быть выполнена на бумаге и в тонком (закрепленном или незакрепленном) слое сорбента. Хроматографические методы классифицируют также по агрегатному состоянию анализируемого вещества. К ним относятся различные методы газовой и жидкостной хроматографии.

Адсорбционная хроматография основана на избирательной адсорбции отдельных компонентов из раствора смеси веществ. Стационарной фазой служат такие адсорбенты, как оксид алюминия, активированный уголь и др.

Ионообменная хроматография использует ионообменные процессы, происходящие между адсорбентом и ионами электролита в анализируемом растворе. Стационарной фазой служат катион обменные или анионообменные смолы, содержащиеся в них ионы способны обмениваться на одноименно заряженные противоионы.

Осадочная хроматография основана на различии в растворимости веществ, образующихся при взаимодействии компонентов разделяемой смеси с осадителем.

Распределительная хроматография заключается в распределении компонентов смеси между двумя несмешивающимися жидкими фазами (подвижной и неподвижной). Стационарной фазой служит пропитанный растворителем носитель, а подвижной фазой органический растворитель, практически не смешивающийся с первым растворителем. При выполнении процесса в колонке происходит разделение смеси на зоны, содержащие по одному компоненту. Распределительная хроматография может выполняться также в тонком слое сорбента (тонкослойная хроматография) и на хроматографической бумаге (бумажная хроматография).

Хроматография в тонком слое сорбента отличается от хроматографии на бумаге тем, что процесс, протекающий при перемещении подвижной фазы, происходит на носителе (сорбенте), нанесенном тонким слоем на инертную поверхность. Твердый сорбент (неподвижная фаза) может быть закрепленным или не закрепленным на стеклянной пластинке. В качестве сорбента используют силикагель или оксид алюминия (квалификации "для хроматографии"). Для закрепления слоя добавляют небольшие количества сульфата кальция или крахмала. Для ТСХ используют также готовые стандартные пластинки с закрепленным слоем, выпускаемые промышленностью, типа "Силуфол УФ-254" размером 15 X 15, 20 X 20 см и др.

Преимуществами ТСХ являются простота приемов и оборудования, высокая чувствительность, широкий набор стандартизованных сорбентов, их устойчивость к температурным и химическим воздействиям, большие потенциальные возможности процессов разделения и детектирования, малая

стоимость анализов, возможности проведения испытаний с лекарственными веществами, относящимися к любым классам соединений.

Метод ТСХ широко используется в теоретической и практической фармации для идентификации, обнаружения примесей, количественного определения не только конечных, но и промежуточных продуктов производства лекарств, а также оценки чистоты стандартных образцов лекарственных веществ.

Одним из вариантов ТСХ является хроматография на полиамидных пленках. Преимущества этого варианта заключаются в высокой чувствительности, скорости выполнения, универсальности, возможности использования различных систем растворителей в малых объемах. Высокую эффективность хроматографического разделения дают такие отечественные сорбенты, как полиамидная крошка марки Б и полиэтилентерефталатная пленка. Подбор системы растворителей осуществляется экспериментальным путем так же, как в ТСХ.

5.3. Самостоятельная работа по теме

1. Физические и химические свойства натрия хлорида, натрия бромида и калия йодида. Сравните их восстановительные свойства и укажите, как эти свойства используют в анализе подлинности данных препаратов.

2. Приведите состав спиртового раствора йода 5%. Дайте ему обоснование. Напишите реакции, лежащие в основе метода количественного определения препарата, формулы расчета $M(1/z)$, титриметрических факторов пересчета и содержания компонентов.

3. Приведите известные вам методы argentометрического количественного определения лекарственных веществ группы галогенидов. Укажите сущность каждого метода (способы титрования, определение точки эквивалентности, формулы расчета).

5.4. Итоговый контроль знаний

6. Домашнее задание по теме занятия

1. Что такое фактор эквивалентности? Дайте развернутое определение.
2. Дайте определение понятию «Молярная масса эквивалента».
3. Как рассчитывается фактор эквивалентности и молярную массу эквивалента в реакциях различного типа?
4. Какова размерность величины фактора эквивалентности?
5. Как рассчитывается титриметрический фактор пересчета (титр по определяемому веществу)? Где используется эта величина?

7. Примерная тематика НИР по теме.

8. Рекомендованная литература по теме занятия:

Основная

	Наименование, вид	Автор (-ы),	Место
--	-------------------	-------------	-------

п/п	издания	составитель (-и), редактор (-ы)	издания, издательство, год
	2	3	4
	Фармацевтическая химия : учеб. пособие для вузов	ред. А. П. Арзамасцев.	М. : ГЭОТАР-Медиа, 2008
	Фармацевтическая химия : учеб. пособие для вузов	ред. В. Г. Беликов.	М. : Медпресс-информ, 2009

Дополнительная

п/ п	Наименование, вид издания	Автор (-ы), составитель (-и), редактор (-ы)	Ме сто издания, издатель ство, год
	2	3	4
	Стандартизация лекарственных средств : учеб. пособие	Е. А. Краснов, Т. В. Кадырова	Томск : СибГМУ, 2008
	Фармацевтическая химия [Электронный ресурс] : сб. тестовых заданий с эталонами ответов для студентов очной и заочной формы обучения, обучающихся по специальности 060108 – Фармация. - Режим доступа: http://krasgmu.vmede.ru/index.php?page[common]=elib&cat=&res_id=1985	сост. Н. В. Кувачева, Е. С. Гагарина, А. В. Озерская	Красноярск : КрасГМУ, 2011
	Фармацевтическая химия : рук. к практ. занятиям для студентов по спец. 060108 - Фармация	Е. С. Гагарина, А. В. Озерская, Н. В. Кувачева [и др.]	Красноярск : тип. КрасГМУ, 2009
	Фармацевтическая химия. Курс лекций : учеб. пособие. Кн.1. 3 курс	В. В. Чупак-Белоусов	М. : Бином, 2012.
	Фармацевтическая химия. Курс лекций : учеб. пособие. Кн.2. 4 курс	В. В. Чупак-Белоусов	М. : Бином, 2012.
	Фармацевтический анализ неорганических препаратов : учеб.	Е. С. Гагарина, А. В.	Красноярск :

пособие к практическим занятиям для студентов, обучающихся по спец. 060108 - Фармация	Озерская, Н. В. Кувачева	КрасГМУ , 2010
---	-----------------------------	-------------------

Электронные ресурсы:

1. ЭБС КрасГМУ "Colibris";
2. ЭБС Консультант студента;
3. ЭБС Университетская библиотека OnLine;
- 4.ЭНБ eLibrary

Занятие № 6

1.Индекс: ОД.О.01.2.3.1**Тема занятия:** Анализ чистоты субстанций лекарственных средств. Общие подходы к оценки чистоты.

2. Форма организации учебного процесса: практическое занятие.

3. Значение темы: Для провизора-аналитика умение анализировать лекарственные вещества, а так же подбирать химические методы для анализа чистоты субстанций лекарственных средств является важной задачей.

4. Цели обучения:

- общая (обучающийся должен обладать УК-1,УК-3, ПК-1, ПК-2,ПК-6)
- учебная: знать основные методы качественного и количественного определения лекарственных средств устройство и принципы работы современного лабораторного оборудования, уметь: анализировать по методикам количественного определения, предусмотренным соответствующими нормативными документами, лекарственные средства, владеть: техникой использования физико-химических, титриметрических, гравиметрических и хроматографических методов анализа лекарственных средств.

5. План изучения темы:

5.1.Контроль исходного уровня знаний

1.Какие свойства веществ используются при анализе сложных лекарственных форм с разделением?

- 1). Различия в химических свойствах;
- 2). Различная растворимость ингредиентов;
- 3). Различия в кислотно-основных свойствах;
- 4). Различия в окислительно-восстановительных потенциалах;

ПК-1

2.Какую часть объема жидкой лекарственной формы (микстуры, капли) можно израсходовать для проведения экспресс-анализа?

- 1). Не более 1 мл;
- 2). Не более 3 мл;
- 3). Не более 1 %;
- 4). Объем, который не превышает отклонения от общего объема, допустимого по приказу N 305.

ПК-2

3. Укажите формулу для расчета содержания ингредиента в микстуре методом обратного титрования с контрольным опытом.

$$X = \frac{(V_{ко} - V_x) \cdot k \cdot T \cdot 100}{m_n}$$

1).

$$X = \frac{V_x \cdot k \cdot T \cdot 100}{m_n}$$

2).

$$X = \frac{(V_{к.о.} - V_x) \cdot k \cdot T \cdot V_{прон}}{V_{ал.}}$$

3).

$$X = \frac{(V_{к.о.} - V_x) \cdot k \cdot T \cdot M_{прон}}{m_n}$$

4).

ПК-1

4. По какой из нижеприведенных формул можно рассчитать содержание ингредиента в микстуре в граммах при определении его методом рефрактометрии?

$$X = \frac{(n - n_0) - C_1 \cdot F_1}{F}$$

1).

$$X = \frac{[(n - n_0) - C_1 \cdot F_1] \cdot V_{прон}}{F \cdot 100}$$

2).

$$X = \frac{[(n - n_0) - C_1 \cdot F_1] \cdot V \cdot M_{прон}}{F \cdot 100 \cdot m_n}$$

3).

$$X = \frac{(n - n_0) - C_1 \cdot F_1}{F}$$

4).

ПК-2

5. В какой среде следует проводить определение лекарственных средств, содержащих галогенид-ион, аргентометрическим методом по Фольгарду?

1). В нейтральной среде;

2). В среде азотной кислоты;

3). В среде уксусной кислоты;

4). В щелочной среде;

ПК-1

5.2. Основные понятия и положения темы.

Качество (доброкачественность) лекарственных средств регламентируется Государственной фармакопеей СССР (ГФ), фармакопейными статьями (ФС), фармакопейными статьями предприятий (ФСП), ранее используемыми временными фармакопейными статьями (ВФС).

Понятие доброкачественности включает три основных блока: подтверждение подлинности, проверка чистоты и проведение количественного анализа. Каждый раздел важен сам по себе, т.к. их выполнение преследует определённые цели и только на основании комплекса

всех проведенных исследований можно сделать вывод о качестве лекарственного средства.

Блок чистоты включает ряд подразделов: внешний вид, определение степени белизны порошков, растворимость, определение допустимых и недопустимых органических и неорганических примесей химическими и физико-химическими методами; определение прозрачности, мутности, цветности растворов; определение золы общей, нерастворимой в хлористоводородной кислоте, сульфатной; определение потери в массе при высушивании, летучих веществ и воды, pH растворов и много других, менее общих показателей, например, в случае антибиотиков проводят испытания на токсичность, пирогенность, стерильность. В последние годы для многих лекарственных средств раздел чистоты дополнен определением микробной обсеменённости: микробиологическая чистота. Столь высокие требования обусловлены многочисленными возможностями появления примесей в лекарственных средствах на пути прохождения их от получения до пациента: исходное сырьё, исходные продукты синтеза, технологический процесс, аппаратура, растворители, условия хранения - влияние внутренние и внешних факторов, тара, упаковка и др.

Применение современных методов исследования (спектрофотометрия, поляриметрия, газожидкостная, высокоэффективная жидкостная хроматография, масс-спектрометрия, хромато-масс-спектрометрия) позволило установить, что большинство лекарственных средств подвергается при хранении разложению, являются нестабильными при длительном хранении и должны иметь определённый срок годности.

Стабильность – способность лекарственного средства сохранять свойства (химические, физические, физико-химические, биологические, микробиологические, фармакологические и биофармацевтические) в пределах требований спецификаций (нормативной документации) в течение срока хранения.

Срок хранения – период времени, в течение которого свойства фармацевтического продукта при правильном хранении (в соответствии с указаниями на этикетке), должны оставаться в пределах требований спецификаций. Срок хранения устанавливается с учетом стабильности при изучении нескольких серий продуктов. В некоторых случаях указывается срок переконтроля.

Срок годности – дата (год, месяц), обычно указанная на этикетке фармацевтического продукта, после которого он не подлежит употреблению. Срок годности устанавливается для каждой серии продукта путём прибавления срока хранения к дате выпуска.

Хранение лекарственных средств является одним из наиболее ответственных и сложных разделов работы любого склада, фирмы, аптеки. От правильного хранения медикаментов зависит их качество, следовательно, возможность изготовления доброкачественных средств.

Создание правильных условий хранения для огромного количества лекарственных средств, весьма разнообразных по свойствам, требует от

провизоров и фармацевтов знания химических, физических и физико-химических свойств отдельных препаратов, условий и сроков их хранения. От момента приготовления до применения лекарственных средств могут проходить часы, дни, недели - в случае экстенпорального приготовления лекарств или годы – в случае готовых лекарственных форм.

Различают два типа факторов, ведущих к инаktivации лекарственных средств.

Внутренние факторы, которые включают ограниченную стойкость, присущую веществу. К этим факторам можно отнести нарушение связей в структуре вещества, возможность изомеризации, влияния наполнителей, стабилизаторов, появление продуктов разложения. Действие внутренних факторов изучено недостаточно, и их действие проявляется во взаимодействии с внешними факторами.

Факторы внешней среды. Действие этих факторов изучено достаточно хорошо. К числу факторов внешней среды относятся: свет, влажность, возможность улетучивания и высыхания, повышенная и пониженная температура, кислород и углерода диоксид (углекислый газ) окружающего воздуха, микроорганизмы, упаковка. При рассмотрении различных факторов следует учитывать возможность комплексного воздействия нескольких факторов на стабильность лекарственных средств. Именно многофакторное влияние чаще всего и имеет место при хранении:

Свет + кислород воздуха;

Свет + кислород воздуха + влажность;

Свет + влажность + температура и т.д.

Влияние внешних факторов на стабильность лекарственных средств к настоящему времени изучено достаточно хорошо, что позволило сформулировать Приказ №377 от 13.11.1996г. (вместо Приказа № 520 от 15.05.1981г.) «Об утверждении инструкции по организации хранения в аптечных учреждениях различных групп лекарственных средств и изделий медицинского назначения».

Для определения примесей в препаратах и приблизительной оценки их количества вводятся сравнения (колориметрические или нефелометрические) с эталонными растворами, устанавливающими предел содержания данной примеси.

Общие замечания

Вода и все реактивы должны быть свободны от ионов, на содержание которых проводят испытания.

Пробирки, в которых проводят наблюдения, должны быть бесцветными и одинакового диаметра.

Навески для приготовления эталонных растворов отвешивают с точностью до 0,001г.

Эталонные растворы Б и В готовят непосредственно перед применением.

Наблюдения мути и опалесценции растворов проводят в проходящем свете на темном фоне, а окраски – при дневном отраженном свете на матово-белом фоне.

Прибавление реактивов к испытуемому и эталонному растворам должно проводиться одновременно и в одинаковых количествах.

В случае, когда в соответствующей фармакопейной статье указано, что в данной концентрации раствора не должно обнаруживаться той или иной примеси, поступают следующим образом. К 10 мл испытуемого раствора прибавляют применяемые для каждой реакции реактивы, указанные в методике, кроме основного реактива, открывающего данную примесь. Затем раствор делят на две равные части: к одной из них прибавляют основной реактив и оба раствора сравнивают между собой. Между ними не должно быть заметной разницы.

5.3. Самостоятельная работа по теме

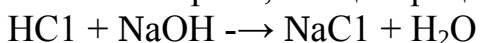
1. Что такое фактор эквивалентности? Дайте развернутое определение.
2. Дайте определение понятию «Молярная масса эквивалента».
3. Как рассчитывается фактор эквивалентности и молярную массу эквивалента в реакциях различного типа?
4. Какова размерность величины фактора эквивалентности?
5. Как рассчитывается титриметрический фактор пересчета (титр по определяемому веществу)? Где используется эта величина? -

5.4. Итоговый контроль знаний

Задача 1. Рассчитайте фактора эквивалентности (f) и молярную массу эквивалента вещества (M_f), для вещества вступающего в реакцию нейтрализации и приведите пример.

Пример 1: HCl - определяемое вещество;

NaOH - титрант, концентрация которого 0,1 моль/л.;

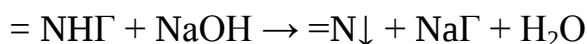


$f = 1/z$, где z равен 1, потому что на одну молекулу вещества идет одна молекулы титранта (OH^-), с учетом стехиометрических коэффициентов фактор эквивалентности будет равен: $f = 1$;

$$M_{\text{HCl}} = 36,5; M_f = M_{\text{HCl}} f = 36,5 \cdot 1 = 36,5.$$

Пример 2. Многие лекарственные вещества основного характера применяются в медицинской практике в виде солей неорганических кислот, в частности галогеноводородных (HCl, HBr, HI) с общей формулой $\equiv \text{NHG}$ (новокаин, димедрол и др).

Одним из методов количественного определения подобных веществ является алкалиметрический метод, основанный на реакции нейтрализации по связанной кислоте.

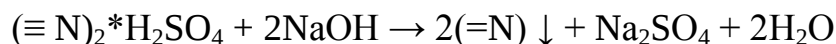


$$f = 1; M_f = M_{\equiv \text{NHG}} f = M_{\equiv \text{NHG}} \cdot 1 = M_{\equiv \text{NHG}}.$$

Некоторые лекарственные вещества применяются в виде солей серной кислоты с общей формулой $(\equiv N)_2 \cdot H_2SO_4$ (атропина сульфат и др.).

Количественное определение подобных веществ также проводится алкаиметрическим методом, основанным на реакции нейтрализации по связанной кислоте.

$(\equiv N)_2 \cdot H_2SO_4$ - определяемое вещество, NaOH -титрант, 0,1 моль/ л



$f = 1/z$, где z равен 2, потому что на одну молекулу вещества идет две молекулы титранта $2(OH^-)$, с учетом стехиометрических коэффициентов фактор эквивалентности будет равен: $f = 1/2$;

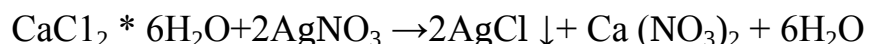
$$M_f = M_{(\equiv N)_2 \cdot H_2SO_4} f$$

УК-1,УК-3, ПК-1, ПК-2,ПК-6

Задача 2.Рассчитайте фактора эквивалентности (f)и молярную массу эквивалента вещества (M_f), для вещества вступающего в реакцию двойного обмена и приведите пример.

Пример 1: $CaCl_2 \cdot 6H_2O$ - определяемое вещество, $AgNO_3$ - титрант, концентрация которого равна 0,1 моль/л.

Аргентометрический метод количественного определения **кальция хлорида** основан на реакции осаждения в виде нерастворимых солей серебра хлорида.

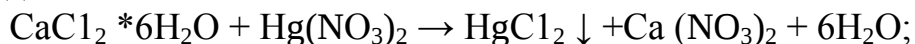


$f = 1/z$, где z равен 2, потому что на одну молекулу вещества идет две молекулы титранта, с учетом стехиометрических коэффициентов фактор эквивалентности будет равен: $f = 1/2$

$$M_f = \frac{M_{CaCl_2 \cdot 6H_2O}}{2} = M_{CaCl_2 \cdot 6H_2O}^{1/2}.$$

Пример 2. $CaCl \cdot 6H_2O$ - определяемое вещество, $Hg(NO_3)_2$ - титрант, концентрация которого равна 0, 1 моль/л.

Меркуриметрический метод количественного определения **кальция хлорида** основан на реакции образования в виде малодиссоциируемых солей ртути (II) хлорида.



$f = 1/z$, где z равен 2, потому что на одну молекулу вещества идет одна молекулы титранта, но в данном методе учитывается заряд ртути (Hg^{2+}) с учетом стехиометрических коэффициентов фактор эквивалентности будет равен: $f = 1/2$;

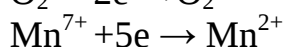
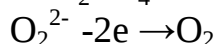
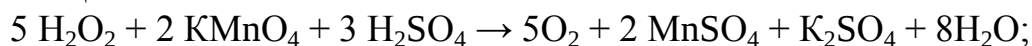
$$M_f = M_{CaCl_2 \cdot 6H_2O} f = M_{CaCl_2 \cdot 6H_2O}^{1/2}.$$

УК-1,УК-3, ПК-1, ПК-2,ПК-6

Задача 3. Рассчитайте фактора эквивалентности (f)и молярную массу эквивалента вещества (M_f), для вещества вступающего в реакцию окисления-восстановления и приведите пример.

Пример: H_2O_2 - определяемое вещество, $KMnO_4$ — титрант, концентрация которого равна 0,1 мо ль/л.

Перманганатометрический метод количественного определения водорода пероксида основан на окислительно-восстановительных свойствах веществ.



$f = 1/z$, где z равен числу принимаемых электронов (5), с учетом стехиометрических коэффициентов фактор эквивалентности будет равен:

$$f = (5/2) * (1/5) = 1/2$$

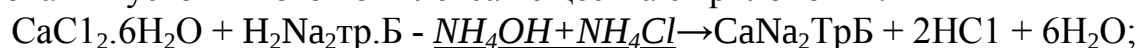
$$Mf = M_{(\text{H}_2\text{O}_2)} * f = M_{(\text{H}_2\text{O}_2)} * 1/2.$$

УК-1, УК-3, ПК-1, ПК-2, ПК-6

Задача 4. Рассчитайте фактора эквивалентности (f) и молярную массу эквивалента вещества (M_f), для вещества вступающего в реакцию комплексообразования и приведите пример.

Пример: $\text{CaCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ - определяемое вещество, $\text{H}_2\text{Na}_2\text{тр.Б}$ - титрант, концентрация которого равна 0,05 моль/л.

Метод количественного определения кальция хлорида основан на образовании устойчивого комплекса вещества с трилоном Б.



$f = 1/z$, где z равен 1, потому что на одну молекулу вещества идет одна молекула титранта, с учетом стехиометрических коэффициентов фактор эквивалентности будет равен: $f = 1$

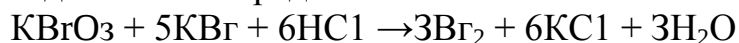
$$Mf = M_{\text{CaCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}} f = M_{\text{CaCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}}^{1/2}.$$

УК-1, УК-3, ПК-1, ПК-2, ПК-6

Задача 5. Рассчитайте фактора эквивалентности (f) и молярную массу эквивалента вещества (M_f), для вещества вступающего в реакцию электрофильного замещения и приведите пример.

Пример: Количественное определение тимола броматометрическим методом. Метод основан на реакции электрофильного замещения.

Тимол - определяемое вещество, калия бромата - титрант с концентрацией равной 0,1 моль/л, титрование проводится в присутствии избытка калия бромида в кислой среде:



$f = 1/z$, где z равен числу атомов брома участвующих в реакции электрофильного замещения, с учетом стехиометрических коэффициентов фактор эквивалентности будет равен: $f = 1/4$;

$$Mf = M_{\text{timoла}} \cdot f = M_{\text{timoла}} \cdot 1/4.$$

УК-1, УК-3, ПК-1, ПК-2, ПК-6

6. Домашнее задание по теме занятия
7. Рекомендации по учебно-исследовательской работе студентов (УИРС)

8. Рекомендованная литература по теме занятия:

Основная

п/п	Наименование, вид издания	Автор (-ы), составитель (-и), редактор (-ы)	Место издания, издательство, год
	2	3	4
	Фармацевтическая химия : учеб. пособие для вузов	ред. А. П. Арзамасцев.	М. : ГЭОТАР-Медиа, 2008
	Фармацевтическая химия : учеб. пособие для вузов	ред. В. Г. Беликов.	М. : Медпресс-информ, 2009

Дополнительная

п/п	Наименование, вид издания	Автор (-ы), составитель (-и), редактор (-ы)	Место издания, издательство, год
	2	3	4
	Стандартизация лекарственных средств : учеб. пособие	Е. А. Краснов, Т. В. Кадырова	Томск : СибГМУ, 2008
	Фармацевтическая химия [Электронный ресурс] : сб. тестовых заданий с эталонами ответов для студентов очной и заочной формы обучения, обучающихся по специальности 060108 – Фармация. - Режим доступа: http://krasgmu.vmede.ru/index.php?page[common]=elib&cat=&res_id=1985	сост. Н. В. Кувачева, Е. С. Гагарина, А. В. Озерская	Красноярск : КрасГМУ, 2011
	Фармацевтическая химия : рук. к практ. занятиям для студентов по спец. 060108 - Фармация	Е. С. Гагарина, А. В. Озерская, Н. В. Кувачева [и др.]	Красноярск : тип. КрасГМУ, 2009

	Фармацевтическая химия. Курс лекций : учеб. пособие. Кн.1. 3 курс	В. В. Чупак-Белоусов	М. : Бином, 2012.
	Фармацевтическая химия. Курс лекций : учеб. пособие. Кн.2. 4 курс	В. В. Чупак-Белоусов	М. : Бином, 2012.
	Фармацевтический анализ неорганических препаратов : учеб. пособие к практическим занятиям для студентов, обучающихся по спец. 060108 - Фармация	Е. С. Гагарина, А. В. Озерская, Н. В. Кувачева	Красноярск : КрасГМУ, 2010

Электронные ресурсы:

1. ЭБС КрасГМУ "Colibris";
2. ЭБС Консультант студента;
3. ЭБС Университетская библиотека OnLine;
- 4.ЭНБ eLibrary

Занятие № 7

1. Индекс: ОД.О.01.2.3.2 **Тема занятия:** Определение примесей к лекарственным средствам.

2. Форма организации учебного процесса: практическое занятие.

3. Значение темы:

Важнейшей частью фармакопейного анализа является контроль чистоты лекарственных веществ. Важность и необходимость контроля чистоты обусловлена тем, что присутствие примесей в лекарственных веществах не только снижает их фармакологическое действие, но и часто делает их опасными для здоровья человека. Фармакопейные статьи на лекарственные вещества включают в себя те или иные методы контроля чистоты наряду с методами идентификации и методами количественного определения. Совокупность этих методов позволяет надежно оценивать качество лекарственных веществ и пригодность их для применения в медицине. Определение физико-химических свойств и количественного содержания лекарственного вещества помогает лишь косвенно судить о его чистоте, поэтому контроль содержания примесей является необходимой составной частью контроля качества лекарственных веществ.

4. Цели обучения:

- общая (обучающийся должен обладать УК-1,УК-3, ПК-1, ПК-2,ПК-6)
- учебная: знать основные методы качественного и количественного определения лекарственных средств устройство и принципы работы современного лабораторного оборудования, уметь: анализировать по методикам количественного определения, предусмотренным соответствующими нормативными документами, лекарственные средства, владеть: техникой использования физико-химических, титриметрических,

гравиметрических и хроматографических методов анализа лекарственных средств.

5. План изучения темы

5.1. Контроль исходного уровня знаний

1. Титр титранта по определяемому веществу это:

- 1). Количество определяемого вещества, химически равноценное в реакции одному мл титранта;
- 2). Количество определяемого вещества, химически равноценное в реакции объему титранта, пошедшего на титрование;
- 3). Количество титранта, химически равноценное в реакции 0,1 моль/л определяемого вещества.
- 4). Количество титранта, химически равноценное в реакции 0,5 моль/л определяемого вещества.

ПК-1

2. Укажите способы приготовления титрованных растворов.

- 1). Из фиксаналов;
- 2). Из концентратов;
- 3). По точной навеске химически чистого вещества;
- 4). Из стандартных образцов.

ПК-2

3. Укажите способы и соответствующие формулы для определения концентрации титрованного раствора.

- 1). По точной навеске химически чистого вещества;
- 2). По приблизительной массе химически чистого вещества;
- 3). По титрованному раствору известной концентрации;
- 4). $M = \frac{M_0}{V_0} * V_0$

ПК-1

4. Какой концентрации могут использоваться титранты?

- а). 0,01 моль/л
- б). 0,02 моль/л;
- в). 0,05 моль/л;
- г). 0,1 моль/л;

ПК-1

5. Выраженная в граммах масса растворенного вещества, содержащаяся в 1мл раствора, это:

- 1). Титр;
- 2). Молярность;
- 3). Титр по определяемому веществу.
- 4). Средний титр ПК-2

5.2. Основные понятия и положения темы

Примеси в лекарственных веществах можно классифицировать по следующим признакам: источники и пути попадания, фармакологические свойства, методы определения.

1. По источникам и путям попадания в лекарственные вещества примеси делятся на общие технологические, специфические и механические.

2. По фармакологическим свойствам примеси делятся на токсичные, существенно изменяющие фармакологические свойства лекарственного вещества, и нетоксичные.

3. По способам определения все примеси можно разделить на две группы: определяемые эталонными и определяемые безэталонными методами. Общими технологическими примесями называют такие, присутствие которых в лекарственных веществах так или иначе связано с технологией их производства и использованием в этом производстве широко применяемых (общих) реактивов. Пути попадания этих примесей в лекарственные вещества являются разнообразные технологические процессы, в которых используются общие реактивы. К таким широко применяемым реактивам относятся серная и хлористоводородная кислоты, растворы аммиака, безводный хлорид кальция и др. Сами химические процессы могут осуществляться не только в стеклянной аппаратуре, но и в металлической. Например, подкисление реакционной массы обычно осуществляется серной или хлористоводородной кислотой. Нейтрализацию реакционной массы часто проводят не только растворами щелочей, но и известью или раствором аммиака. Сушку экстрактов часто осуществляют безводным хлоридом кальция или сульфатом натрия и др. ГФХ и ГФХІ выделяют восемь общих технологических примесей, а именно: хлориды, сульфаты, аммоний, кальций, цинк, железо, тяжелые металлы и мышьяк. Источниками этих общих технологических примесей являются: хлоридов – хлористоводородная кислота и ее соли; сульфатов – серная кислота и ее соли; аммония – аммиак и соли аммония; кальция – гашеная и негашеная известь, хлорид кальция; цинка, железа и тяжелых металлов – химическое технологическое оборудование: реакторы, продуктопроводы, кристаллизаторы и т.д.; мышьяка – серная кислота.

Специфическими примесями называют такие, которые характерны для одного или нескольких лекарственных веществ, имеющих близкое строение. Источниками специфических примесей могут быть сырье, полупродукты синтеза или само лекарственное вещество, подвергающееся при хранении различным превращениям. Например, бруцин является специфической примесью для стрихнина нитрата. Ни в одном из других лекарственных веществ он не контролируется, поскольку сопутствует лишь стрихнину в сырье, из которого его получают (семена чилибухи). 4-аминоантипирин контролируют в амидопирине и анальгине, поскольку он является общим полупродуктом в синтезе обоих лекарственных веществ. В подавляющем большинстве органических лекарственных веществ, в особенности содержащих гетероатомы (азот, галогены, серу и др.), сложные

карбоциклические насыщенные и ненасыщенные системы, ароматические циклы с электронодонорными заместителями и другие реакционноспособные группировки, при хранении возможно образование специфических примесей.

Основными реакциями, обуславливающими накопление примесей при хранении, являются гидролиз, окисление, декарбоксилирование, внутримолекулярные перегруппировки, фотохимические реакции. Вот почему большинство лекарственных веществ имеет определенные, ограниченные сроки годности. Механические примеси (пыль, частицы фильтрующих и других вспомогательных материалов и др.) могут присутствовать не только в лекарственных веществах, но и в их лекарственных формах. Особенно опасно наличие механических примесей в инъекционных растворах. Определенной гарантией отсутствия механических примесей является соблюдение санитарно-технических и технологических норм производства лекарственных средств в соответствии с международными нормами (GMP – Good Manufacturing Practice). К токсичным примесям из группы общих технологических примесей относятся тяжелые металлы и мышьяк. Часто специфические примеси могут не только быть токсичными (например, бруцин встрихнина нитрате), но и существенно снижать основное фармакологическое действие лекарственного вещества (например, магний-ион в кальция хлориде – антагонист по действию кальций-иона при внутривенном введении) или обуславливать вредное побочное действие (например, салициловая кислота в ацетилсалициловой кислоте, обуславливающая ulcerогенное действие). По способам определения все примеси делятся на две группы: определяемые эталонными и безэталонными методами. Эталонным называют метод, в котором используется стандартный раствор определяемой примеси. Безэталонным – метод, в котором не используется эталонный раствор определяемой примеси.

Сами методы определения примесей делятся на химические, спектральные и хроматографические. Химическими называют методы, основанные на проведении химических реакций, позволяющих выявить данные примеси. В спектральных методах (ИК-, УФ- и ПМР-спектроскопия) о наличии примесей и их содержании можно судить по наличию дополнительных полос поглощения в спектрах и их относительной интенсивности. В хроматографических методах для обнаружения примесей используется явление разделения смеси веществ, находящихся в одной фазе при ее движении относительно другой, как правило, неподвижной фазы. В зависимости от природы фаз, их агрегатного состояния и способов регистрации разделения различают: бумажную хроматографию, тонкослойную хроматографию (ТСХ), газожидкостную хроматографию (ГЖХ), высокоэффективную жидкостную хроматографию (ВЭЖХ), хромато-масс-спектрометрию. Хроматографические и спектральные методы применяют, как правило, для контроля специфических примесей, а химические методы – главным образом для контроля общих технологических примесей. Следует отметить, что спектральные и хроматографические методы бурно развиваются и все шире внедряются в анализ лекарственных

веществ и препаратов. Химические эталонные и безэталонные методы контроля общих технологических примесей занимают основное место в общей совокупности методов контроля чистоты лекарственных веществ.

5.3. Самостоятельная работа по теме:

1. Какие растворы называются титрованными? Укажите их назначение.
2. Каковы способы выражения концентрации титрованных растворов?
3. Каковы наиболее употребительные концентрации титрованных растворов?
4. Приведите определение молярности, титра, титра по определяемому веществу.

5. Как рассчитывается титр по определяемому веществу? Где используется эта величина? Поясните смысл определения титра по определяемому веществу на конкретных примерах из ФС: натрия хлорида и др. Выведите расчетную формулу для определения массовой доли вещества в граммах, процентах.

5.4. Итоговый контроль занятий:

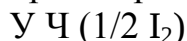
Задача 1. Опишите приготовление и приведите расчетную формулу установки титра раствора аммония роданида (0,1 моль/л):



1 мл раствора содержит 0,007612 г аммония роданида.

УК-1,УК-3, ПК-1, ПК-2,ПК-6

Задача 2. Опишите приготовление, особенности хранения и приведите расчетную формулу установки титра раствора йода (0, 1 моль/л).



1 мл раствора содержит 0,01269 г йода.

УК-1,УК-3, ПК-1, ПК-2,ПК-6

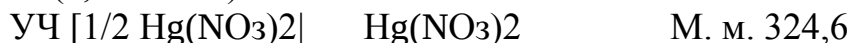
Задача 3. Опишите особенности приготовления и укажите расчетную формулу установки титра раствора натрия нитрита (0, 1 моль/л):



1 мл раствора содержит 0,0069 г натрия нитрита.

УК-1,УК-3, ПК-1, ПК-2,ПК-6

Задача 4. Укажите расчетную формулу и способ установки титра раствора ртути (II) нитрата (0,1 моль/л):



1 мл раствора содержит 0,01623 г ртути (II) нитрата.

УК-1,УК-3, ПК-1, ПК-2,ПК-6

Задача 5. Как поступают в случае укрепления титрованного раствора?

УК-1,УК-3, ПК-1, ПК-2,ПК-6

6. Домашнее задание по теме занятия

1. Государственная фармакопея (введение, общие и частные статьи).
2. Структура статей на ЛС.
3. Унификация требований к анализу ЛС (общие ФС).
4. Международная фармакопея (назначение, особенности, издающая организация).
5. Особенности фармацевтического анализа.

7. Рекомендации по учебно-исследовательской работе студентов (УИРС)

Предложить студентам, подготовить обучающие программы по изучаемой теме.

8. Рекомендованная литература по теме занятия:

Основная

п/п	Наименование, вид издания	Автор (-ы), составитель (-и), редактор (-ы)	Место издания, издательство, год
	2	3	4
	Фармацевтическая химия : учеб. пособие для вузов	ред. А. П. Арзамасцев.	М. : ГЭОТАР-Медиа, 2008
	Фармацевтическая химия : учеб. пособие для вузов	ред. В. Г. Беликов.	М. : Медпресс-информ, 2009

Дополнительная

п/п	Наименование, вид издания	Автор (-ы), составитель (-и), редактор (-ы)	Место издания, издательство, год
	2	3	4
	Стандартизация лекарственных средств : учеб. пособие	Е. А. Краснов, Т. В. Кадырова	Томск : СибГМУ, 2008
	Фармацевтическая химия [Электронный ресурс] : сб. тестовых заданий с эталонами ответов для студентов очной и заочной формы обучения, обучающихся по	сост. Н. В. Кувачева, Е. С. Гагарина, А. В. Озерская	Красноярск : КрасГМУ, 2011

	специальности 060108 – Фармация. - Режим доступа: http://krasgmu.vmede.ru/index.php?page[common]=elib&cat=&res_id=1985		
	Фармацевтическая химия : рук. к практ. занятиям для студентов по спец. 060108 - Фармация	Е. С. Гагарина, А. В. Озерская, Н. В. Кувачева [и др.]	Кра сноярск : тип. КрасГМУ , 2009
	Фармацевтическая химия. Курс лекций : учеб. пособие. Кн.1. 3 курс	В. В. Чупак- Белоусов	М. : Бином, 2012.
	Фармацевтическая химия. Курс лекций : учеб. пособие. Кн.2. 4 курс	В. В. Чупак- Белоусов	М. : Бином, 2012.
	Фармацевтический анализ неорганических препаратов : учеб. пособие к практическим занятиям для студентов, обучающихся по спец. 060108 - Фармация	Е. С. Гагарина, А. В. Озерская, Н. В. Кувачева	Кра сноярск : КрасГМУ , 2010

Электронные ресурсы:

1. ЭБС КрасГМУ "Colibris";
2. ЭБС Консультант студента;
3. ЭБС Университетская библиотека OnLine;
- 4.ЭНБ eLibrary

Занятие № 8

1. Индекс: ОД.О.01.2.3.3. **Тема:** Анализ подлинности лекарственных средств. Особенности определения, применяемые методы и реактивы.

2. Форма организации учебного процесса: практическое занятие.

3. Значение изучения темы: Испытание на подлинность это подтверждение идентичности анализируемого лекарственного вещества (лекарственной формы), осуществляемое на основе требований Фармакопеи или другой нормативно-технической документации (НТД). Испытания выполняют физическими, химическими и физико-химическими методами. Непременным условием объективного испытания подлинности лекарственного вещества является идентификация тех ионов и функциональных групп, входящих в структуру молекул, которые обуславливают фармакологическую активность. С помощью физических и химических констант (удельного вращения, рН среды, показателя преломления, УФ- и ИК-спектра) подтверждают и другие свойства молекул, оказывающие влияние на фармакологический эффект. Применяемые в фармацевтическом анализе химические реакции сопровождаются

образованием окрашенных соединений, выделением газообразных или нерастворимых в воде соединений. Последние можно идентифицировать по температуре плавления.

4. Цели обучения:

- общая (обучающийся должен обладать УК-1,УК-3, ПК-1, ПК-2,ПК-4)
- учебная: знать основные методы качественного и количественного определения лекарственных средств устройство и принципы работы современного лабораторного оборудования, уметь: анализировать по методикам количественного определения, предусмотренным соответствующими нормативными документами, лекарственные средства, владеть: техникой использования физико-химических, титриметрических, гравиметрических и хроматографических методов анализа лекарственных средств.

5. План изучения темы:

5.1. Контроль исходного уровня знаний:

1. Какие виды нормативной документации на лекарственное средство используются в настоящее время:

- 1) ГОСТ, ОСТ;
- 2) ФС, ФСП;
- 3) МРТУ.
- 1) ТУ

ПК-1

2.Первая Российская фармакопея вышла в:

- 1)1911 году;
- 2)1917
- 3)1866
- 4) 1880

ПК-2

3. Действующими в настоящее время Российскими фармакопеями являются:

- 1) ГФ 13;
- 2) ГФ 11, ГФ 12;
- 3) ГФ10, ГФ 11.
- 4) ГФ 14

ПК-1

4. Какие типы фармакопейных статей включены в ГФ:

- 1) ФС, ОФС;
- 2) ФСП, ФС;
- 3) только ФС;
- 4) только ОФС.

ПК-2

5. Требования Международной фармакопеи носят характер:

- 1) рекомендательный;
- 2) законодательный;
- 3) законодательный только для стран членов ВОЗ.

5.2. Основные понятия и положения темы

В фармацевтическом анализе используются разнообразные методы исследования: физические, физико-химические, химические, биологические. Применение физических и физико-химических методов требует соответствующих приборов и инструментов, поэтому данные методы называют также приборными, или инструментальными.

С помощью физико-химических методов измеряют физические константы анализируемой системы, которые изменяются в результате химических реакций. К этой группе методов относятся оптические, электрохимические, хроматографические.

Химические методы анализа основаны на выполнении химических реакций.

Подлинность лекарственного вещества подтверждают: агрегатное состояние (твердое вещество, жидкость, газ); окраска, запах; форма кристаллов или вид аморфного вещества; гигроскопичность или степень выветриваемости на воздухе; устойчивость к воздействию света, кислорода воздуха; летучесть, подвижность, воспламеняемость (жидкостей). Окраска лекарственного вещества одно из характерных свойств, позволяющее осуществить его предварительную идентификацию.

Методики, используемые в фармацевтическом анализе, должны быть чувствительными, специфическими, избирательными, быстрыми и пригодными для экспресс-анализа в условиях аптеки.

Установление подлинности неорганических лекарственных веществ заключается в обнаружении с помощью химических реакций катионов и анионов, входящих в состав молекул. Химические реакции, применяемые для идентификации органических лекарственных веществ, основаны на использовании функционального анализа.

5.3. Самостоятельная работа по теме

1. Государственная фармакопея (введение, общие и частные статьи). УК-1, УК-3, ПК-1, ПК-2, ПК-4
2. Структура статей на ЛС. УК-1, УК-3, ПК-1, ПК-2, ПК-4
3. Унификация требований к анализу ЛС (общие ФС). УК-1, УК-3, ПК-1, ПК-2, ПК-4
4. Международная фармакопея (назначение, особенности, издающая организация). УК-1, УК-3, ПК-1, ПК-2, ПК-4
5. Особенности фармацевтического анализа. УК-1, УК-3, ПК-1, ПК-2, ПК-4

5.4. Итоговый контроль знаний:

6. Домашнее задание по теме занятия
7. Примерная тематика НИР по теме

1. Спектральные методы анализа лекарственных средств: спектрофотометрия в УФ- и видимой областях, флуориметрия, фототурбидиметрия, фотоэлектроколориметрия. Основной закон светопоглощения. Основные части фотоэлектроколориметра и принцип работы на приборах.
2. Спектральные методы анализа лекарственных средств: спектрофотометрия в ИК-области. Основные части ИК-спектрометра и принцип работы на приборах.
3. Предложить студентам, подготовить обучающие программы по изучаемой теме.
4. Сущность тонкослойной хроматографии (ТСХ). Проведение качественного и количественного анализа методом ТСХ.

8. Рекомендованная литература по теме занятия:

Основная

п/п	Наименование, вид издания	Автор (-ы), составитель (-и), редактор (-ы)	Место издания, издательство, год
	2	3	4
	Фармацевтическая химия : учеб. пособие для вузов	ред. А. П. Арзамасцев.	М. : ГЭОТАР-Медиа, 2008
	Фармацевтическая химия : учеб. пособие для вузов	ред. В. Г. Беликов.	М. : Медпресс-информ, 2009

Дополнительная

п/п	Наименование, вид издания	Автор (-ы), составитель (-и), редактор (-ы)	Место издания, издательство, год
	2	3	4
	Стандартизация лекарственных средств : учеб. пособие	Е. А. Краснов, Т. В. Кадырова	Томск : СибГМУ, 2008
	Фармацевтическая химия [Электронный ресурс] : сб. тестовых заданий с эталонами ответов для студентов очной и заочной формы обучения, обучающихся по специальности 060108 – Фармация. - Режим доступа: http://krasgmu.vmede.ru/index.php?page[common]=elib&cat=&res_id=1985	сост. Н. В. Кувачева, Е. С. Гагарина, А. В. Озерская	Красноярск : КрасГМУ, 2011
	Фармацевтическая химия : рук. к практ. занятиям для студентов по спец. 060108 - Фармация	Е. С. Гагарина, А. В. Озерская, Н. В. Кувачева [и др.]	Красноярск : тип. КрасГМУ, 2009
	Фармацевтическая химия. Курс лекций : учеб. пособие. Кн.1. 3 курс	В. В. Чупак-Белоусов	М. : Бином, 2012.

	Фармацевтическая химия. Курс лекций : учеб. пособие. Кн.2. 4 курс	В. В. Чупак-Белоусов	М. : Бином, 2012.
	Фармацевтический анализ неорганических препаратов : учеб. пособие к практическим занятиям для студентов, обучающихся по спец. 060108 - Фармация	Е. С. Гагарина, А. В. Озерская, Н. В. Кувачева	Красноярск : КрасГМУ, 2010

Электронные ресурсы:

1. ЭБС КрасГМУ "Colibris";
2. ЭБС Консультант студента;
3. ЭБС Университетская библиотека OnLine;
- 4.ЭНБ eLibrary

Занятие № 9

1.Индекс: ОД.О.01.2.3.4. **Тема занятия:** Анализ количественного содержания лекарственных средств. Особенности определения, применяемые методы и реактивы.

2. Форма организации занятия: практическое занятие.

3. Значение изучения темы:

Химические методы оказались самыми надежными и эффективными, они дают возможность выполнить анализ быстро и с высокой достоверностью. В случае сомнения в результатах анализа последнее слово остается за химическими методами.

4. Цели обучения:

- общая (обучающийся должен обладать УК-1,УК-3, ПК-1, ПК-2,ПК-6)
- учебная: знать основные методы качественного и количественного определения лекарственных средств устройство и принципы работы современного лабораторного оборудования, уметь: анализировать по методикам количественного определения, предусмотренным соответствующими нормативными документами, лекарственные средства, владеть: техникой использования физико-химических, титриметрических, гравиметрических и хроматографических методов анализа лекарственных средств.

5. План изучения темы:

5.1. Контроль исходного уровня знаний:

1. Окрашенным лекарственным веществом является:

- 1) йод;
 - 2) калия хлорид;
 - 3) натрия хлорид;
 - 4) натрия йодид.
- ПК-1

2. При добавлении к раствору лекарственного вещества кислоты азотной разведенной и раствора серебра нитрата образуется белый творожистый осадок, растворимый в растворе аммиака:

- 1) натрия йодид;
- 2) калия йодид;
- 3) натрия хлорид;
- 4) раствор йода спиртовый 5%.

ПК-2

3. При добавлении к раствору лекарственного вещества раствора хлорамина в присутствии кислоты хлороводородной и хлороформа (при взбалтывании) хлороформный слой окрашивается в желто-бурый цвет:

- 1) калия йодид;
- 2) натрия хлорид;
- 3) натрия фторид;
- 4) натрия бромид.

ПК-1

4. При взаимодействии кислоты хлороводородной разведенной с марганца (IV) оксидом выделяется:

- 1) кислород;
- 2) хлор;
- 3) хлора (I) оксид;
- 4) хлора (VII) оксид.

ПК-2

5. Примесь йодидов в препаратах калия бромид и натрия бромид определяют реакцией с:

- 1) серебра нитратом;
- 2) хлорамином;
- 3) кислотой серной концентрированной;
- 4) железа (III) хлоридом.

ПК-1

5.2. Основные понятия и положения темы

Количественные методы химического анализа подразделяют на гравиметрический, титриметрический, газометрический анализ и количественный элементный анализ.

Гравиметрический (весовой) метод

Гравиметрический метод основан на взвешивании осажденного вещества в виде малорастворимого соединения или отгонки органических растворителей после извлечения лекарственного вещества. Метод точен, но длителен, так как предусматривает такие операции, как фильтрование, промывание, высушивание (или прокаливание) до постоянной массы.

Из неорганических лекарственных веществ гравиметрическим методом можно определять сульфаты, переводя их в нерастворимые соли бария, и силикаты, предварительно прокаливая до диоксида кремния.

Рекомендуемые ГФ методики гравиметрического анализа препаратов солей хинина основаны на осаждении основания этого алкалоида под действием раствора гидроксида натрия. Аналогично определяют бигумаль. Препараты бензилпенициллина осаждают в виде N-этилпиперидиновой соли бензилпенициллина; прогестерон в виде гидро- зона. Возможно применение гравиметрии для определения алкалоидов (взвешиванием свободных от примесей оснований или пикратов, пикролонатов, кремневольфраматов, тетрафенилборатов), а также для определения некоторых витаминов, которые осаждают в виде нерастворимых в воде продуктов гидролиза (викасол, рутин) или в виде кремневольфрамата (тиамина бромид). Известны также гравиметрические методики, основанные на осаждении из натриевых солей кислотных форм барбитуратов.

Титриметрические (объемные) методы

Наибольшее применение получил титриметрический метод. Название происходит от слова "титр" (фр.) концентрация. Основная операция методатитрование, заключающаяся в постепенном приливании к раствору анализируемого вещества титрованного раствора до точки эквивалентности. По измеренному объему титрованного раствора рассчитывают количественное содержание вещества.

Титриметрический метод анализа получил широкое распространение потому, что он позволяет использовать разнообразные химические реакции и определять вещества, учитывая их свойства и строение. Он выполняется быстро, с большой степенью точности, не нуждается в сложном оснащении и может использоваться как в лабораториях, так и в аптеках.

Для количественного определения лекарственного вещества титриметрическим методом необходимы титрованный (стандартный) раствор, набор простой лабораторной посуды (бюретки, пипетки, мерные колбы колбы для титрования) и средств фиксации точки эквивалентности (конечной точки титрования). Последнюю фиксируют как с помощью индикаторов, так и с помощью физико- химических методов, измеряя приборами физическую константу системы (потенциометрическое, амперометрическое титрование и др. способы). Однако не всякая химическая реакция может быть применима для процесса титрования. К реакциям, используемым в титриметрическом методе, предъявляются следующие требования:

- возможность фиксировать точку эквивалентности (конечную точку титрования);
- количественное протекание реакции, т. е. в реакцию должно вступить 100 % анализируемого вещества. Для этого необходимо строго соблюдать определенные условия титрования:
 - реакция должна протекать быстро;
 - не допускаются побочные реакции.

В зависимости от типа реакции, положенной в основу титрования, различают;

кислотно-основное титрование;
осадительное титрование;
комплексиметрическое титрование;
комплексометрическое титрование;
окислительно-восстановительное титрование.

5.3. Самостоятельная работа по теме:

1. Опишите физические и химические свойства натрия хлорида, натрия бромида и калия йодида. Сравните их восстановительные свойства и укажите, как эти свойства используют в анализе подлинности данных препаратов. УК-1, УК-3, ПК-1, ПК-2, ПК-6

2. Приведите известные вам методы аргентометрического количественного определения лекарственных веществ группы галогенидов. Укажите сущность каждого метода (способы титрования, определение точки эквивалентности, формулы расчета). УК-1, УК-3, ПК-1, ПК-2, ПК-6

5.4. Итоговый контроль знаний:

Ситуационные задачи по теме.

Задача 1. Нарисуйте структурную формулу натрия эозината и вероятную модель осадка в точке эквивалентности.

Задача 2. Какие специфические примеси могут содержаться в препаратах калия и натрия бромидах и как их обнаружить?

Задача 3. Какие специфические примеси могут содержаться в препаратах калия и натрия иодидах и как их обнаружить?

Задача 4. Напишите реакции обнаружения натрия фторида.

6. Домашнее задание по теме занятия:

7. Рекомендации по выполнению НИР, в том числе список тем, предлагаемых кафедрами:

Подготовить обучающие программы по изучаемой теме.

8. Рекомендованная литература по теме занятия:

Основная

п/п	Наименование, вид издания	Автор (-ы), составитель (-и), редактор (-ы)	Место издания, издательство, год
	2	3	4
	Фармацевтическая химия : учеб. пособие для вузов	ред. А. П. Арзамасцев.	М. : ГЭОТАР-Медиа, 2008
	Фармацевтическая химия : учеб. пособие для вузов	ред. В. Г. Беликов.	М. : Медпресс-информ, 2009

Дополнительная

п/п	Наименование, вид издания	Автор (-ы), составитель (-и), редактор (-ы)	Место издания, издательство, год
	2	3	4
	Стандартизация лекарственных средств : учеб. пособие	Е. А. Краснов, Т. В. Кадырова	Томск : СибГМУ, 2008
	Фармацевтическая химия [Электронный ресурс] : сб. тестовых заданий с эталонами ответов для студентов очной и заочной формы обучения, обучающихся по специальности 060108 – Фармация. - Режим доступа: http://krasgmu.vmede.ru/index.php?page[common]=elib&cat=&res_id=1985	сост. Н. В. Кувачева, Е. С. Гагарина, А. В. Озерская	Красноярск : КрасГМУ, 2011
	Фармацевтическая химия : рук. к практ. занятиям для студентов по спец. 060108 - Фармация	Е. С. Гагарина, А. В. Озерская, Н. В. Кувачева [и др.]	Красноярск : тип. КрасГМУ, 2009

	Фармацевтическая химия. Курс лекций : учеб. пособие. Кн.1. 3 курс	В. В. Чупак-Белоусов	М. : Бином, 2012.
	Фармацевтическая химия. Курс лекций : учеб. пособие. Кн.2. 4 курс	В. В. Чупак-Белоусов	М. : Бином, 2012.
	Фармацевтический анализ неорганических препаратов : учеб. пособие к практическим занятиям для студентов, обучающихся по спец. 060108 - Фармация	Е. С. Гагарина, А. В. Озерская, Н. В. Кувачева	Красноярск : КрасГМУ, 2010

Электронные ресурсы:

1. ЭБС КрасГМУ "Colibris";
2. ЭБС Консультант студента;
3. ЭБС Университетская библиотека OnLine;
- 4.ЭНБ eLibrary

Занятие № 10

1. Индекс: ОД.О.01.1.1.2. **Тема занятия:** Общие фармакопейные статьи на лекарственные формы. Основные параметры стандартизации.

2. Форма организации занятия: практическое занятие.

3. Значение изучения темы.

Стандартизация в здравоохранении - это деятельность, направленная на достижение оптимальной степени упорядочения путем разработки и установления требований, норм, правил, характеристик условий, технологий, работ, услуг, применяемых в здравоохранении. Документы государственной стандартизации обязательны для всех предприятий независимо от их подчинения и формы собственности.

4. Цели обучения:

- общая (обучающийся должен обладать УК-1,УК-3, ПК-1, ПК-2)
- учебная: знатьосновные методы качественного и количественного определения лекарственных средств устройство и принципы работы современного лабораторного оборудования, уметь: анализировать по методикам количественного определения, предусмотренным соответствующими нормативными документами, лекарственные средства, владеть: техникой использования физико-химических, титриметрических, гравиметрических и хроматографических методов анализа лекарственных средств.

5. План изучения темы:

5.1. Контроль исходного уровня занятий:

1. В виде инъекционных растворов применяются:

- 1) магния сульфат;

- 2) кальция хлорид;
- 3) натрия хлорид;
- 4) натрия тетраборат.

ПК-1

2. С помощью метода комплексонометрии количественно определяют:

- 1) магния сульфат;
- 2) кальция хлорид;
- 3) лития карбонат;
- 4) натрия тетраборат.

ПК-2

3. Не пропускает рентгеновские лучи и применяется при рентгенологических исследованиях:

- 1) лития карбонат;
- 2) натрия тетраборат;
- 3) бария сульфат;
- 4) кислота борная.

ПК-1

4. Для доказательства бария сульфата для рентгеноскопии препарат предварительно:

- 1) растворяют в кислоте;
- 2) растворяют в щелочи;
- 3) кипятят с кислотой;
- 4) кипятят с натрия карбонатом.

ПК-2

5. Характерную окраску пламени дают:

- 1) кальция хлорид;
- 2) натрия гидрокарбонат;
- 3) лития карбонат;
- 4) магния сульфат.

ПК-1

5.2. Основные понятия и положения темы

Стандарт качества лекарственных средств (ЛС)- это нормативный документ, содержащий перечень нормируемых показателей и методов контроля качества ЛС. Показатели качества ЛС вместе с методиками анализа по каждому показателю излагаются в специальной нормативной документации. Если эта документация является государственным стандартом качества ЛС, она называется фармакопейной статьей (ФС). Установление подлинности, анализ чистоты и количественное определение составляют в данном случае суть того, что называют «фармакопейный анализ». ФС входят, в свою очередь, в сборник стандартов качества ЛС, называемый «фармакопея», которая издается и действует на уровне одного или нескольких государств. Требования, изложенные в фармакопее,

обязательны для всех организаций, стандартизирующих, изготавливающих и контролирующих лекарства на соответствующей территории.

ФС - стандарт качества конкретного ЛС. Это может быть как субстанция (лекарственное вещество), так и препарат (дозированное ЛС, готовое к применению). ФС, собственно, и является тем НД, в котором изложены методики установления подлинности, анализ чистоты и количественного определения.

ОФС содержат информацию общего характера. В них излагаются часто встречающиеся методики (чтобы каждый раз не писать их в ФС), описываются общие методы анализа-химические, физические, физикохимические (опять же, чтобы каждый раз не описывать в ФС, например, способы измерения оптической плотности растворов или принципы хроматографии), описываются общие требования к лекарственным формам и др.

5.3. Самостоятельная работа по теме:

1. Охарактеризуйте свойства (внешний вид, растворимость) лекарственных веществ группы магния (магния окись, магния сульфат). Напишите общие и частные реакции, характеризующие подлинность данных препаратов. УК-1, УК-3, ПК-1, ПК-2

2. Перечислите условия проведения комплексонометрического метода количественного определения для препаратов группы магния. Укажите причину возможных отклонений в количественном содержании препаратов группы магния в связи с их изменением из-за неправильного хранения. УК-1, УК-3, ПК-1, ПК-2

3. Обоснуйте, почему для цинка оксида ГФ регламентирует показатель потери массы при прокаливании. УК-1, УК-3, ПК-1, ПК-2

4. Объясните, почему водные растворы цинка сульфата, меди сульфата, железа сульфата имеют кислую реакцию среды? Напишите уравнения реакций. УК-1, УК-3, ПК-1, ПК-2

5. Приведите общие реагенты, которые можно применить для определения подлинности лекарственных веществ изучаемой группы. Приведите уравнения реакций. УК-1, УК-3, ПК-1, ПК-2

5.4. Итоговый контроль знаний:

Задача 1. Напишите реакции подлинности, количественного определения и укажите особенности их проведения на цинк.

УК-1, УК-3, ПК-1, ПК-2

Задача 2. Напишите реакции подлинности, количественного определения и укажите особенности их проведения на магний.

УК-1, УК-3, ПК-1, ПК-2

Задача 3. Напишите реакции подлинности, количественного определения и укажите особенности их проведения на медь.

УК-1, УК-3, ПК-1, ПК-2

Задача 4. Напишите реакции подлинности и укажите особенности их проведения на железо 2+.

УК-1,УК-3, ПК-1, ПК-2

Задача 5. Напишите реакции подлинности, количественного определения и укажите особенности их проведения на серебро.

УК-1,УК-3, ПК-1, ПК-2

6. Домашнее задание по теме занятия

7. Рекомендации по выполнению НИР, в том числе список тем, предлагаемых кафедрами

Подготовить обучающие программы по изучаемой теме.

8. Рекомендованная литература по теме занятия:

Основная

п/п	Наименование, вид издания	Автор (-ы), составитель (-и), редактор (-ы)	Место издания, издательство, год
	2	3	4
	Фармацевтическая химия : учеб. пособие для вузов	ред. А. П. Арзамасцев.	М. : ГЭОТАР-Медиа, 2008
	Фармацевтическая химия : учеб. пособие для вузов	ред. В. Г. Беликов.	М. : Медпресс-информ, 2009

Дополнительная

п/п	Наименование, вид издания	Автор (-ы), составитель (-и), редактор (-ы)	Место издания, издательство, год
	2	3	4
	Стандартизация лекарственных средств : учеб. пособие	Е. А. Краснов, Т. В. Кадырова	Томск : СибГМУ, 2008
	Фармацевтическая химия [Электронный ресурс] : сб. тестовых заданий с эталонами ответов для студентов очной и заочной формы обучения, обучающихся по	сост. Н. В. Кувачева, Е. С. Гагарина, А. В. Озерская	Красноярск : КрасГМУ, 2011

	специальности 060108 – Фармация. - Режим доступа: http://krasgmu.vmede.ru/index.php?page[common]=elib&cat=&res_id=1985		
	Фармацевтическая химия : рук. к практ. занятиям для студентов по спец. 060108 - Фармация	Е. С. Гагарина, А. В. Озерская, Н. В. Кувачева [и др.]	Кра сноярск : тип. КрасГМУ , 2009
	Фармацевтическая химия. Курс лекций : учеб. пособие. Кн.1. 3 курс	В. В. Чупак- Белоусов	М. : Бином, 2012.
	Фармацевтическая химия. Курс лекций : учеб. пособие. Кн.2. 4 курс	В. В. Чупак- Белоусов	М. : Бином, 2012.
	Фармацевтический анализ неорганических препаратов : учеб. пособие к практическим занятиям для студентов, обучающихся по спец. 060108 - Фармация	Е. С. Гагарина, А. В. Озерская, Н. В. Кувачева	Кра сноярск : КрасГМУ , 2010

Электронные ресурсы:

1. ЭБС КрасГМУ "Colibris";
2. ЭБС Консультант студента;
3. ЭБС Университетская библиотека OnLine;
- 4.ЭНБ eLibrary

Занятие №11

1. Индекс: ОД.О.01.1.1.3. **Тема занятия:** Стандартизация лекарственных средств. Современное состояние и пути совершенствования стандартизации лекарственных средств.

2. Форма организации занятия: практическое занятие.

3. Значение изучения темы

Стандартизация лекарственных средств является, как правило, основным гарантом их высокого качества при серийном производстве и обеспечивает эффективность и безопасность применения. Управление качеством достигается путем осуществления совокупности мероприятий, методов и средств, которые обеспечивают и поддерживают качество продукции. Основой системы управления качеством продукции является стандартизация.

4. Цели обучения:

- общая (обучающийся должен обладать УК-1,УК-3, ПК-1, ПК-2,ПК-8)
- учебная: знать основные методы качественного и количественного определения лекарственных средств устройство и принципы работы современного лабораторного оборудования, уметь: анализировать по

методикам количественного определения, предусмотренным соответствующими нормативными документами, лекарственные средства, владеть: техникой использования физико-химических, титриметрических, гравиметрических и хроматографических методов анализа лекарственных средств.

5. План изучения темы:

5.1 Контроль исходного уровня знаний

1. В виде инъекционных растворов применяются:

- 1) магния сульфат;
- 2) кальция хлорид;
- 3) натрия хлорид;
- 4) натрия тетраборат.

ПК-1

2. С помощью метода комплексонометрии количественно определяют:

- 1) магния сульфат;
- 2) кальция хлорид;
- 3) лития карбонат;
- 4) натрия тетраборат.

ПК-1

3. Не пропускает рентгеновские лучи и применяется при рентгенологических исследованиях:

- 1) лития карбонат;
- 2) натрия тетраборат;
- 3) бария сульфат;
- 4) кислота борная.

ПК-1

4. Для доказательства бария сульфата для рентгеноскопии препарат предварительно:

- 1) растворяют в кислоте;
- 2) растворяют в щелочи;
- 3) кипятят с кислотой;
- 4) кипятят с натрия карбонатом.

ПК-1

5. Характерную окраску пламени дают:

- 1) кальция хлорид;
- 2) натрия гидрокарбонат;
- 3) лития карбонат;
- 4) магния сульфат.

ПК-1

5.2. Основные понятия и положения темы:

Структура и содержание стандартов на лекарственные средства.

Одним из основных международных стандартов на лекарственные средства является введенная в действие в 1996 г. Европейская фармакопея, которая разработана в целях обеспечения общественного здоровья населения

путем создания общественных стандартов, регламентирующих качество лекарственных препаратов.

Члены ВОЗ могут пользоваться Международной фармакопеей, которая регламентирует приемлемые стандарты действенности, чистоты и качества фармацевтических товаров, поступающих на международный рынок. Отличительной особенностью этого стандарта от национальных фармакопей является использование для контроля качества лекарственных препаратов методов, разработанных на основе классических методик. Это делает их доступными и для развивающихся стран, так как методы просты в исполнении и не требуют больших материальных затрат. Исключение составляет лекарственное растительное сырье (ангро), на которое исторически принято формулировать стандарты качества в виде ГОСТ.

Как было сказано ранее, стандартами качества на субстанции, лекарственные средства и лекарственное растительное сырье в медицинской промышленности являются фармакопейные статьи, а при производстве ветеринарных препаратов — ГОСТ и ТУ.

Общие требования к структуре и содержанию фармакопейных статей.

В ОСТ 91500.05.001—00 «Стандарты качества лекарственных средств. Общие положения» определен единый порядок разработки, изложения, оформления, экспертизы, согласования, утверждения и обозначения стандартов качества лекарственных средств.

В этом ОСТе определяется также, что государственные стандарты качества на лекарственные средства носят общее название «Фармакопейная статья» и бывают следующих категорий:

Общая фармакопейная статья (ОФС) — включает перечень нормируемых показателей или методов испытания для конкретной лекарственной формы, описание физических, физико-химических, химических, биохимических, биологических, микробиологических методов анализа лекарственных средств, требования к используемым реактивам, титрованным растворам, индикаторам.

Фармакопейная статья (ФС) разрабатывается на лекарственное средство под международным непатентованным названием, если оно имеется (для монокомпонентных лекарственных средств) и содержит обязательный перечень показателей и методов контроля качества (с учетом его лекарственной формы), соответствующих положениям ведущих зарубежных фармакопей.

Разработка фармакопейной статьи на оригинальное (патентованное) лекарственное средство в течение срока действия патентной защиты и включение ее в Государственную фармакопею возможны лишь по согласованию с разработчиком лекарственного средства либо осуществляется после окончания срока действия патента.

Фармакопейная статья предприятия на лекарственное средство (ФСП) включает перечень нормируемых показателей и методы контроля качества

лекарственных средств, производимых конкретным предприятием с учетом требований Государственной фармакопеи. Причем нормируемые показатели не должны быть ниже требований, установленных Государственной фармакопеей. Срок действия ФСП устанавливается с учетом уровня технологического процесса конкретного производства лекарственного средства, но не более пяти лет.

Общие фармакопейные статьи и фармакопейные статьи на отдельные лекарственные средства составляют Государственную фармакопею (ГФ), которая должна издаваться соответствующим федеральным органом и переиздаваться каждые пять лет.

В настоящее время в Российской Федерации национальным стандартом является Государственная фармакопея СССР XI издания. Готовится к выпуску фармакопея XII издания.

5. 3. Самостоятельная работа по теме:

1. Охарактеризуйте свойства (внешний вид, растворимость) лекарственных веществ группы магния (магния окись, магния сульфат). Напишите общие и частные реакции, характеризующие подлинность данных препаратов. УК-1, УК-3, ПК-1, ПК-2, ПК-8

2. Перечислите условия проведения комплексонометрического метода количественного определения для препаратов группы магния. Укажите причину возможных отклонений в количественном содержании препаратов группы магния в связи с их изменением из-за неправильного хранения. УК-1, УК-3, ПК-1, ПК-2, ПК-8

3. Обоснуйте, почему для цинка оксида ГФ регламентирует показатель потери массы при прокаливании. УК-1, УК-3, ПК-1, ПК-2, ПК-8

4. Объясните, почему водные растворы цинка сульфата, меди сульфата, железа сульфата имеют кислую реакцию среды? Напишите уравнения реакций. УК-1, УК-3, ПК-1, ПК-2, ПК-8

5. Приведите общие реагенты, которые можно применить для определения подлинности лекарственных веществ изучаемой группы. Приведите уравнения реакций. УК-1, УК-3, ПК-1, ПК-2, ПК-8

5.4. Итоговый контроль знаний:

Ситуационные задачи по теме.

Задача 1. Напишите реакции подлинности, количественного определения и укажите особенности их проведения на цинк.

УК-1, УК-3, ПК-1, ПК-2, ПК-8

Задача 2. Напишите реакции подлинности, количественного определения и укажите особенности их проведения на магний.

УК-1, УК-3, ПК-1, ПК-2, ПК-8

Задача 3. Напишите реакции подлинности, количественного определения и укажите особенности их проведения на медь.

УК-1, УК-3, ПК-1, ПК-2, ПК-8

Задача 4. Напишите реакции подлинности и укажите особенности их проведения на железо 2+.

УК-1,УК-3, ПК-1, ПК-2,ПК-8

Задача 5. Напишите реакции подлинности, количественного определения и укажите особенности их проведения на серебро.

УК-1,УК-3, ПК-1, ПК-2,ПК-8

6. Домашнее задание по теме занятия

7. Рекомендации по выполнению НИР, в том числе список тем, предлагаемых кафедрами

Подготовить обучающие программы по изучаемой теме.

8. Рекомендованная литература по теме занятия:

Основная

п/п	Наименование, вид издания	Автор (-ы), составитель (-и), редактор (-ы)	Место издания, издательство, год
	2	3	4
	Фармацевтическая химия : учеб. пособие для вузов	ред. А. П. Арзамасцев.	М. : ГЭОТАР-Медиа, 2008
	Фармацевтическая химия : учеб. пособие для вузов	ред. В. Г. Беликов.	М. : Медпресс-информ, 2009

Дополнительная

п/п	Наименование, вид издания	Автор (-ы), составитель (-и), редактор (-ы)	Место издания, издательство, год
	2	3	4
	Стандартизация лекарственных средств : учеб. пособие	Е. А. Краснов, Т. В. Кадырова	Томск : СибГМУ, 2008
	Фармацевтическая химия [Электронный ресурс] : сб. тестовых заданий с эталонами ответов для студентов очной и заочной формы	сост. Н. В. Кувачева, Е. С. Гагарина, А. В. Озерская	Красноярск : КрасГМУ, 2011

	обучения, обучающихся по специальности 060108 – Фармация. - Режим доступа: http://krasgmu.vmede.ru/index.php?page[common]=elib&cat=&res_id=1985		
	Фармацевтическая химия : рук. к практ. занятиям для студентов по спец. 060108 - Фармация	Е. С. Гагарина, А. В. Озерская, Н. В. Кувачева [и др.]	Красноярск : тип. КрасГМУ, 2009
	Фармацевтическая химия. Курс лекций : учеб. пособие. Кн.1. 3 курс	В. В. Чупак-Белоусов	М. : Бином, 2012.
	Фармацевтическая химия. Курс лекций : учеб. пособие. Кн.2. 4 курс	В. В. Чупак-Белоусов	М. : Бином, 2012.
	Фармацевтический анализ неорганических препаратов : учеб. пособие к практическим занятиям для студентов, обучающихся по спец. 060108 - Фармация	Е. С. Гагарина, А. В. Озерская, Н. В. Кувачева	Красноярск : КрасГМУ, 2010

Электронные ресурсы:

1. ЭБС КрасГМУ "Colibris";
2. ЭБС Консультант студента;
3. ЭБС Университетская библиотека OnLine;
- 4.ЭНБ eLibrary

Занятие № 12

1. Индекс: ОД.О.01.1.1.4**Тема:** Контроль качества и сертификация лекарственных средств в РФ. Общие методические приемы в оценке качества лекарственных веществ и их лекарственных форм. Современное состояние и задачи контроля качества при внутриаптечном производстве лекарственных средств.

2. Форма организации учебного процесса: практическое занятие.

3. Значение изучения темы:

Вся производственная деятельность аптеки направлена на обеспечение высококачественного изготовления ЛС для населения и лечебно-профилактических учреждений. Достигается это за счет строгого выполнения технологии изготовления ЛФ, соблюдения фармацевтического порядка и санитарного режима, правильно и четко организованного внутриаптечного контроля, правил и сроков хранения и отпуска ЛС.

Одной из наиболее важных задач здравоохранения является обеспечение населения безопасными, эффективными, качественными и доступными лекарственными средствами.

4. Цели обучения:

- общая (обучающийся должен обладать УК-1, УК-3, ПК-1, ПК-7, ПК-8)
- учебная: знать основные методы качественного и количественного определения лекарственных средств устройство и принципы работы современного лабораторного оборудования, уметь: анализировать по методикам количественного определения, предусмотренным соответствующими нормативными документами, лекарственные средства, владеть: техникой использования физико-химических, титриметрических, гравиметрических и хроматографических методов анализа лекарственных средств.

5. План изучения темы:

5.1. Контроль исходного уровня знаний:

1. Окрашенным лекарственным веществом является:

- а) йод;
- б) калия хлорид;
- в) натрия хлорид;
- г) натрия йодид.

ПК-1

2. При добавлении к раствору лекарственного вещества кислоты азотной разведенной и раствора серебра нитрата образуется белый творожистый осадок, растворимый в растворе аммиака:

- а) натрия йодид;
- б) калия йодид;
- в) натрия хлорид;
- г) раствор йода спиртовой 5%.

ПК-2

3. При добавлении к раствору лекарственного вещества раствора хлорамина в присутствии кислоты хлороводородной и хлороформа (при взбалтывании) хлороформный слой окрашивается в желто-бурый цвет:

- а) калия йодид;
- б) натрия хлорид;
- в) натрия фторид;
- г) натрия бромид.

ПК-1

4. При взаимодействии кислоты хлороводородной разведенной с марганца (IV) оксидом выделяется:

- а) кислород;
- б) хлор;
- в) хлора (I) оксид;
- г) хлора (VII) оксид.

ПК-2

5. Примесь йодидов в препаратах калия бромид и натрия бромид

определяют реакцией с:

- а) серебра нитратом;
- б) хлорамином;
- в) кислотой серной концентрированной;
- г) железа (III) хлоридом.

ПК-1

6. В химических реакциях проявляют свойства, как окислителя, так и восстановителя:

- а) калия йодид;
- б) натрия нитрит;
- в) раствор водорода пероксида;
- г) натрия хлорид.

ПК-2

7. При добавлении растворов ализаринсульфоната натрия и циркония нитрата к раствору, какого лекарственного вещества возникает красное, переходящее в желтое, окрашивание:

- а) натрия хлорида;
- б) калия хлорида;
- в) натрия фторида;
- г) натрия йодида.

ПК-1

8. При добавлении растворов кислоты виннокаменной и натрия ацетата к раствору какого лекарственного вещества постепенно выпадает белый кристаллический осадок, растворимый в разведенных минеральных кислотах и щелочах:

- а) калия хлорида;
- б) натрия фторида;
- в) кислоты хлороводородной разведенной;
- г) натрия бромида.

ПК-2

9. От прибавления к подкисленному раствору калия бромида нескольких капель раствора железа (III) хлорида и раствора крахмала появляется синее окрашивание. Это свидетельствует о наличии в лекарственном средстве примеси:

- а) сульфатов;
- б) йодидов;
- в) броматов;
- г) хлоридов.

ПК-1

10. От прибавления к раствору натрия бромида кислоты серной концентрированной раствор окрашивается в желтый цвет. Это свидетельствует о наличии примеси:

- а) броматов;
- б) йодидов;
- в) сульфатов;

г) хлоридов.

ПК-2

5.2. Основные понятия и положения темы

Государственный контроль за качеством ЛС включает в себя мероприятия, направленные на соблюдение требований актов законодательства РФ, регламентирующих обеспечение ЛС, и ему подлежат все ЛС, привозимые и изготавливаемые в РФ и ввозимые на территорию РФ.

ЛС являются особой продукцией, которая может нанести вред здоровью человека при нарушении правил разработки, испытания, производства, хранения, реализации, применения. Поэтому требуется введение жестко регламентированной системы контроля всех стадий продвижения ЛС от их создания до потребления человеком.

Качество лекарственных средств в России контролирует Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения и социального развития (Росздравнадзор), подчиненный Министерству здравоохранения и социального развития Российской Федерации. Систему контроля качества лекарственных средств и препаратов возглавляет Департамент государственного контроля эффективности и безопасности лекарственных средств и медицинской техники Минздрава России- Научный центр экспертизы и государственного контроля.

В большинстве крупных городов России работают контрольные лаборатории и Центры контроля качества лекарственных средств. Их основная задача - проверка торгующих лекарствами организаций (соблюдение многочисленных норм хранения и продажи лекарственных средств), так же выборочный (а в некоторых регионах и тотальный) контроль лекарств. На основании данных региональных центров Росздравнадзор принимает решения о забраковке того или иного лекарственного средства.

Федеральный орган, уполномоченный Правительством, является самостоятельным и единственным в РФ, который несет всю полноту ответственности за осуществление государственного контроля качества, эффективности и безопасности ЛС в РФ. Он может создавать территориальные органы в субъектах РФ или передавать им часть своих полномочий по контролю качества ЛС.

Федеральный орган осуществляет экспертизу качества, эффективности и безопасности всех ЛС, как производимых, так и ввозимых на территорию РФ. Он проводит их государственную регистрацию, составление государственного реестра ЛС, утверждение текстов ФС, составление и издание ГФ, составление перечней ЛС, отпускаемых без рецепта врача, осуществляет надзор за фармацевтической деятельностью и выполнением предприятиями-изготовителями правил организации производства и контроля их качества, проводит аттестацию и сертификацию специалистов,

занятых в сфере обращения ЛС, а также иные полномочия, возложенные на него Правительством РФ.

Государственный контроль производства ЛС в РФ осуществляется федеральными и территориальными органами контроля качества ЛС. Федеральный орган разрабатывает и утверждает правила организации производства и контроля качества ЛС, проводит проверку деятельности предприятий-производителей, составляет заключение о соответствии их деятельности утвержденным правилам. Территориальные органы (по поручению федерального органа) осуществляют аналогичный контроль деятельности предприятий-производителей, расположенных на их территории. Федеральный и территориальные органы могут осуществлять различные меры по улучшению качества производимых ЛС вплоть до запрещения продажи уже произведенных ЛС.

Виды внутриаптечного контроля качества лекарственных средств

Внутриаптечный контроль (ВАК) качества лекарственных средств включает не только аналитический контроль, но и систему мероприятий, которые обеспечивают правильный прием хранения, приготовление и отпуск их.

ВАК основан на строгом соблюдении фармацевтического и санитарного режима в аптеке. Особенно внимательно необходимо соблюдать правила хранения медикаментов и технологию их приготовления.

В аптеках должны быть аналитические кабинеты или аналитические столы, оснащенные необходимыми приборами, реактивами, справочной и специальной литературой. ВАК проводят провизоры-аналитики, входящие в штат крупных аптек. Провизоры-технологи, в обязанности которых также входит проверка качества лекарств, имеют оборудованное рабочее место на ассистентском столе или рядом с ним. Заведующий аптекой и его заместители руководят работой по контролю качества лекарств. Они должны владеть всеми видами ВАК, а в небольших аптеках сами выполнять функции провизора-технолога.

Непосредственный контроль в аптеке включает три основных направления:

- контроль качества лекарственных веществ, поступающих от промышленности;
- контроль качества очищенной воды;
- различные виды контроля качества лекарственных форм, изготавливаемых в аптеке.

Внутриаптечному контролю подвергаются все изготавливаемые в аптеке лекарственные формы. Существуют несколько видов контроля, которые условно подразделяются на обязательные и выборочные. К обязательным относят письменный, органолептический, контроль при отпуске. К выборочным - опросный, физический. Химический контроль может быть обязательным и выборочным.

5.3. Самостоятельная работа по теме:

1. Опишите физические и химические свойства натрия хлорида, натрия бромида и калия йодида. Сравните их восстановительные свойства и укажите, как эти свойства используют в анализе подлинности данных препаратов. УК-1, УК-3, ПК-1, ПК-7, ПК-8

2. Приведите известные вам методы аргентометрического количественного определения лекарственных веществ группы галогенидов. Укажите сущность каждого метода (способы титрования, определение точки эквивалентности, формулы расчета). УК-1, УК-3, ПК-1, ПК-7, ПК-8

3. Охарактеризуйте свойства (внешний вид, растворимость) лекарственных веществ группы магния (магния окись, магния сульфат). Напишите общие и частные реакции, характеризующие подлинность данных препаратов. УК-1, УК-3, ПК-1, ПК-7, ПК-8

4. Перечислите условия проведения комплексонометрического метода количественного определения для препаратов группы магния. Укажите причину возможных отклонений в количественном содержании препаратов группы магния в связи с их изменением из-за неправильного хранения.

УК-1, УК-3, ПК-1, ПК-7, ПК-8

5. Обоснуйте, почему для цинка оксида ГФ регламентирует показатель потери массы при прокаливании. УК-1, УК-3, ПК-1, ПК-7, ПК-8

5.4. Итоговый контроль знаний:

6. Домашнее задание по теме занятия

7. Рекомендации по выполнению НИР, в том числе список тем, предлагаемых кафедрами

Подготовить обучающие программы по изучаемой теме.

8. Рекомендованная литература по теме занятия:

Основная

п/п	Наименование, вид издания	Автор (-ы), составитель (-и), редактор (-ы)	Место издания, издательство, год
	2	3	4
	Фармацевтическая химия : учеб. пособие для вузов	ред. А. П. Арзамасцев.	М. : ГЭОТАР-Медиа, 2008

	Фармацевтическая химия : учеб. пособие для вузов	ред. В. Г. Беликов.	М. : Медпресс-информ, 2009
--	--	---------------------	----------------------------

Дополнительная

п/п	Наименование, вид издания	Автор (-ы), составитель (-и), редактор (-ы)	Место издания, издательство, год
	2	3	4
	Стандартизация лекарственных средств : учеб. пособие	Е. А. Краснов, Т. В. Кадырова	Томск : СибГМУ, 2008
	Фармацевтическая химия [Электронный ресурс] : сб. тестовых заданий с эталонами ответов для студентов очной и заочной формы обучения, обучающихся по специальности 060108 – Фармация. - Режим доступа: http://krasgmu.vmede.ru/index.php?page[common]=elib&cat=&res_id=1985	сост. Н. В. Кувачева, Е. С. Гагарина, А. В. Озерская	Красноярск : КрасГМУ, 2011
	Фармацевтическая химия : рук. к практ. занятиям для студентов по спец. 060108 - Фармация	Е. С. Гагарина, А. В. Озерская, Н. В. Кувачева [и др.]	Красноярск : тип. КрасГМУ, 2009
	Фармацевтическая химия. Курс лекций : учеб. пособие. Кн.1. 3 курс	В. В. Чупак-Белоусов	М. : Бином, 2012.
	Фармацевтическая химия. Курс лекций : учеб. пособие. Кн.2. 4 курс	В. В. Чупак-Белоусов	М. : Бином, 2012.
	Фармацевтический анализ неорганических препаратов : учеб. пособие к практическим занятиям для студентов, обучающихся по спец. 060108 - Фармация	Е. С. Гагарина, А. В. Озерская, Н. В. Кувачева	Красноярск : КрасГМУ, 2010

Электронные ресурсы:

1. ЭБС КрасГМУ "Colibris";
2. ЭБС Консультант студента;
3. ЭБС Университетская библиотека OnLine;
- 4.ЭНБ eLibrary

Занятие № 13

1. Индекс: ОД.О.01.1.2.1 **Тема занятия:** Международная система сертификации лекарственных средств. Понятие сертификации лекарственных средств. Система сертификации лекарственных средств в Российской Федерации.

2. Форма организации учебного процесса: практическое занятие.

3.. Значение изучения темы: Сертификация ЛС представляет собой процесс компетентного и авторитетного подтверждения соответствия качества ЛС требованиям НД, осуществленного специально аккредитованными органами. Сертификация ЛС состоит из двух взаимосвязанных частей: сертификации соответствия производства и сертификации соответствия ЛС.

4. Цели обучения:

- общая (обучающийся должен обладать УК-1,УК-3, ПК-1, ПК-2,ПК-8)
- учебная: знать основные методы качественного и количественного определения лекарственных средств устройство и принципы работы современного лабораторного оборудования, уметь: анализировать по методикам количественного определения, предусмотренным соответствующими нормативными документами, лекарственные средства, владеть: техникой использования физико-химических, титриметрических, гравиметрических и хроматографических методов анализа лекарственных средств.

5. План изучения темы:

5.1. Контроль исходного уровня знаний

1. С помощью рефрактометрии можно определить:

- а) содержание этанола однокомпонентной лекарственной форме;
- б) содержание одного ингредиента в многокомпонентной лекарственной форме;
- в) содержание двух и более компонентов в лекарственной форме;
- г) содержание этанола и одного из компонентов лекарственной формы.

ПК-1

2. При каких концентрациях спирта в растворах наблюдается прямолинейная зависимость?

- а) от 1 % до 55 %;
- б) от 55 до 75 %;
- в) от 75 до 95 %.

ПК-2

3. В каком случае нужно разбавить спиртовую лекарственную форму перед рефрактометрическим определением, если по рецепту в ней концентрация спирта обозначена:

- а) 40 %;
- б) 70 %;
- в) 80 %;
- г) 95 %.

ПК-1

4. Количественное определение лекарственных препаратов в спиртовых растворах целесообразно проводить:

- а) титриметрическими методами;
- б) фотоэлектроколориметрическим методом;
- в) спектрофотометрическим методом;
- г) рефрактометрически.

ПК-2

5. При рефрактометрическом определении компонентов в водно-спиртовых лекарственных формах в качестве контроля необходимо использовать показатель преломления (n_0):

- а) воды (при 20 °С);
- б) этанола точно такой же концентрации, как в растворе при 20 °С;
- в) этанола точно такой же концентрации, как в растворе при температуре измерения.

ПК-1

5.2. Основные понятия и положения темы:

Сертификация производства ЛС - подтверждение компетентным органом, прошедшим аккредитацию, соответствия производства ЛС предъявляемым требованиям, которые содержатся в российских и международных «Правилах организации производства ЛС», фармакопеях, стандартах. Если производство ЛС соответствует установленным требованиям, выдается документ--сертификат производства ЛС.

Сертификация соответствия ЛС -- подтверждение компетентным органом, прошедшим аккредитацию, соответствия ЛС требованиям НД, утвержденным в установленном порядке. Документ, удостоверяющий прохождение сертификации - сертификат соответствия ЛС.

Система сертификации ЛС (Система) - это совокупность участников сертификации, осуществляющих ее по правилам, установленным Законом РФ «О сертификации продукции и услуг.

Система создана и функционирует для достижения следующих целей:

- обеспечения населения РФ ЛС, безопасность качество которых гарантируется изготовителем и подтверждается при сертификации;

- создания условий для деятельности предприятий, учреждений, организаций на едином товарном рынке РФ;

- участия отечественных производителей в международном экономическом, научно-техническом сотрудничестве и международной торговле.

Созданная Система является постоянно развивающейся, обязательной для всех ведомств и учреждений, занимающихся обращением ЛС, вне зависимости от форм собственности. Государственный реестр Системы (Реестр) представляет собой специальный вид учета объектов, участников и различных элементов Системы сертификации после их регистрации (документы, магнитные носители и др.). Он является источником официальной информации о результатах работы по сертификации ЛС. Аттестаты аккредитации и сертификаты имеют юридическую силу только при наличии регистрационного номера Реестра.

Участники Системы обязаны соблюдать порядок, правила, изложенные в документах Системы. В случае их нарушения они могут быть исключены из нее путем отмены их регистрации в Реестре.

Сертификация ЛС проводится аккредитованными в Системе органами (центрами) на основании протоколов анализа, выданных аккредитованными испытательными лабораториями.

Аккредитацию органов (центров) по сертификации и контрольных (испытательных) лабораторий организует и проводит в установленном порядке соответствующий орган управления.

Обязательной сертификации подлежат все отечественные и зарубежные ЛС, разрешенные к применению и зарегистрированные в РФ (имеющие регистрационное удостоверение МЗ РФ). Без наличия сертификата соответствия ЛС его реализация не разрешается.

5.3. Самостоятельная работа по теме:

1. Теоретические основы метода рефрактометрии.
УК-1,УК-3, ПК-1, ПК-2,ПК-8
2. Устройство рефрактометра, правила работы на нём.
УК-1,УК-3, ПК-1, ПК-2,ПК-8
3. Особенности анализа лекарственных средств рефрактометрическим методом.УК-1,УК-3, ПК-1, ПК-2,ПК-8
4. Применение метода для анализа сложных лекарственных форм.
УК-1,УК-3, ПК-1, ПК-2,ПК-8
5. Применение рефрактометрии для количественного определения спирта в настойках, спирто-водных растворах.
УК-1,УК-3, ПК-1, ПК-2,ПК-8

5.4. Итоговый контроль знаний:

Ситуационные задачи по теме.

Задача 1

Пропись:

Димедрола 0,2
Натрия бромиды 1,0
Раствора глюкозы 20 % 100,0

Расчет содержания глюкозы (X), определенной рефрактометрически, проводят по формуле:

$$X = \frac{[n - (n_0 + 0,00215 \cdot C_1 + 0,00134 \cdot C_2)] \cdot 100}{0,00142}$$

Охарактеризуйте все обозначения в формуле.

УК-1, УК-3, ПК-1, ПК-2, ПК-8

Задача 2. Приведите способы расчета концентрации вещества рефрактометрическим методом по формулам для лекарственных форм:

- а) однокомпонентной;
- б) двухкомпонентной;
- в) многокомпонентной.

Ответ. а) $C = \frac{n - n_0}{F}$, б) $C = \frac{n - (n_0 + C_1 F_1)}{F}$ в) $C_1 = \frac{n - (n_0 + C_2 F_2 + C_3 F_3)}{F_1}$

УК-1, УК-3, ПК-1, ПК-2, ПК-8

Задача 3. Охарактеризуйте особенности анализа спиртовых лекарственных форм.

УК-1, УК-3, ПК-1, ПК-2, ПК-8

Задача 4. Определить концентрацию 40% этанола.

УК-1, УК-3, ПК-1, ПК-2, ПК-8

6. Домашнее задание по теме занятия

7. Рекомендации по выполнению НИР, в том числе список тем, предлагаемых кафедрами

Предложить студентам, подготовить обучающие программы по изучаемой теме.

8. Рекомендованная литература по теме занятия:

Основная

п/п	Наименование, вид издания	Автор (-ы), составитель (-и), редактор (-ы)	Место издания, издательство, год
	2	3	4
	Фармацевтическая	ред. А. П.	М. :

	химия : учеб. пособие для вузов	Арзамасцев.	ГЭОТАР-Медиа, 2008
	Фармацевтическая химия : учеб. пособие для вузов	ред. В. Г. Беликов.	М. : Медпресс-информ, 2009

Дополнительная

п/п	Наименование, вид издания	Автор (-ы), составитель (-и), редактор (-ы)	Место издания, издательство, год
	2	3	4
	Стандартизация лекарственных средств : учеб. пособие	Е. А. Краснов, Т. В. Кадырова	Томск : СибГМУ, 2008
	Фармацевтическая химия [Электронный ресурс] : сб. тестовых заданий с эталонами ответов для студентов очной и заочной формы обучения, обучающихся по специальности 060108 – Фармация. - Режим доступа: http://krasgmu.vmede.ru/index.php?page[common]=elib&cat=&res_id=1985	сост. Н. В. Кувачева, Е. С. Гагарина, А. В. Озерская	Красноярск : КрасГМУ, 2011
	Фармацевтическая химия : рук. к практ. занятиям для студентов по спец. 060108 - Фармация	Е. С. Гагарина, А. В. Озерская, Н. В. Кувачева [и др.]	Красноярск : тип. КрасГМУ, 2009
	Фармацевтическая химия. Курс лекций : учеб. пособие. Кн.1. 3 курс	В. В. Чупак-Белоусов	М. : Бином, 2012.
	Фармацевтическая химия. Курс лекций : учеб. пособие. Кн.2. 4 курс	В. В. Чупак-Белоусов	М. : Бином, 2012.
	Фармацевтический анализ неорганических препаратов : учеб. пособие к практическим занятиям для студентов, обучающихся по спец. 060108 - Фармация	Е. С. Гагарина, А. В. Озерская, Н. В. Кувачева	Красноярск : КрасГМУ, 2010

Электронные ресурсы:

1. ЭБС КрасГМУ "Colibris";
2. ЭБС Консультант студента;
3. ЭБС Университетская библиотека OnLine;
- 4.ЭНБ eLibrary

Занятие № 14

1. Индекс: ОД.О.01.1.1.5. **Тема занятия:** Роль метрологии в фармацевтическом анализе. Валидация. Стандартные образцы.

2. Форма организации учебного процесса: практическое занятие.

3. Значение изучения темы:

Актуальность данной темы обусловлена тем, что технический прогресс, совершенствование технологических процессов, производство эффективных и безопасных лекарственных препаратов невозможны без измерения параметров их качества.

Измерения производят как с целью установления действительных параметров лекарственных препаратов и изделий медицинской техники и соответствия их требованиям нормативной документации, так и для проверки точности технологического процесса и его совершенствования для предупреждения появления брака.

4. Цели обучения:

- общая (обучающийся должен обладать УК-1,УК-3, ПК-1, ПК-2)
- учебная: знать основные методы качественного и количественного определения лекарственных средств устройство и принципы работы современного лабораторного оборудования, уметь: анализировать по методикам количественного определения, предусмотренным соответствующими нормативными документами, лекарственные средства, владеть: техникой использования физико-химических, титриметрических, гравиметрических и хроматографических методов анализа лекарственных средств.

5. План изучения темы:

5.1. Контроль исходного уровня знаний

1. В каком случае правильно и полно перечислены узлы хроматографа?

- а) блок подготовки газа, детектор, колонка, термостат, расходомер;
- б) блок подготовки газа, манометры, детектор, дозатор, колонка, термостаты, расходомер, блок управления, самописец;
- в) блок подготовки газа, дозатор, трубопроводы, детектор, колонка, атомизатор, термостат, интерфейс, блок управления, самописец.

2. Какие показатели используются для идентификации веществ в газовой хроматографии?

- а) площадь пика;
- б) высота пика;
- в) индекс Ковача;
- г) время удерживания;
- д) удерживаемый объём.

ПК-2

3. Какие величины используются в расчёте концентрации веществ?

- а) площадь пика;
- б) высота пика;
- в) ток детектора;
- г) время удерживания;
- д) удерживаемый объём.

ПК-1

4. Какой способ расчёта концентраций используется в газовой хроматографии?

- а) нормировка;
- б) абсолютная калибровка;
- в) внутренний стандарт;
- г) стандартная добавка;
- д) все перечисленные способы.

ПК-2

5. Какие способы расчёта являются наиболее точными?

- а) абсолютная калибровка;
- б) внутренний стандарт;
- в) нормировка;
- г) стандартная добавка.

ПК-1

6. В каких случаях при расчётах количественного содержания используется

высота пиков?

- а) в способе абсолютной калибровки;
- б) в способе стандартной добавки;
- в) при наличии узких симметричных пиков;
- г) при широких асимметричных пиках.

ПК-2

7. Укажите правильную последовательность выхода из колонки с неполярной подвижной фазой ряда веществ:

- а) этанол, ацетон, хлороформ, бензол;
- б) бензол, хлороформ, ацетон, этанол;
- в) этанол, бензол, ацетон, хлороформ.

ПК-1

8. Капиллярная газовая хроматография по агрегатному состоянию фаз является:

- а) газо-жидкостной;
- б) газо-адсорбционной

ПК-2

9. Влияет ли температура на хроматографический процесс?

- а) влияет
- б) не влияет

ПК-1

10. Какой из сорбентов является совершенно неполярным?

- а) силикагель;
- б) окись алюминия;
- в) полиамид;
- г) уголь активированный.

ПК-2

5.2 Основные понятия и положения темы:

8. Аннотация:

Для определения качества препаратов используются средства измерений.

Средства измерения - технические средства, приборы и оборудование, имеющие нормированные метрологические свойства. Средства измерения делятся на 2 класса:

1. Образцовые средства измерений - это меры, измерительные приборы или преобразователи, утвержденные в качестве образцовых. Образцовые средства измерений существуют и поддерживаются в идеальном состоянии в институтах Росстандарта, региональных центрах метрологии. Они служат для контроля правильности работы рабочих измерительных средств - приборов, находящихся на рабочем столе в аптеке, лаборатории. Образцовые средства измерений периодически поверяют по эталонам, которые находятся в национальных институтах метрологического обеспечения.

2. Рабочие средства измерений - это меры, устройства или приборы, применяемые для измерений в течение рабочего времени.

В зависимости от использованных физических принципов измерения существуют:

- электрические;
- пневматические;
- оптические;
- фотоэлектрические и другие средства измерения.

Измеренное значение показывает интервал, внутри которого с вероятностью, близкой к 100%, находится неизвестное истинное значение меры.

Класс точности прибора (g) показывает значение допускаемой погрешности в процентах от предела измерения (или суммы пределов для приборов, нуль которых находится внутри шкалы). ГОСТ на средства измерений предусматривает 8 классов точности: 0,05; 0,1; 0,2; 0,5; 1,0; 1,5; 4,0.

Погрешность показывает интервал, внутри которого с вероятностью, равной 100%, находится истинное значение измеряемой величины, если стрелка прибора совпадает со штрихом шкалы. Зная класс точности прибора и максимальное деление на его шкале, можно найти погрешность измерения, равную произведению данных значений, деленную на 100.

Поправка - величина, которая должна быть алгебраически прибавлена к показанию измерительного прибора или к номинальному значению меры, чтобы исключить систематические погрешности и получить значение измеряемой величины, более близкое их истинным значениям.

Погрешность.

По характеру проявления различают погрешности: случайные и систематические.

Систематическая - это составляющая погрешности измерения, остающаяся постоянной при повторных измерениях. Например, при взвешиваниях одного и того же груза она может быть вызвана следующими причинами: неправильной установкой или сборкой весов, неправильным изготовлением (заводской брак), недостаточно точной подгонкой гирь, усталостными изменениями упругих частей весов (в частности, их естественным старением) и другими факторами.

Систематические погрешности внешне себя никак не проявляют. Они обнаруживаются, например, при проверке нуля шкалы или чувствительности весов во время поверки (проверки правильности показаний прибора по эталонным мерам или средствам измерений).

Случайная - это составляющая погрешности, изменяющаяся случайным образом при повторных взвешиваниях одного и того же груза. Случайная погрешность чаще всего связана с квалификацией оператора, метеорологическими условиями и другими факторами, изменяющимися в момент измерения.

Метод измерения - это совокупность правил и приемов использования средств измерений, позволяющая решить измерительную задачу.

Существуют прямые и косвенные методы измерения. При прямых измерениях значение измеряемой величины находят непосредственно из

опытных данных. Большинство измерительных средств основано на прямых измерениях, например измерение температуры термометром, диаметра таблеток - штангенциркулем и т.п. .

При косвенных измерениях искомое значение величины находят вычислением по известной зависимости между этой величиной и величинами, подвергаемыми прямым измерениям, например измерение концентрации действующего вещества - по расходу реагента, пошедшего на титрование. Разновидностью косвенного метода является метод сравнения.

Метод сравнения - метод измерений, основанный на использовании рабочей меры и измерительного прибора сравнения. В данном случае сравнивают полученный результат измерения с испытанием в тех же условиях рабочего стандартного образца, например измерение оптической плотности испытуемого раствора и раствора РСО при количественном анализе методом спектрофотометрии по ГФ XI.

Основные метрологические показатели средств измерения

Деление шкалы прибора - промежуток между 2 соседними отметками шкалы.

Длина (интервал) деления шкалы - расстояние между осями 2 соседних отметок шкалы.

Цена деления шкалы - разность значений величин, соответствующих 2 соседним отметкам шкалы, например 5 г при длине (интервале) деления шкалы весов торговых, равной 1000 г.

Диапазон измерений - область значений измеряемой величины, в пределах которой нормированы допустимые погрешности средства измерений; например диапазон измерения длин волн на спектрофотометре от 200 до 850 нм.

Предел допустимой погрешности средства измерения - наибольшая (без учета знака) погрешность средства измерений, при которой оно может быть признано годным и допущено к применению, например пределы допустимой погрешности 100-миллиметровой линейки 1-го класса равны $\pm 0,5$ мм..

Стабильность средства измерения - свойство, отражающее постоянство во времени его метрологических показателей.

Точность средств измерений - качество средств измерений, характеризующее близость к нулю их погрешностей.

Чувствительность средства измерения - отношение изменения сигнала на выходе измерительного средства к вызвавшему его изменению измеряемой величины. Например, при нагрузке на весы ВСМ-100 груза 10 мг стрелка должна отклоняться на половину ширины.

Для устранения неправильных и неточных показаний приборов в стране создана Государственная система обеспечения единства измерений (ГСИ). Основные задачи ГСИ: установление единиц физических величин, методов и средств воспроизведения единиц, рациональной системы передачи единиц от эталонов к рабочим средствам измерений; определение номенклатуры и способов выражения метрологических показателей средств измерения.

Для обеспечения единства измерений введены обязательные испытания новых типов измерительных средств и надзор за состоянием и правильным использованием измерительной техники, применяемой в народном хозяйстве. Систематическая поверка приборов - это одна из главных гарантий их точности. Важное значение имеет также соблюдение нормальных условий измерений, установленных стандартами.

5.3. Самостоятельная работа по теме:

Вопросы для самоподготовки:

1. В чем сущность хроматографического процесса? УК-1, УК-3, ПК-1, ПК-2
2. Как классифицируют методы хроматографии по агрегатному состоянию фаз и по методике проведения эксперимента? УК-1, УК-3, ПК-1, ПК-2
3. Каким образом проводится детектирование веществ на хроматограмме? УК-1, УК-3, ПК-1, ПК-2
4. Что такое: а) высота хроматографического пика; б) ширина хроматографического пика; в) общий удерживаемый объем; г) приведенный удерживаемый объем? УК-1, УК-3, ПК-1, ПК-2
5. Какие достоинства и недостатки газовой адсорбционной и газожидкостной хроматографии? УК-1, УК-3, ПК-1, ПК-26. Какие особенности капиллярной хроматографии?

5.4. Итоговый контроль знаний:

6. Домашнее задание по теме занятия:

7. Рекомендации по выполнению НИР, в том числе список тем, предлагаемых кафедрами:

Предложить студентам, подготовить обучающие программы по изучаемой теме.

8. Рекомендованная литература по теме занятия:

Основная

п/п	Наименование, вид издания	Автор (-ы), составитель (-и), редактор (-ы)	Место издания, издательство, год
	2	3	4

	Фармацевтическая химия : учеб. пособие для вузов	ред. А. П. Арзамасцев.	М. : ГЭОТАР-Медиа, 2008
	Фармацевтическая химия : учеб. пособие для вузов	ред. В. Г. Беликов.	М. : Медпресс-информ, 2009

Дополнительная

п/п	Наименование, вид издания	Автор (-ы), составитель (-и), редактор (-ы)	Место издания, издательство, год
	2	3	4
	Стандартизация лекарственных средств : учеб. пособие	Е. А. Краснов, Т. В. Кадырова	Томск : СибГМУ, 2008
	Фармацевтическая химия [Электронный ресурс] : сб. тестовых заданий с эталонами ответов для студентов очной и заочной формы обучения, обучающихся по специальности 060108 – Фармация. - Режим доступа: http://krasgmu.vmede.ru/index.php?page[common]=elib&cat=&res_id=1985	сост. Н. В. Кувачева, Е. С. Гагарина, А. В. Озерская	Красноярск : КрасГМУ, 2011
	Фармацевтическая химия : рук. к практ. занятиям для студентов по спец. 060108 - Фармация	Е. С. Гагарина, А. В. Озерская, Н. В. Кувачева [и др.]	Красноярск : тип. КрасГМУ, 2009
	Фармацевтическая химия. Курс лекций : учеб. пособие. Кн.1. 3 курс	В. В. Чупак-Белоусов	М. : Бином, 2012.
	Фармацевтическая химия. Курс лекций : учеб. пособие. Кн.2. 4 курс	В. В. Чупак-Белоусов	М. : Бином, 2012.
	Фармацевтический анализ неорганических препаратов : учеб. пособие к практическим занятиям для студентов, обучающихся по спец. 060108 - Фармация	Е. С. Гагарина, А. В. Озерская, Н. В. Кувачева	Красноярск : КрасГМУ, 2010

Электронные ресурсы:

1. ЭБС КрасГМУ "Colibris";
2. ЭБС Консультант студента;
3. ЭБС Университетская библиотека OnLine;
4. ЭНБ eLibrary

Занятие № 15

1. Индекс: ОД.О.01.2.2.5 **Тема занятия:** Хроматографические методы анализа. Классификация и характеристика методов. Хроматографические методы: тонкослойная (ТСХ), колоночная адсорбционная и ионообменная, газожидкостная и высокоэффективная жидкостная хроматография.

2. Форма организации учебного процесса: практическое занятие.

3. Значение изучения темы: Универсальность, чувствительность, а, для некоторых видов, и доступность выдвинули методы хроматографии в ведущий ряд в фармацевтическом анализе. Достоинство методов заключается и в том, что их можно использовать не только для идентификации лекарственных веществ, но и для анализа их чистоты и количественного определения. Материал данной темы будет использоваться при изучении других тем фармацевтической химии.

4. Цели обучения:

- общая (обучающийся должен обладать УК-1, УК-3, ПК-1, ПК-2)
- учебная: знать основные методы качественного и количественного определения лекарственных средств устройство и принципы работы современного лабораторного оборудования, уметь: анализировать по методикам количественного определения, предусмотренным соответствующими нормативными документами, лекарственные средства, владеть: техникой использования физико-химических, титриметрических, гравиметрических и хроматографических методов анализа лекарственных средств.

5. План изучения темы:

5.1. Контроль исходного уровня знаний:

1. Какой из сорбентов является совершенно неполярным?

- а) силикагель;
- б) окись алюминия;
- в) полиамид;
- г) уголь активированный.

ПК-1

2. Какое требование к жидкой неподвижной фазе в ГЖХ является реально необходимым?

- а) быть селективной к разделяемым веществам;
- б) быть полярной;

- в) быть неполярной;
- г) быть термически устойчивой.

ПК-1

3. Что является сдерживающим фактором для широкого внедрения в практику фармацевтического анализа в нашей стране метода ВЭЖХ?

- а) трудность подбора подходящей подвижной фазы;
- б) нестабильность показаний хроматографа;
- в) высокая цена хроматографа;
- г) низкая чувствительность метода
- д) нелинейность отклика большинства используемых детекторов.

ПК-2

4. Какие связывающие вещества используются для изготовления пластин с закрепленным слоем в обычных лабораторных условиях?

- а) клей ПВА
- б) эпоксидная смола
- в) натрия силикат
- г) крахмал
- д) гипс

ПК-1

5. Какой из детекторов не является детектором общего назначения?

- а) катарометр
- б) термоионный
- в) пламенно-ионизационный
- г) аргонный

ПК-2

5.2. Основные понятия и положения темы:

Хроматографические методы разделения веществ основаны на их распределении между двумя фазами: подвижной и неподвижной. Подвижная фаза – жидкость или газ; неподвижная – твердое вещество или жидкость, адсорбированная на твердом носителе. Относительная скорость перемещения частиц вдоль пути разделения зависит от их взаимодействия с неподвижной фазой). По принципу протекающих при разделении смеси веществ физико-химических процессов хроматографические методы подразделяют на три основные группы: распределительная, адсорбционная, ионообменная хроматография.

Распределительная хроматография

В распределительной хроматографии (конкурентное распределение компонентов смеси между двумя несмешивающимися растворителями) инертный носитель пропитывают специальным растворителем (неподвижная фаза) и помещают в колонку (колоночная хроматография, газовая хроматография). Затем в колонку вводят раствор анализируемой смеси и пропускают второй растворитель, не смешивающийся с первым (подвижная фаза; при газовой хроматографии подвижной фазой является газ).

Благодаря различной растворимости компонентов смеси в обеих фазах в соответствии с коэффициентами их распределения в колонке устанавливается равновесие. При непрерывном протекании подвижной фазы наблюдается разделение анализируемой смеси на компоненты и поочередное их вымывание из колонок.

Адсорбционная хроматография

Стационарной фазой в адсорбционной хроматографии (конкурентное распределение компонентов смеси между элюентом и адсорбентом) является адсорбент (активированный уголь, силикагель, окись алюминия и др.). Пропускание подвижной фазы через адсорбент приводит к непрерывным процессам сорбции и десорбции компонентов анализируемой смеси. Разделение их обусловлено различным сродством к адсорбенту.

Ионообменная хроматография

В качестве подвижной фазы в ионообменной хроматографии (обратимый обмен между ионами анализируемого раствора и ионогенными группами носителя) используют ионообменники (иониты), представляющие собой высокомолекулярные вещества природного или синтетического происхождения.

Ионообменники бывают двух типов: аниониты (анионообменники) и катиониты (катионообменники). Аниониты являются высокомолекулярными полизарядными веществами, способными обмениваться анионами с раствором анализируемого электролита. Катиониты же способны обмениваться катионами с раствором анализируемого электролита. Метод применяется главным образом для разделения электролитов и аминокислот.

По способу разделения компонентов анализируемой смеси и аппаратного оснащения различают следующие методики: хроматография на колонке, на бумаге, в тонком слое сорбента, газовая, высокоэффективная жидкостная хроматография и др.

Хроматография на бумаге. Носителем неподвижной фазы (например, воды) служит специальная хроматографическая бумага. Распределение происходит между водой, находящейся на поверхности бумаги, и подвижной фазой, которая представляет собой систему из нескольких растворителей. Испытание выполняют согласно требованиям ГФ XI (в.1, с.98) или ФС (ФСП). Для подтверждения подлинности одновременно хроматографируют испытуемое вещество и стандартный образец. Если они идентичны, то пятна на хроматограммах будут иметь одинаковый вид и равные значения R_f . (R_f – отношение расстояния от стартовой линии до центра пятна на хроматограмме к расстоянию от линии старта до линии финиша.) Чтобы исключить влияние на ошибку определения условий хроматографирования, пользуются более объективной константой R_s , которая представляет собой отношение величин R_f испытуемого и стандартного образцов. Хроматографию используют при испытании на чистоту. О наличии примесей

судят по появлению дополнительных пятен на хроматограмме. Анализируемое вещество и примесь обычно имеют разные значения R_f .

Воспроизводимость результатов анализа при хроматографии на бумаге достигается при стандартизации следующих факторов:

- 1) характеристика бумаги для хроматографии;
- 2) конструкция и размер камеры;
- 3) состав неподвижной и подвижной фаз;
- 4) объем наносимой пробы;
- 5) характеристика стандартных веществ;
- 6) способ хроматографирования (восходящий, нисходящий и др.);
- 7) степень насыщения камеры;
- 8) расстояние, пройденное подвижной фазой;
- 9) способ обнаружения веществ.

Количественное содержание вещества можно определить непосредственно на хроматограмме, используя планметрический, денситометрический, люминесцентный и другие методы. Используют также способы, основанные на элюировании анализируемого вещества из вырезанного и измельченного участка хроматограммы с соответствующим пятном. В элюате содержание испытуемого вещества определяют фотометрическим или электрохимическим методом.

Хроматография в тонком слое сорбента (ТСХ) отличается от хроматографии на бумаге тем, что процесс хроматографирования происходит на носителе (сорбенте), нанесенном тонким слоем на инертную поверхность. Твердый сорбент может быть закрепленным или незакрепленным на этой поверхности. Сорбентом служит силикагель или оксид алюминия. Для закрепления добавляют небольшие количества крахмала или сульфата кальция. Используют также пластинки промышленного изготовления типа «Силуфол», «Сорбфил» и др.

Проведение хроматографии в тонком слое во многом аналогично хроматографии на бумаге и складывается из следующих операций:

1) приготовление слоя; 2) подготовка образца; 3) нанесение образца; 4) проведение хроматографического разделения; 5) обнаружение пятен (зон) хроматографируемых веществ.

Преимуществами ТСХ является простота приемов и оборудования, более высокая чувствительность, чем у бумажной хроматографии, устойчивость пластинок к температурным и химическим воздействиям, большие возможности процессов разделения, детектирования, элюирования, меньшая продолжительность выполнения испытания. Все это создает широкие возможности в использовании ТСХ для выполнения испытаний на подлинность, на чистоту, для количественного определения лекарственных веществ в лекарственных формах.

Двумерное хроматографирование отличается повторным (после высушивания) пропуском той же или иной подвижной фазы, но в

перпендикулярном по отношению К первоначальному направлению. При этом используют квадратные пластины или листы бумаги.

В целом воспроизводимость результатов зависит от соблюдения выбранных оптимальных условий хроматографии, таких как:

- 1) характеристика сорбента;
- 2) толщина слоя;
- 3) размеры камер для хроматографии;
- 4) степень насыщения камер;
- 5) способ активирования сорбента;
- 6) расстояние от края пластинки до стартовой линии;
- 7) расстояние, пройденное подвижной фазой;
- 8) объем наносимой пробы;
- 9) способ обнаружения веществ на хроматограммах.

В фармацевтическом анализе широко применяют сочетание ТСХ с физико-химическими методами анализа. Такие комбинированные методы, как хромато-спектрофотометрия, хромато-флуориметрия, хромато-масс-спектрометрия, особенно эффективны в анализе лекарственных средств и препаратов, содержащих большое число сопутствующих компонентов.

Газожидкостная хроматография (ГЖХ) основана на распределении компонентов смеси между газовой и жидкой фазами. Распределение происходит в результате многократных актов сорбции и десорбции анализируемых веществ, которые вводятся в поток газа-носителя, испаряются и в парообразном состоянии проходят через колонку с сорбентом. Поэтому метод ГЖХ применим для анализа летучих веществ или веществ, которые могут быть переведены в газообразное состояние. Разделенные вещества элюируются из колонки потоком газа-носителя, регистрируются детектором и фиксируются на хроматограмме в виде пиков, по которым можно идентифицировать или определять содержание каждого компонента смеси.

Газовый хроматограф включает в себя систему измерения и регулирования скорости потока газа-носителя, систему ввода пробы испытуемого образца, газохроматографическую колонку, систему термостатирования и контроля температуры в различных узлах прибора и систему детектирования, регистрации и обработки информации, полученной на приборе.

Подлинность лекарственных веществ (ЛВ) методом ГЖХ можно подтвердить либо с помощью свидетелей, либо методом относительных удерживаний. В первом случае доказательством идентичности служит совпадение времени удерживания вещества-свидетеля и одного из компонентов смеси ЛВ при хроматографировании каждого в отдельности в одинаковых условиях. Во втором случае вещество-свидетель добавляют к пробе, затем анализируют по рекомендуемой методике. Рассчитывают по формуле величину относительного удерживания, которая является постоянной для ЛВ в конкретных условиях. Количественный анализ выполняют в тех же условиях, используя для расчетов такие параметры, как

площадь или высота пиков ЛВ. Площадь пиков устанавливают на хроматограмме с помощью планиметра, интегратора или умножением высоты пика на его полуширину.

Высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ) отличается от ГЖХ тем, что подвижной фазой служит не газ, а жидкость, причем она проходит через колонку, наполненную сорбентом, с большой скоростью за счет значительного давления. Поэтому ВЭЖХ позволяет разделять многокомпонентные смеси на индивидуальные вещества высокой степени чистоты. ВЭЖХ отличается высокой чувствительностью (до 10^{-6} Г). На разделение 10 – 15 компонентов затрачивается 20-30 мин.

Жидкостный хроматограф включает такие узлы, как дозатор, насос высокого давления, высокоэффективная колонка, детектор с регистрирующим устройством. Колонки изготавливают из нержавеющей стали, они имеют длину 10 – 25 см. внутренний диаметр 0,3~0,8 см и плотно набиваются адсорбентом с размером частиц 5 – 10 мкм. В качестве элюента используют различные углеводороды в сочетании с этанолом. Детектором обычно служит спектрофотометр с переменной длиной волны (190 – 900 нм), но существуют также флуориметрические, электрохимические и другие детекторы.

Подлинность испытуемых ЛВ подтверждают по времени выхода каждого компонента смеси из колонки, которое будет стабильно при одинаковых условиях проведения эксперимента. Количественное содержание рассчитывается по площади пика, которая пропорциональна количеству ЛВ в пробе.

5.3. Самостоятельная работа по теме:

Вопросы для самоподготовки:

1. В чем сущность хроматографического процесса? УК-1, УК-3, ПК-1, ПК-2
2. Как классифицируют методы хроматографии по агрегатному состоянию фаз и по методике проведения эксперимента? УК-1, УК-3, ПК-1, ПК-2
3. Каким образом проводится детектирование веществ на хроматограмме? УК-1, УК-3, ПК-1, ПК-2
4. Что такое: а) высота хроматографического пика; б) ширина хроматографического пика; в) общий удерживаемый объем; г) приведенный удерживаемый объем? УК-1, УК-3, ПК-1, ПК-2
5. Какие достоинства и недостатки газовой адсорбционной и газожидкостной хроматографии? УК-1, УК-3, ПК-1, ПК-2

5.4. Итоговый контроль знаний:

6. Домашнее задание по теме занятия:

7. Рекомендации по выполнению НИР, в том числе список тем, предлагаемых кафедрами:

Предложить студентам, подготовить обучающие программы по изучаемой теме.

8. Рекомендованная литература по теме занятия:

Основная

п/п	Наименование, вид издания	Автор (-ы), составитель (-и), редактор (-ы)	Место издания, издательство, год
	2	3	4
	Фармацевтическая химия : учеб. пособие для вузов	ред. А. П. Арзамасцев.	М. : ГЭОТАР-Медиа, 2008
	Фармацевтическая химия : учеб. пособие для вузов	ред. В. Г. Беликов.	М. : Медпресс-информ, 2009

Дополнительная

п/п	Наименование, вид издания	Автор (-ы), составитель (-и), редактор (-ы)	Место издания, издательство, год
	2	3	4
	Стандартизация лекарственных средств : учеб. пособие	Е. А. Краснов, Т. В. Кадырова	Томск : СибГМУ, 2008
	Фармацевтическая химия [Электронный ресурс] : сб. тестовых заданий с эталонами ответов для студентов очной и заочной формы обучения, обучающихся по специальности 060108 – Фармация. - Режим доступа: http://krasgmu.vmede.ru/index.php?page[common]=elib&cat=&res_id=1985	сост. Н. В. Кувачева, Е. С. Гагарина, А. В. Озерская	Красноярск : КрасГМУ, 2011
	Фармацевтическая химия : рук. к практ. занятиям для студентов по спец. 060108 - Фармация	Е. С. Гагарина, А. В. Озерская, Н. В. Кувачева [и др.]	Красноярск : тип. КрасГМУ, 2009
	Фармацевтическая химия. Курс лекций : учеб. пособие. Кн.1. 3 курс	В. В. Чупак-Белоусов	М. : Бином,

			2012.
	Фармацевтическая химия. Курс лекций : учеб. пособие. Кн.2. 4 курс	В. В. Чупак-Белоусов	М. : Бином, 2012.
	Фармацевтический анализ неорганических препаратов : учеб. пособие к практическим занятиям для студентов, обучающихся по спец. 060108 - Фармация	Е. С. Гагарина, А. В. Озерская, Н. В. Кувачева	Красноярск : КрасГМУ, 2010

Электронные ресурсы:

1. ЭБС КрасГМУ "Colibris";
2. ЭБС Консультант студента;
3. ЭБС Университетская библиотека OnLine;
- 4.ЭНБ eLibrary

Занятие № 16

1. Индекс: ОД.О.01.2.2.4 **Тема занятия:** Методы анализа лекарственных средств, применяемые в различных странах.

2. Форма организации учебного процесса: практическое занятие.

3. Значение изучения темы:

Фармацевтический анализ — это наука о химической характеристике и измерении биологически активных веществ на всех этапах производства: от контроля сырья до оценки качества полученного лекарственного вещества, изучения его стабильности, установления сроков годности и стандартизации готовой лекарственной формы. Фармацевтический анализ имеет свои специфические особенности, отличающие его от других видов анализа. Эти особенности заключаются в том, что анализу подвергают вещества различной химической природы: неорганические, элементоорганические, радиоактивные, органические соединения от простых алифатических до сложных природных биологически активных веществ. Чрезвычайно широк диапазон концентраций анализируемых веществ. Объектами фармацевтического анализа являются не только индивидуальные лекарственные вещества, но и смеси, содержащие различное число компонентов. Количество лекарственных средств с каждым годом увеличивается. Это вызывает необходимость разработки новых способов анализа.

4. Цели обучения:

- общая (обучающийся должен обладать УК-1,УК-3, ПК-1, ПК-2,ПК-4)
- учебная: знать основные методы качественного и количественного определения лекарственных средств устройство и принципы работы современного лабораторного оборудования, уметь: анализировать по методикам количественного определения, предусмотренным

соответствующими нормативными документами, лекарственные средства, владеть: техникой использования физико-химических, титриметрических, гравиметрических и хроматографических методов анализа лекарственных средств.

5. План изучения темы:

5.1. Контроль исходного уровня знаний:

1. Коэффициент пропускания это:

а) отношение интенсивности падающего на раствор света к; интенсивности света прошедшего через чистый растворитель;

б) логарифм отношения интенсивностей;

в) оптическая плотность 1 молярного раствора;

ПК-1

2. Оптическая плотность это:

а) логарифм отношения интенсивностей;

б) оптическая плотность 1 молярного раствора;

в) взятый с обратным знаком логарифм интенсивностей;

г) отношение интенсивности падающего на раствор света к; интенсивности света прошедшего через чистый растворитель.

ПК-2

3. Выберите правильное определение удельному показателю поглощения.

а) оптическая плотность молярного раствора при толщине кюветы 1 см;

б) оптическая плотность 1% раствора при толщине кюветы 1 см;

в) обратный десятичный логарифм от оптической плотности;

г) логарифм от коэффициента пропускания.

ПК-1

4. Выберите правильное определение молярному показателю поглощения.

а) обратный десятичный логарифм от оптической плотности;

б) логарифм от коэффициента пропускания.

в) оптическая плотность молярного раствора при толщине кюветы 1 см;

г) оптическая плотность 1% раствора при толщине кюветы 1 см;

ПК-2

5. Действие каких факторов может привести к отклонению от закона Бера

а) колебания в монохроматичности света;

б) при том же хим.составе изменение вида светопоглощающих частиц;

в) очень маленькая толщина кюветы;

г) температура измеряемого раствора ниже 10 С.

ПК-1

6. В каких координатах можно представить спектр поглощения?

а) оптическая плотность — длина волны;

б) оптическая плотность - частота;

в) пропускание - концентрация;

г) пропускание — молярный показатель поглощения.

д) молярный показатель поглощения — длина волны
ПК-2

7. Какие фрагменты в молекуле могут привести к светопоглощению в видимом участке спектра?

- а) хромофорные группы;
- б) система сопряженных связей;
- в) сложноэфирные связи;
- г) лактамные циклы.

ПК-1

8. Чем обусловлено поглощение ИК-энергии?

- а) электронными переходами в молекуле;
- б) изменением вращательной энергии молекул;
- в) возбуждением колебательных движений молекулы
- г) изменением магнитного момента протона;

ПК-2

9. Из какого материала сделаны оптические элементы ИК-спектрофотометра?

- а) стекла;
- б) кварцевого стекла;
- в) калия бромида;
- г) полиметилакрилата.

ПК-1

10. В ИК-спектрофотометрах в качестве монохромизатора используется чаще всего:

- а) призма из кварцевого стекла;
- б) призма из соли (калия бромида, натрия хлорида, лития фторида);
- в) дифракционная решетка;
- г) лазер.

ПК-2

5.2. Основные понятия и положения темы:

Критерии фармацевтического анализа

На различных этапах фармацевтического анализа в зависимости от поставленных задач имеют значение такие критерии, как избирательность, чувствительность, точность, время, затраченное на выполнение анализа, израсходованное количество анализируемого препарата (лекарственной формы).

Избирательность метода очень важна при проведении анализа смесей веществ, поскольку дает возможность получать истинные значения каждого из компонентов. Только избирательные методики анализа позволяют определять содержание основного компонента в присутствии продуктов разложения и других примесей.

Требования к точности и чувствительности фармацевтического анализа зависят от объекта и цели исследования. При испытании степени чистоты препарата используют методики, отличающиеся высокой чувствительностью, позволяющие устанавливать минимальное содержание примесей.

При выполнении постадийного контроля производства, а также при проведении экспресс-анализа в условиях аптеки важную роль имеет фактор времени, которое затрачивается на выполнение анализа. Для этого выбирают методы, позволяющие провести анализ в наиболее короткие промежутки времени и вместе с тем с достаточной точностью.

При количественном определении лекарственного вещества используют метод, отличающийся избирательностью и высокой точностью. Чувствительностью метода пренебрегают, учитывая возможность выполнения анализа с большой навеской препарата.

Мерой чувствительности реакции является предел обнаружения. Он означает наименьшее содержание, при котором по данной методике можно обнаружить присутствие определяемого компонента с заданной доверительной вероятностью. Термин "предел обнаружения" введен вместо такого понятия, как "открываемый минимум", им пользуются также взамен термина "чувствительность". На чувствительность качественных реакций оказывают влияние такие факторы, как объемы растворов реагирующих компонентов, концентрации реактивов, рН среды, температура, продолжительность опыта. Это следует учитывать при разработке методик качественного фармацевтического анализа. Для установления чувствительности реакций все шире используют показатель поглощения (удельный или молярный), устанавливаемый спектрофотометрическим методом. В химическом анализе чувствительность устанавливают по величине предела обнаружения данной реакции. Высокой чувствительностью отличаются физико-химические методы анализа. Наиболее высокочувствительны радиохимические и масс-спектральный методы, позволяющие определять 10^{-8} — 10^{-9} % анализируемого вещества, полярографические и флуориметрические 10^{-6} — 10^{-9} %; чувствительность спектрофотометрических методов 10^{-3} — 10^{-6} %, потенциометрических 10^{-2} %. Термин "точность анализа" включает одновременно два понятия: воспроизводимость и правильность полученных результатов. Воспроизводимость характеризует рассеяние результатов анализа по сравнению со средним значением. Правильность отражает разность между действительным и найденным содержанием вещества. Точность анализа у каждого метода различна и зависит от многих факторов: калибровки измерительных приборов, точности отвешивания или отмеривания, опытности аналитика и т.д. Точность результата анализа не может быть выше, чем точность наименее точного измерения.

Так, при вычислении результатов титриметрических определений наименее точная цифра — количество миллилитров титранта, израсходованного на титрование. В современных бюретках в зависимости от класса их точности максимальная ошибка отмеривания около $\pm 0,02$ мл. Ошибка от натекания тоже равна $\pm 0,02$ мл. Если при указанной общей ошибке отмеривания и натекания $\pm 0,04$ мл на титрование расходуется 20 мл титранта, то относительная ошибка составит 0,2%. При уменьшении навески и количества миллилитров титранта точность соответственно уменьшается.

Таким образом, титриметрическое определение можно выполнять с относительной погрешностью $\pm(0,2—0,3)\%$.

Точность титриметрических определений можно повысить, если пользоваться микробюретками, применение которых значительно уменьшает ошибки от неточного отмеривания, натекания и влияния температуры. Погрешность допускается также при взятии навески.

Отвешивание навески при выполнении анализа лекарственного вещества осуществляют с точностью до $\pm 0,2$ мг. При взятии обычной для фармакопейного анализа навески 0,5 г препарата и точности взвешивания $\pm 0,2$ мг относительная ошибка будет равна 0,4%. При анализе лекарственных форм, выполнении экспресс-анализа такая точность при отвешивании не требуется, поэтому навеску берут с точностью $\pm(0,001—0,01)$ г, т.е. с предельной относительной ошибкой 0,1—1%. Это можно отнести и к точности отвешивания навески для колориметрического анализа, точность результатов которого $\pm 5\%$.

5.3. Самостоятельная работа по теме:

Вопросы для самоподготовки:

1. Теоретические основы метода. Особенности спектрофотометрии и фотоэлектроколориметрии. УК-1, УК-3, ПК-1, ПК-2, ПК-
2. Аппаратурное оформление спектрофотометров и фотоэлектроколориметров различных моделей. УК-1, УК-3, ПК-1, ПК-2, ПК-
3. Аналитические возможности спектрофотометрического метода в УФ области для целей установления подлинности, чистоты и количественного содержания лекарственных средств. УК-1, УК-3, ПК-1, ПК-2, ПК-
4. Аналитические возможности спектрофотометрического метода в видимой области и фотоэлектроколориметрии. УК-1, УК-3, ПК-1, ПК-2, ПК-
5. Возможности использования спектрофотометрического метода в УФ области для анализа лекарственных веществ на примере нескольких фармакопейных статей (цианокобаламин, ретинола ацетат, левомецитин и др.). УК-1, УК-3, ПК-1, ПК-2, ПК-

5.4. Итоговый контроль

Ситуационные задачи по теме.

Задача 1. Рассчитайте удельный коэффициент поглощения рибофлавина в воде при длине волны 445 нм, если оптическая плотность раствора, содержащего 0,00001 г рибофлавина в 1 мл, равна 0,245 при толщине поглощающего слоя 10 мм. УК-1, УК-3, ПК-1, ПК-2, ПК-4

Задача 2. Рассчитайте молярный показатель поглощения фурагина при длине волны 396 нм, если оптическая плотность 0,0005% раствора фурагина при толщине поглощающего слоя 10 мм равна 0,390. М.м. фурагина 264,20.

УК-1, УК-3, ПК-1, ПК-2, ПК-4

Задача 3. При построении градуировочного графика для фурацилина при длине волны 450 нм и толщине поглощающего слоя 10 мм были получены следующие значения оптической плотности:

D	0	0	0	0	0	0
	,180	,240	,360	,541	,780	,790
с	0	0	0	0	0	0
%	,004	,006	,008	,0012	,016	,020

Установите, в каком диапазоне концентраций построенный градуировочный график подчиняется закону Бугера-Ламберта-Бера.

УК-1,УК-3, ПК-1, ПК-2,ПК-4

Задача 4. При определении примеси свободной салициловой кислоты в кислоте ацетилсалициловой 0,3049 г препарата растворили в спирте в мерной колбе вместимостью 25 мл, прибавили 1 мл 0,2% раствора железоаммонийных квасцов и довели раствор спиртом до метки. Оптическая плотность полученного раствора, измеренная при длине волны 520 нм в кювете с толщиной слоя 0,5 см, равна 0,265.

Оптическая плотность раствора стандартного образца кислоты салициловой, полученного из 1 мл 0,01% раствора в тех же условиях, равна 0,270. Сделайте заключение о качестве препарата по содержанию свободной салициловой кислоты, которой должно быть в препарате не более 0,05%.

УК-1,УК-3, ПК-1, ПК-2,ПК-4

Задача 5. Дайте заключение о качестве лекарственной формы состава:

Раствора рибофлавина 0,01 %- 10,0 мл

Кислоты аскорбиновой 0,02

Тиамин бромид 0,02

Калия иодида 0,2

по количественному содержанию рибофлавина, если оптическая плотность раствора, полученного разведением 1,0 мл лекарственной формы до 10 мл водой, измеренная при длине волны 445 нм в кювете с толщиной поглощающего слоя 1 см равна 0,250. Удельный показатель поглощения рибофлавина при 445 нм равен 245.

УК-1,УК-3, ПК-1, ПК-2,ПК-4

6. Домашнее задание по теме занятия

7. Рекомендации по выполнению НИР, в том числе список тем, предлагаемых кафедрами

Предложить студентам, подготовить обучающие программы по изучаемой теме.

8. Рекомендованная литература по теме занятия:

Основная

	Наименование, вид	Автор (-ы),	Место
--	-------------------	-------------	-------

п/п	издания	составитель (-и), редактор (-ы)	издания, издательство, год
	2	3	4
	Фармацевтическая химия : учеб. пособие для вузов	ред. А. П. Арзамасцев.	М. : ГЭОТАР-Медиа, 2008
	Фармацевтическая химия : учеб. пособие для вузов	ред. В. Г. Беликов.	М. : Медпресс-информ, 2009

Дополнительная

п/ п	Наименование, вид издания	Автор (-ы), составитель (-и), редактор (-ы)	Ме сто издания, издатель ство, год
	2	3	4
	Стандартизация лекарственных средств : учеб. пособие	Е. А. Краснов, Т. В. Кадырова	Томск : СибГМУ, 2008
	Фармацевтическая химия [Электронный ресурс] : сб. тестовых заданий с эталонами ответов для студентов очной и заочной формы обучения, обучающихся по специальности 060108 – Фармация. - Режим доступа: http://krasgmu.vmede.ru/index.php?page[common]=elib&cat=&res_id=1985	сост. Н. В. Кувачева, Е. С. Гагарина, А. В. Озерская	Красноярск : КрасГМУ, 2011
	Фармацевтическая химия : рук. к практ. занятиям для студентов по спец. 060108 - Фармация	Е. С. Гагарина, А. В. Озерская, Н. В. Кувачева [и др.]	Красноярск : тип. КрасГМУ, 2009
	Фармацевтическая химия. Курс лекций : учеб. пособие. Кн.1. 3 курс	В. В. Чупак-Белоусов	М. : Бином, 2012.
	Фармацевтическая химия. Курс лекций : учеб. пособие. Кн.2. 4 курс	В. В. Чупак-Белоусов	М. : Бином, 2012.
	Фармацевтический анализ неорганических препаратов : учеб.	Е. С. Гагарина, А. В.	Красноярск :

пособие к практическим занятиям для студентов, обучающихся по спец. 060108 - Фармация	Озерская, Н. В. Кувачева	КрасГМУ , 2010
---	-----------------------------	-------------------

Электронные ресурсы:

1. ЭБС КрасГМУ "Colibris";
2. ЭБС Консультант студента;
3. ЭБС Университетская библиотека OnLine;
- 4.ЭНБ eLibrary

Занятие № 17

1. Индекс: ОД.О.01.2.3.5 **Тема:** Особенности анализа субстанций лекарственных средств в различных странах.

2. Форма организации учебного процесса: практическое занятие.

3. Значение изучения темы: Фармацевтические субстанции различных производителей должны удовлетворять единым стандартам. Испытания по показателям контроля качества фармацевтической субстанции проводят согласно соответствующим общим фармакопейным статьям (ОФС).

Ряд субстанций выполняет функции как действующего так и вспомогательного вещества, что должно быть отражено в стандарте качества.

4. Цели обучения:

- общая (обучающийся должен обладать УК-1,УК-3, ПК-1, ПК-2)
- учебная: знать основные методы качественного и количественного определения лекарственных средств устройство и принципы работы современного лабораторного оборудования, уметь: анализировать по методикам количественного определения, предусмотренным соответствующими нормативными документами, лекарственные средства, владеть: техникой использования физико-химических, титриметрических, гравиметрических и хроматографических методов анализа лекарственных средств.

5. План изучения темы:

5.1. Контроль исходного уровня знаний:

1. Какой из детекторов не является детектором общего назначения?

- а) катарометр
 - б) термоионный
 - в) пламенно-ионизационный
 - г) аргонный
- ПК-1

2. Коэффициент пропускания это:

- а) отношение интенсивности падающего на раствор света к; интенсивности света прошедшего через чистый растворитель;
- б) логарифм отношения интенсивностей;
- в) оптическая плотность 1 молярного раствора;

г) взятый с обратным знаком логарифм интенсивностей.

ПК-2

3. Оптическая плотность это:

а) логарифм отношения интенсивностей;

б) оптическая плотность 1 молярного раствора;

в) взятый с обратным знаком логарифм интенсивностей;

г) отношение интенсивности падающего на раствор света к интенсивности света прошедшего через чистый растворитель.

ПК-1

4. Выберите правильное определение удельному показателю поглощения.

а) оптическая плотность молярного раствора при толщине кюветы 1 см;

б) оптическая плотность 1% раствора при толщине кюветы 1 см;

в) обратный десятичный логарифм от оптической плотности;

г) логарифм от коэффициента пропускания.

ПК-2

5. Выберите правильное определение молярному показателю поглощения.

а) обратный десятичный логарифм от оптической плотности;

б) логарифм от коэффициента пропускания.

в) оптическая плотность молярного раствора при толщине кюветы 1 см;

г) оптическая плотность 1% раствора при толщине кюветы 1 см;

ПК-1

6. Действие каких факторов может привести к отклонению от закона Бера

а) колебания в монохроматичности света;

б) при том же хим. составе изменение вида светопоглощающих частиц;

в) очень маленькая толщина кюветы;

г) температура измеряемого раствора ниже 10 С.

ПК-2

7. В каких координатах можно представить спектр поглощения?

а) оптическая плотность – длина волны;

б) оптическая плотность - частота;

в) пропускание - концентрация;

г) пропускание – молярный показатель поглощения.

д) молярный показатель поглощения – длина волны

ПК-1

8. Какие фрагменты в молекуле могут привести к светопоглощению в видимом участке спектра?

а) хромофорные группы;

б) система сопряженных связей;

в) сложноэфирные связи;

г) лактамные циклы.

ПК-2

9. Чем обусловлено поглощение ИК-энергии?

а) электронными переходами в молекуле;

- б) изменением вращательной энергии молекул;
 - в) возбуждением колебательных движений молекулы
 - г) изменением магнитного момента протона;
- ПК-1

10. Из какого материала сделаны оптические элементы ИК-спектрофотометра?

- а) стекла;
- б) кварцевого стекла;
- в) калия бромида;
- г) полиметилакрилата.

ПК-2

5.2. Основные понятия и положения темы:

До начала разработки фармакопейных статей необходимо собрать как можно больше информации по описываемой субстанции :

- источник происхождения субстанции: природный, синтетический или полусинтетический
- является ли субстанция смесью компонентов или одним компонентом
- способ (способы) производства субстанции(подробное описание)
- существуют ли кристаллические формы, т.к. от этого зависят свойства субстанции
- существуют ли полиморфные модификации данной субстанции
- существует ли субстанция как единственный изомер (например,энантиомер), или как смесь изомеров (например, рацемат)
- существуют ли гидратные формы
- существуют ли различные формы вещества (кислота, основание, соль и т.д.).

Фармацевтические субстанции — лекарственные средства в виде одного или нескольких обладающих фармакологической активностью действующих веществ вне зависимости от природы происхождения, предназначенные для производства, изготовления лекарственных препаратов и определяющие их эффективность.

Требования фармакопейной статьи распространяются преимущественно на фармацевтические субстанции химического и минерального происхождения. Для субстанций, представляющих собой стандартизованную смесь биологически активных веществ растительного или животного происхождения возможны отклонения от требований или дополнительные требования, указанные в фармакопейных статьях.

Требования статьи распространяются также на вспомогательные вещества, используемые при производстве/изготовлении лекарственных препаратов.

В качестве названия фармакопейной статьи на фармацевтическую субстанцию используется общепринятое название. Многие субстанции

представляют собой соли органических кислот и органических оснований (например, Кеторолака трометамол, или Амлодипипа бесилат, или Доксазозина мезилат), органических кислот и неорганических оснований (например, Диклофенак натрия), неорганических кислот и органических оснований (например, Кетамина гидрохлорид).

Во вводной части фармакопейной статьи на субстанцию приводят химическое название по номенклатуре IUPAC, структурную формулу, брутто-формулу и относительную молекулярную массу

Вводимые показатели контроля качества и пределы нормирования должны соответствовать назначению субстанции (например, для производства/изготовления стерильных лекарственных препаратов, или стерильных неинъекционных лекарственных препаратов, или нестерильных лекарственных препаратов, или нестерильных лекарственных препаратов для местного и наружного применения и т.д.).

Испытания по показателям контроля качества фармацевтической субстанции проводят согласно соответствующим общим фармакопейным статьям (ОФС).

Описание.

Указывают характеристики физического состояния и цвет субстанции. Не следует включать описание вкуса. В необходимых случаях приводят информацию о запахе, гигроскопичности и полиморфизме.

Для твердых субстанций необходимо указание формы вещества: «кристаллический», «мелкокристаллический» или «аморфный порошок». Характеристика кристалличности субстанции является одним из важных параметров, от которого зависит качество твердых дозированных лекарственных препаратов.

В некоторых случаях может быть указан численный диапазон размера частиц, а также введено исследование формы кристаллов. Такие испытания выносят в отдельные разделы.

Оценка полиморфизма субстанции обязательна в тех случаях, когда полиморфная модификация определяет фармакологическую активность лекарственного препарата и его фармако-технологические свойства.

Растворимость.

Для определения растворимости следует использовать растворители, охватывающие широкую шкалу полярности, например: вода, спирт 96 %, гексан и др. Не рекомендуется использование легкокипящих и

легковоспламеняющихся (например, диэтиловый эфир) или очень токсичных (например, бензол) растворителей.

Подлинность.

Для установления подлинности субстанции рекомендуются физико-химические и химические методы — инфракрасная спектрометрия, абсорбционная спектрофотометрия, ЯМР-спектроскопия, тонкослойная, газовая и высокоэффективная жидкостная хроматография (ТСХ, ГХ и ВЭЖХ) и качественные (в первую очередь специфические) химические реакции. Метод ИК-спектрометрии является приоритетным при идентификации субстанций.

Температура плавления.

Испытание обычно применяют для характеристики твердых веществ.

Температура затвердевания. Температура кипения (температурные пределы перегонки), Плотность, Вязкость, Показатель преломления.

Данные испытания вводят для характеристики жидких субстанций.

Удельное вращение.

Вводят для характеристики оптически активных веществ.

Удельный показатель поглощения.

Данный показатель может являться дополнительной характеристикой подлинности и чистоты субстанции.

Прозрачность раствора, Цветность раствора.

Данные испытания обязательно вводят для субстанций, используемых для приготовления парентеральных, глазных, назальных и ушных лекарственных средств. РТспытание обычно проводят в водных растворах субстанции, но возможно использование органических и смешанных растворителей. Концентрация испытуемых растворов должна быть приближена к концентрации производимого/изготавливаемого из этой субстанции лекарственного препарата.

Определение цветности раствора особенно важно для оценки качества белых, почти белых или белых с оттенком субстанций.

Если субстанция окрашена, показатель «Цветность раствора» в нормативную документацию включать не следует. Это испытание, если необходимо, можно заменить регламентацией оптической плотности при определенных длинах волн.

5.3. Самостоятельная работа по теме:

Вопросы по теме занятия:

1. Теоретические основы метода рефрактометрии.
УК-1,УК-3, ПК-1, ПК-2
2. Какое явление лежит в основе рефрактометрического метода?
УК-1,УК-3, ПК-1, ПК-2
3. Что такое показатель преломления, по какой формуле он рассчитывается?УК-1,УК-3, ПК-1, ПК-2
4. Поясните физический смысл фактора прироста показателя преломления вещества.УК-1,УК-3, ПК-1, ПК-2
5. Объясните влияние температуры на показатель преломления.УК-1,УК-3, ПК-1, ПК-2

5.4. Итоговый контроль знаний:**6. Домашнее задание по теме занятия:****7. Рекомендации по выполнению НИР, в том числе список тем, предлагаемых кафедрами**

Предложить студентам, подготовить обучающие программы по изучаемой теме.

8. Рекомендованная литература по теме занятия:**Основная**

п/п	Наименование, вид издания	Автор (-ы), составитель (-и), редактор (-ы)	Место издания, издательство, год
	2	3	4
	Фармацевтическая химия : учеб. пособие для вузов	ред. А. П. Арзамасцев.	М. : ГЭОТАР-Медиа, 2008
	Фармацевтическая химия : учеб. пособие для вузов	ред. В. Г. Беликов.	М. : Медпресс-информ, 2009

Дополнительная

п/п	Наименование, вид издания	Автор (-ы), составитель (-и), редактор (-ы)	Место издания, издательство, год
	2	3	4
	Стандартизация лекарственных средств : учеб. пособие	Е. А. Краснов, Т. В.	Томск :

		Кадырова	СибГМУ, 2008
	Фармацевтическая химия [Электронный ресурс] : сб. тестовых заданий с эталонами ответов для студентов очной и заочной формы обучения, обучающихся по специальности 060108 – Фармация. - Режим доступа: http://krasgmu.vmede.ru/index.php?page[common]=elib&cat=&res_id=1985	сост. Н. В. Кувачева, Е. С. Гагарина, А. В. Озерская	Кра сноярск : КрасГМУ , 2011
	Фармацевтическая химия : рук. к практ. занятиям для студентов по спец. 060108 - Фармация	Е. С. Гагарина, А. В. Озерская, Н. В. Кувачева [и др.]	Кра сноярск : тип. КрасГМУ , 2009
	Фармацевтическая химия. Курс лекций : учеб. пособие. Кн.1. 3 курс	В. В. Чупак- Белоусов	М. : Бином, 2012.
	Фармацевтическая химия. Курс лекций : учеб. пособие. Кн.2. 4 курс	В. В. Чупак- Белоусов	М. : Бином, 2012.
	Фармацевтический анализ неорганических препаратов : учеб. пособие к практическим занятиям для студентов, обучающихся по спец. 060108 - Фармация	Е. С. Гагарина, А. В. Озерская, Н. В. Кувачева	Кра сноярск : КрасГМУ , 2010

Электронные ресурсы:

1. ЭБС КрасГМУ "Colibris";
2. ЭБС Консультант студента;
3. ЭБС Университетская библиотека OnLine;
- 4.ЭНБ eLibrary

Занятие № 18

1. Индекс: ОД.О.01.1.1.6**Тема:** Особенности стандартизации лекарственных форм в различных странах.

2. Форма организации учебного процесса: практическое занятие.

3. Значение изучения темы:

4. Цели обучения:

- общая (обучающийся должен обладать УК-1,УК-3, ПК-1,ПК-4)
- учебная: знать основные методы качественного и количественного определения лекарственных средств устройство и принципы работы

современного лабораторного оборудования, уметь: анализировать по методикам количественного определения, предусмотренным соответствующими нормативными документами, лекарственные средства, владеть: техникой использования физико-химических, титриметрических, гравиметрических и хроматографических методов анализа лекарственных средств.

5. План изучения темы:

5.1. Контроль исходного уровня знаний:

5.2. Основные понятия и положения темы:

Стандартизация - это деятельность по установлению норм, правил и характеристик (далее - требования) в целях обеспечения: безопасности продукции, работ и услуг для окружающей среды, жизни, здоровья и имущества; технической и информационной совместимости, а также взаимозаменяемости продукции; качества продукции, работ и услуг в соответствии с уровнем развития науки, техники и технологии; единства измерений; экономии всех видов ресурсов; безопасности хозяйственных объектов с учетом риска возникновения природных и техногенных катастроф и других чрезвычайных ситуаций; обороноспособности и мобилизационной готовности страны.

Виды стандартов

В зависимости от сферы действия различают стандарты разного статуса или категории: международный стандарт, межгосударственный стандарт (ГОСТ), Государственный стандарт Российской Федерации (ГОСТ Р), стандарт отрасли (ОСТ), технические условия (ТУ), стандарт организации (СТО). Последний является новым качественным шагом в развитии нормативной документации. Если раньше в технических условиях устанавливались параметры качества изделия и методы их контроля, то в СТО дополнительно установлен перечень контрольных точек внутрипроизводственного контроля, позволяющий гарантировать стабильность качественных характеристик продукции в процессе серийного производства.

В дополнение к стандартам на территории Российской Федерации действуют:

- **правила (ПР)** - документ, устанавливающий **обязательные** для применения организационно-технические и(или) общетехнические положения, порядки, методы выполнения работ.
- **рекомендации (Р)** - документ, содержащий **добровольные** для применения организационно-технические и(или) общетехнические положения, порядки, методы выполнения работ.

- **нормы** - положения, устанавливающие количественные или качественные критерии, которые должны быть удовлетворены.

- **регламент** - документ, содержащий обязательные правовые нормы и принятый органом власти. При стандартизации продукции (услуг) и обязательной сертификации указанных объектов широко используют технические регламенты.

Технический регламент - нормативно-технический документ, который устанавливает характеристики продукции (услуги) и связанные с ней процессы и методы производства.

Термин «технический регламент», как и термин «нормативный документ», является родовым понятием. К техническим регламентам относятся:

- законодательные акты, постановления Правительства Российской Федерации, содержащие требования, нормы, технические характеристики;

- государственные стандарты РФ и межгосударственные стандарты в части устанавливаемых в них обязательных требований;

- нормы и правила федеральных органов исполнительной власти, в компетенцию которых (в соответствии с законодательством РФ) входит установление обязательных требований (например, строительные нормы и правила - СНиП Госстроя России; санитарные правила и нормы - СанПиН Минздрава России, правила по стандартизации, метрологии и сертификации Госстандарта России и пр.).

Для упорядочения ввозных пошлин, правильного налогообложения (НДС) и сертификации все товары разделяются на категории в нижеуказанных классификаторах.

Государственное нормирование производства лекарственных препаратов представляет собой комплекс требований (узаконенных соответствующими документами) к качеству лекарственных средств, препаратов, вспомогательных технологических веществ и материалов, а также к процессу производства и изготовления лекарственных препаратов.

5.3. Самостоятельная работа по теме:

Вопросы для самоподготовки:

– Нормативная документация.

5.4. Итоговый контроль знаний:

6. Домашнее задание по теме занятия:

7. Рекомендации по выполнению НИР, в том числе список тем, предлагаемых кафедрами:

– Не предусмотрены

8. Список литературы по теме занятия:

Основная

п/п	Наименование, вид издания	Автор (-ы), составитель (-и), редактор (-ы)	Место издания, издательство, год
	2	3	4
	Фармацевтическая химия : учеб. пособие для вузов	ред. А. П. Арзамасцев.	М. : ГЭОТАР-Медиа, 2008
	Фармацевтическая химия : учеб. пособие для вузов	ред. В. Г. Беликов.	М. : Медпресс-информ, 2009

Дополнительная

п/п	Наименование, вид издания	Автор (-ы), составитель (-и), редактор (-ы)	Место издания, издательство, год
	2	3	4
	Стандартизация лекарственных средств : учеб. пособие	Е. А. Краснов, Т. В. Кадырова	Томск : СибГМУ, 2008
	Фармацевтическая химия [Электронный ресурс] : сб. тестовых заданий с эталонами ответов для студентов очной и заочной формы обучения, обучающихся по специальности 060108 – Фармация. - Режим доступа: http://krasgmu.vmede.ru/index.php?page[common]=elib&cat=&res_id=1985	сост. Н. В. Кувачева, Е. С. Гагарина, А. В. Озерская	Красноярск : КрасГМУ, 2011
	Фармацевтическая химия : рук. к практ. занятиям для студентов по спец. 060108 - Фармация	Е. С. Гагарина, А. В. Озерская, Н. В. Кувачева [и др.]	Красноярск : тип. КрасГМУ, 2009

	Фармацевтическая химия. Курс лекций : учеб. пособие. Кн.1. 3 курс	В. В. Чупак-Белоусов	М. : Бином, 2012.
	Фармацевтическая химия. Курс лекций : учеб. пособие. Кн.2. 4 курс	В. В. Чупак-Белоусов	М. : Бином, 2012.
	Фармацевтический анализ неорганических препаратов : учеб. пособие к практическим занятиям для студентов, обучающихся по спец. 060108 - Фармация	Е. С. Гагарина, А. В. Озерская, Н. В. Кувачева	Красноярск : КрасГМУ, 2010

Электронные ресурсы:

1. ЭБС КрасГМУ "Colibris";
2. ЭБС Консультант студента;
3. ЭБС Университетская библиотека OnLine;
- 4.ЭНБ eLibrary

Занятие № 19

1. Индекс: ОД.О.01.2.5.1 **Тема:** Основы фармакодинамики и фармакокинетики.

2. Форма организации учебного процесса: практическое занятие.

3. Значение изучения темы: Закрепление полученных знаний и навыков

К концу 50-х — началу 60-х гг. XX в. было обращено внимание на зависимость фармакологической активности от таких физических факторов, как степень измельчения и явление полиморфизма, а также от технологических процессов получения ЛС. Возникло своеобразное противоречие между существовавшими нормами оценки качества и фактическим действием ЛС. Последние по результатам аналитического контроля соответствовали в одинаковой степени требованиям фармакопей (ФС), но различались по фармакологическому эффекту. Так возникло понятие о терапевтической неэквивалентности ЛС. Оно означает, что одни и те же ЛФ, содержащие одинаковые количества ЛВ, но изготовленные разными способами, оказывают неодинаковый терапевтический эффект. Установить причину такого явления можно только проведением биофармацевтических и фармакокинетических исследований.

4. Цели обучения:

- общая (обучающийся должен обладать УК-1,УК-3, ПК-1, ПК-2)
- учебная: знать основные методы качественного и количественного определения лекарственных средств устройство и принципы работы

современного лабораторного оборудования, уметь: анализировать по методикам количественного определения, предусмотренным соответствующими нормативными документами, лекарственные средства, владеть: техникой использования физико-химических, титриметрических, гравиметрических и хроматографических методов анализа лекарственных средств.

5. План изучения темы:

5.1. Контроль исходного уровня знаний:

1. Объектами фармацевтического анализа являются:

- а) продукты питания;
- б) индивидуальные лекарственные вещества;
- в) лекарственные формы;
- г) смеси;
- д) биожидкости

ПК-1

2. Требования, предъявляемые к фармацевтическому анализу:

- а) чувствительность;
- б) специфичность;
- в) экономичность;
- г) точность по отношению к нормативам ГФ, ФС;
- д) все вышеперечисленные требования

ПК-2

3. Анализ лекарственных форм индивидуального изготовления является:

- а) составной частью фармакопейного анализа;
- б) составной частью фармацевтического анализа;
- в) особый специфический анализ.

ПК-1

4. Используются ли в фармакопейном анализе для установления подлинности и чистоты физические свойства:

- а) используются;
- б) не используются;
- в) только в редких случаях;
- г) используются только для неорганических веществ.

ПК-2

5. На каком этапе исследования новых лекарственных средств закладываются требования к качеству:

- а) доклинических испытаний;
- б) клинических испытаний;
- в) на стадии утверждения Фармакологическим комитетом.

ПК-1

6. Какие виды нормативной документации на лекарственное средство используются в настоящее время:

- а) ГОСТ, ОСТ;
- б) ФС, ФСП;
- в) МРТУ.

ПК-2

7. Первая Российская фармакопея вышла в:

- а) 1911 году;
- б) 1917
- в) 1866
- г) 1880

ПК-1

8. Действующими в настоящее время Российскими фармакопеями являются:

- а) ГФ 13;
- б) ГФ 11, ГФ 12;
- в) ГФ10, ГФ 11.

ПК-2

9. Какие типы фармакопейных статей включены в ГФ:

- а) ФС, ОФС;
- б) ФСП, ФС;
- в) только ФС;
- г) только ОФС.

ПК-1

10. Требования Международной фармакопеи носят характер:

- а) рекомендательный;
- б) законодательный;
- в) законодательный только для стран членов ВОЗ.

ПК-2

5.2. Основные понятия и положения темы:

Сформулированные к настоящему времени основные принципы установления количественных соотношений между химической структурой и фармакологической активностью можно представить в виде трех основных стадий. Первая — биофармацевтическая — включает исследование исходного биологически активного вещества и создание на его основе готовой лекарственной формы. Вторая стадия — фармакокинетическая — включает исследование таких происходящих в организме кинетических процессов, как всасывание, распределение, связывание с белками, биотрансформация и выведение (экскреция) ЛВ. Эти процессы изучаются в сопоставлении с фармакологическим или токсическим действием этих веществ на организм. Третья стадия — фармакодинамическая — включает исследование взаимодействия ЛВ с рецептором и влияние на регуляторные системы. Только на этой стадии в полной мере проявляется и является специфичной взаимосвязь химической структуры ЛВ и его фармакологического эффекта. Следовательно, биологическая активность лекарств объясняется последовательно происходящими тремя фазами: биофармацевтической, фармакокинетической и фармакодинамической.

Изучение механизма качественных и количественных изменений ЛВ в органах и биологических жидкостях организма входит в задачу фармакокинетики. На фармакокинетику ЛВ оказывают влияние различные факторы: возрастные, генетические, половые, масса тела, питание, беременность, а также различные патологические процессы, например заболевания печени, почек, сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, эндокринные, инфекционные и другие заболевания.

Проведение фармакокинетических испытаний осуществляется на стыке нескольких наук и требует участия различных специалистов: врача-клинициста, врача-лаборанта, биохимика, провизора-аналитика, микробиолога, а в ряде более сложных случаев также биофизика, математика, программиста.

Исследования в области фармакокинетики проводятся на животных в период предклинических испытаний, во время клинических испытаний, при разработке технологии производства и контроля качества ЛФ, а также продолжают после внедрения ЛС в медицинскую практику.

Фармакокинетические параметры.

Количественно характеризуют процессы, происходящие с ЛВ в организме, основные фармакокинетические параметры, которые отражают связь между концентрацией ЛВ в биологических жидкостях и его фармакологическим действием.

Константа скорости всасывания — параметр, отражающий скорость поступления (ч, мин) ЛВ из места введения в системный кровоток. Используют этот параметр при всех путях введения, кроме внутривенного и внутриартериального.

Константа скорости элиминации (ч, мин⁻¹) характеризует скорость удаления (элиминации) ЛВ из организма путем экскреции или биотрансформации.

Константа скорости экскреции характеризует скорость выделения ЛВ (ч⁻¹, мин⁻¹) с мочой, слюной, калом, молоком или другими экскретами.

Важным фактором, влияющим на терапевтический эффект, является содержание ЛВ в организме. Оно зависит от продолжительности выведения или элиминации из организма. Показателем элиминации является клиренс (мл/мин). Общий клиренс — это объем плазмы или крови, из которого за единицу времени ЛВ выводится почками, печенью, легкими или биотрансформируется в организме. Параметр, определяющий скорость очищения организма от лекарственного вещества почками, носит название почечный клиренс, а другими путями — внепочечный клиренс. Клиренс в

клинической практике используют для расчета терапевтической или поддерживающей дозы ЛВ в крови.

Объем распределения лекарственного вещества — это гипотетический объем жидкостей организма, который необходим для равномерного распределения всего количества ЛВ в той же концентрации, в которой он содержится в плазме крови. Этот показатель находится в зависимости от пола, возраста, общей массы жиров в организме больного. Распределение ЛВ зависит от таких его физико-химических свойств, как растворимость в воде и в липидах, молекулярная масса, полярность, уровень ионизации. Объем распределения используют для расчета дозы ЛВ, необходимой для достижения нужной концентрации его в крови.

Основы фармакодинамики

Разнообразные изменения, которые происходят в организме под влиянием ЛВ, называются фармакодинамикой.

Первичная фармакологическая реакция сопровождается процессом переноса протонов и электронов с одного вещества на другое. Это осуществляется за счет различных типов химических связей. Наиболее часто встречается ванн-дер-ваальсов тип связи. Такие связи возникают между двумя функциональными группами, одна из которых входит в состав молекулы ЛВ, а другая — в биологическую молекулу. Ван-дер-ваальсовы связи возникают в тех случаях, когда молекулы находятся на близком расстоянии друг от друга, не превышающем 0,2 нм, а энергия связи составляет 0,836-4,18 кДж/моль.

Наиболее важное значение в действии ЛВ имеют водородные связи (-ОН...О-) с энергией -8,4-21 кДж/моль. Водородная связь появляется только в том случае, если атом, участвующий в ее образовании, располагается на расстоянии не более 0,3 нм. Атом водорода может связывать атомы серы, кислорода, азота, галогенов.

Между ионами, имеющими разноименные заряды, возникают ионные связи. Возможности для их образования в организме практически безграничны ввиду наличия большого количества ионов в биологических средах. Энергия ионных связей составляет -21-42 кДж/моль, но длительность их существования в организме очень непродолжительна и не превышает 10^{-5} с.

Немалую роль в фармакологических реакциях играет ион-дипольная связь, имеющая энергию порядка -8,4-21 кДж/моль. Такая связь ориентирует молекулы ЛВ относительно соответствующей функциональной группы фермента или рецептора. Возможны также диполь-дипольные связи,

участвующие в фиксации ЛВ на функциональной группе рецептора. Их энергия равна -4,2-12,5 кДж/моль.

Наиболее прочной является ковалентная связь. Она образуется между двумя атомами за счет общей пары электронов и имеет энергию 42-627 кДж/моль.

Таким образом, основой первичного взаимодействия между Л В и тканями организма является процесс, сопровождающийся образованием вандер-ваальсовых, водородных, ионных, дипольных связей. Предполагается, что ЛВ притягивается рецептором, затем происходит ориентация его молекулы и, наконец, фиксация молекулы на рецепторном поле. Следовательно, специфический ответ клетки органа или организма в целом происходит после адсорбции ЛВ на рецепторе.

Биофармацевтические и фармакокинетические исследования позволяют решить ряд практических задач, например дать рекомендации по изменению физических или химических свойств Л В для повышения их фармакологической активности; обосновать оптимальный выбор биофармацевтических факторов при производстве тех или иных ЛФ. Практическое значение имеют и такие рекомендации, как уточнение показаний и противопоказаний, установление рациональных терапевтических доз и периодичности их приема в течение суток, определение оптимальных путей введения ЛС в организм, разработка научно обоснованных схем лечения тех или иных заболеваний.

5.3. Самостоятельная работа по теме:

5.4. Итоговый контроль знаний:

6. Домашнее задание по теме занятия

7. Рекомендации по выполнению НИР, в том числе список тем, предлагаемых кафедрами:

8. Рекомендованная литература по теме занятия:

Основная

п/п	Наименование, вид издания	Автор (-ы), составитель (-и), редактор (-ы)	Место издания, издательство, год
	2	3	4
	Фармацевтическая химия : учеб. пособие для вузов	ред. А. П. Арзамасцев.	М. : ГЭОТАР-Медиа, 2008
	Фармацевтическая	ред. В. Г.	М. :

	химия : учеб. пособие для вузов	Беликов.	Медпресс-информ, 2009
--	---------------------------------	----------	-----------------------

Дополнительная

п/п	Наименование, вид издания	Автор (-ы), составитель (-и), редактор (-ы)	Место издания, издательство, год
	2	3	4
	Стандартизация лекарственных средств : учеб. пособие	Е. А. Краснов, Т. В. Кадырова	Томск : СибГМУ, 2008
	Фармацевтическая химия [Электронный ресурс] : сб. тестовых заданий с эталонами ответов для студентов очной и заочной формы обучения, обучающихся по специальности 060108 – Фармация. - Режим доступа: http://krasgmu.vmede.ru/index.php?page[common]=elib&cat=&res_id=1985	сост. Н. В. Кувачева, Е. С. Гагарина, А. В. Озерская	Красноярск : КрасГМУ, 2011
	Фармацевтическая химия : рук. к практ. занятиям для студентов по спец. 060108 - Фармация	Е. С. Гагарина, А. В. Озерская, Н. В. Кувачева [и др.]	Красноярск : тип. КрасГМУ, 2009
	Фармацевтическая химия. Курс лекций : учеб. пособие. Кн.1. 3 курс	В. В. Чупак-Белоусов	М. : Бином, 2012.
	Фармацевтическая химия. Курс лекций : учеб. пособие. Кн.2. 4 курс	В. В. Чупак-Белоусов	М. : Бином, 2012.
	Фармацевтический анализ неорганических препаратов : учеб. пособие к практическим занятиям для студентов, обучающихся по спец. 060108 - Фармация	Е. С. Гагарина, А. В. Озерская, Н. В. Кувачева	Красноярск : КрасГМУ, 2010

Электронные ресурсы:

1. ЭБС КрасГМУ "Colibris";

2. ЭБС Консультант студента;
3. ЭБС Университетская библиотека OnLine;
- 4.ЭНБ eLibrary

Занятие № 20

1. Индекс: ОД.О.01.2.5.2 **Тема:**Способы установления биологической доступности лекарственных средств.

2. Форма организации учебного процесса: практическое занятие.

3. Значение изучения темы:

Существует зависимость фармакологической активности от таких физических факторов, как степень измельчения и явление полиморфизма, а также от технологических процессов получения ЛС. Возникло своеобразное противоречие между существовавшими нормами оценки качества и фактическим действием ЛС. Последние по результатам аналитического контроля соответствовали в одинаковой степени требованиям фармакопеи (ФС), но различались по фармакологическому эффекту. Так возникло понятие о терапевтической неэквивалентности ЛС. Оно означает, что одни и те же ЛФ, содержащие одинаковые количества ЛВ, но изготовленные разными способами, оказывают неодинаковый терапевтический эффект. Установить причину такого явления можно только проведением биофармацевтических и фармакокинетических исследований.

4. Цели обучения:

- общая (обучающийся должен обладать УК-1,УК-3, ПК-1, ПК-2)
- учебная: знать основные методы качественного и количественного определения лекарственных средств устройство и принципы работы современного лабораторного оборудования, уметь: анализировать по методикам количественного определения, предусмотренным соответствующими нормативными документами, лекарственные средства, владеть: техникой использования физико-химических, титриметрических, гравиметрических и хроматографических методов анализа лекарственных средств.

5. План изучения темы:

5.1. Контроль исходного уровня знаний:

5.2. Основные понятия и положения темы:

Способы установления биологической доступности лекарственных средств.

Биологическая доступность — это степень всасывания ЛВ из места введения в системный кровоток и скорость, с которой этот процесс происходит. Такое понятие признано ВОЗ.

Терапевтический эффект зависит от того, какая часть введенного ЛВ попадет в системный кровоток и затем будет доставлена в те ткани или органы, в которых осуществляется его специфическое действие. Этот показатель характеризует биологическую доступность. При внутривенном

введении она равна 100%, при всех других способах применения — всегда ниже 100%. Это вызвано тем, что, прежде чем попасть в кровоток, ЛВ должно пройти целый ряд биологических мембран клеток слизистой желудка, печени, мышц и т.д.

На биодоступность оказывают влияние биофармацевтические факторы, в частности лекарственная форма, пути ее введения, индивидуальные особенности организма человека, физиологическое и патологическое состояние желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы, печени, почек и др.

Биодоступность изучают путем сравнительного исследования изменений концентраций ЛВ в плазме крови или в моче после введения испытуемой и стандартной ЛФ. Поскольку внутривенное введение обеспечивает 100%-ную биодоступность, можно установить абсолютную биодоступность, т.е. долю всосавшегося в организм ЛВ, введенного различными путями, по отношению к его количеству после внутривенного введения. Значительно чаще определяют относительную биодоступность, которая отражает сравнительную оценку всасывания одного и того же ЛВ из испытуемой и стандартной ЛФ. Определение ведут по содержанию ЛВ в крови или в моче после однократного или многократного введения.

Терапевтическая неэквивалентность ЛВ (ЛФ), изготовленных по различным технологиям (или различными фирмами), зависит от различной их биодоступности. В связи с этим существует понятие биоэквивалентности лекарственных веществ. Биоэквивалентность устанавливают по таким трем параметрам, как максимум концентрации ЛВ в крови, время достижения максимальной концентрации и площадь под кривой изменения концентрации ЛВ в плазме или сыворотке крови, измеренная во времени. Биоэквивалентными называют такие ЛВ, которые обеспечивают одинаковую концентрацию в крови и тканях организма. Нередки случаи, когда аналогичные ЛВ биологически неэквивалентны, так как имеют различную биодоступность. Поэтому при оценке биоэквивалентности следует учитывать важнейшие параметры биодоступности ЛВ. Иными словами, оптимизация лекарственной формы должна осуществляться с точки зрения обеспечения максимально возможной для данного ЛВ степени биодоступности.

Биологическую доступность ЛС можно установить тремя различными путями: методами *in vitro* с помощью приборов; методами *in vivo* на животных или у здоровых людей-добровольцев. Установление биологической доступности методами *in vitro* основано на корреляционной зависимости между скоростью всасывания и скоростью растворения ЛВ. Поэтому для растворимых веществ метод определения скорости растворения служит основным методом определения эффективности высвобождения ЛВ из ЛФ.

Принцип действия созданных для этого многочисленных приборов заключается в механическом разрушении ЛФ и диффузии ЛВ в воду или другую растворяющую среду, имитирующую биологическую жидкость. По мере высвобождения или после полного высвобождения ЛВ растворяющую жидкость удаляют из прибора. Полученные пробы подвергают анализу, используя химические или физико-химические методы. Аналитический контроль — важнейший этап испытания. Лекарственная форма признается соответствующей требованиям скорости высвобождения, если в течение установленного интервала времени из нее переходит в растворяющую жидкость оптимальное количество ЛВ. Следует отметить, что изучение кинетики высвобождения лекарственного вещества *in vitro* в модельных условиях не может заменить исследования *in vivo*. Вызвано это различием в механизмах протекающих процессов. Так, при всасывании *in vivo* вслед за стадией растворения ЛВ следует стадия проникновения через стенки желудка и кишечника. В то же время в условиях *in vitro* моделируется лишь стадия растворения.

Биологическая доступность методами *in vivo* устанавливается на лабораторных животных (кроликах, собаках и др.). При этом либо определяют содержание ЛВ (метаболитов) в крови, либо устанавливают скорость их выведения с мочой через определенные промежутки времени. Важнейший этап этих испытаний — количественный анализ. Он усложняется по сравнению с методами *in vitro*, поскольку приходится анализировать сложную смесь, включающую не только ЛВ или их метаболиты, но и различные соединения, входящие в состав биологических жидкостей.

Для характеристики биодоступности широко применяют способ, основанный на оценке максимальной концентрации ЛВ в крови после введения внутрь изучаемой ЛФ. Такой способ является весьма приблизительным, так как биодоступность зависит не только от степени и скорости всасывания, но и от распределения и элиминации ЛВ в организме.

Для определения биологической доступности у здоровых людей подбирают группы добровольцев определенного возраста и соответствующим образом их готовят: стандартизируются диета, количество выпитой воды, физическая активность, исключается прием других лекарств, возможность стрессовых состояний и т.д. Сущность испытаний заключается в установлении скорости выведения ЛВ с мочой через определенные промежутки времени после введения ЛС. Концентрацию ЛВ или их метаболитов устанавливают с помощью методик биофармацевтического анализа.

Таким образом, одним из основных этапов любого исследования биологической доступности ЛС является использование

биофармацевтического анализа для определения концентрации ЛВ (метаболита) в биологических жидкостях.

5.3. Самостоятельная работа по теме:

5.4. Итоговый контроль знаний:

Ситуационные задачи по теме .

Задача 1. Напишите реакции подлинности, количественного определения и укажите особенности их проведения на цинк.

УК-1,УК-3, ПК-1, ПК-2

Задача 2. Напишите реакции подлинности, количественного определения и укажите особенности их проведения на магний.

УК-1,УК-3, ПК-1, ПК-2

Задача 3. Напишите реакции подлинности, количественного определения и укажите особенности их проведения на медь.

УК-1,УК-3, ПК-1, ПК-2

Задача 4. Напишите реакции подлинности и укажите особенности их проведения на железо 2+.

УК-1,УК-3, ПК-1, ПК-2

Задача 5. Напишите реакции подлинности, количественного определения и укажите особенности их проведения на серебро.

УК-1,УК-3, ПК-1, ПК-2

6. Домашнее задание по теме занятия:

7. Рекомендации по выполнению НИР, в том числе список тем, предлагаемых кафедрой:

8. Рекомендованная литература по теме занятия:

Основная

п/п	Наименование, вид издания	Автор (-ы), составитель (-и), редактор (-ы)	Место издания, издательство, год
	2	3	4
	Фармацевтическая химия : учеб. пособие для вузов	ред. А. П. Арзамасцев.	М. : ГЭОТАР-Медиа, 2008
	Фармацевтическая химия : учеб. пособие для вузов	ред. В. Г. Беликов.	М. : Медпресс-информ, 2009

Дополнительная

п/ п	Наименование, вид издания	Автор (-ы), составитель (-и), редактор (-ы)	Ме сто издания, издатель ство, год
	2	3	4
	Стандартизация лекарственных средств : учеб. пособие	Е. А. Краснов, Т. В. Кадырова	Томск : СибГМУ, 2008
	Фармацевтическая химия [Электронный ресурс] : сб. тестовых заданий с эталонами ответов для студентов очной и заочной формы обучения, обучающихся по специальности 060108 – Фармация. - Режим доступа: http://krasgmu.vmede.ru/index.php?page[common]=elib&cat=&res_id=1985	сост. Н. В. Кувачева, Е. С. Гагарина, А. В. Озерская	Красноярск : КрасГМУ, 2011
	Фармацевтическая химия : рук. к практ. занятиям для студентов по спец. 060108 - Фармация	Е. С. Гагарина, А. В. Озерская, Н. В. Кувачева [и др.]	Красноярск : тип. КрасГМУ, 2009
	Фармацевтическая химия. Курс лекций : учеб. пособие. Кн.1. 3 курс	В. В. Чупак-Белоусов	М. : Бином, 2012.
	Фармацевтическая химия. Курс лекций : учеб. пособие. Кн.2. 4 курс	В. В. Чупак-Белоусов	М. : Бином, 2012.
	Фармацевтический анализ неорганических препаратов : учеб. пособие к практическим занятиям для студентов, обучающихся по спец. 060108 - Фармация	Е. С. Гагарина, А. В. Озерская, Н. В. Кувачева	Красноярск : КрасГМУ, 2010

Электронные ресурсы:

1. ЭБС КрасГМУ "Colibris";
2. ЭБС Консультант студента;
3. ЭБС Университетская библиотека OnLine;
- 4.ЭНБ eLibrary

Занятие № 21

1. Индекс: ОД.О.01.2.5.3 **Тема занятия:** Роль метаболизма в механизме действия ЛВ.

2. Форма организации учебного процесса: практическое занятие.

3. Значение изучения темы: Метаболизму (биотрансформации) подвергаются все вещества, в том числе и лекарственные, независимо от путей введения их в организм. Образовавшиеся продукты превращения называются метаболитами.

4. Цели обучения:

- общая (обучающийся должен обладать УК-1,УК-3, ПК-3, ПК-1,ПК-2)
- учебная: знать основные методы качественного и количественного определения лекарственных средств устройство и принципы работы современного лабораторного оборудования, уметь: анализировать по методикам количественного определения, предусмотренным соответствующими нормативными документами, лекарственные средства, владеть: техникой использования физико-химических, титриметрических, гравиметрических и хроматографических методов анализа лекарственных средств.

5. План изучения темы:

5.1. Контроль исходного уровня знаний:

1. Комплексонометрическим методом определяют лекарственные вещества:

- а) кислоту аскорбиновую;
- б) калия ацетат;
- в) кальция глюконат;
- г) магния сульфат.

ПК-1

2. Методом кислотно-основного титрования количественно определяют:

- а) калия ацетат;
- б) серебра нитрат;
- в) аминалон;
- г) раствор тетамина кальция.

ПК-2

3. Для консервирования крови используют:

- а) кислоту глутаминовую;
- б) кальция хлорид;
- в) натрия цитрат для инъекций;
- г) калия ацетат.

ПК-1

4. Какое из веществ с этанолом в присутствии серной кислоты концентрированной дает продукт с характерным запахом?

- а) кальция лактат;
- б) калия ацетат;
- в) кальция глюконат;
- г) натрия вальпроат;

д) натрия цитрат.

ПК-2

5. Какие из препаратов дают характерно окрашенный продукт с железа (3+) хлоридом?

а) кальция лактат;

б) калия ацетат;

в) кальция глюконат;

г) натрия вальпроат;

д) натрия цитрат.

ПК-1

6. С кобальта нитратом характерный окрашенный продукт образует:

а) кальция лактат;

б) калия ацетат;

в) кальция глюконат;

г) натрия вальпроат;

д) натрия цитрат.

ПК-2

7. Ацетальдегид при взаимодействии с калия перманганатом в кислой среде образует:

а) кальция лактат;

б) калия ацетат;

в) кальция глюконат;

г) натрия вальпроат;

д) натрия цитрат.

ПК-1

8. Какое из веществ способно давать кальциевую соль, растворимость которой уменьшается при нагревании?

а) кальция лактат;

б) калия ацетат;

в) кальция глюконат;

г) натрия вальпроат;

д) натрия цитрат.

ПК-2

9. Какое из веществ дает реакцию образования пентабромацетона?

а) кальция лактат;

б) калия ацетат;

в) кальция глюконат;

г) натрия вальпроат;

д) натрия цитрат.

ПК-1

10. Наиболее универсальный метод титриметрического количественного определения для препаратов карбоновых кислот:

а) аргентометрия;

б) комплексонометрия;

в) меркуриметрия;

г) кислотно-основное титрование в неводной среде.
ПК-2

5.2. Основные понятия и положения темы

Метаболизм - это комплекс происходящих в организме физико-химических и биохимических процессов, способствующих превращению в более полярные водорастворимые компоненты, которые легче выводятся из организма. Изучение метаболизма позволяет установить механизм действия лекарственных веществ, фармакологическую активность или токсичность метаболитов, скорость их накопления или выведения из организма и другие явления биотрансформации.

Фазы метаболизма лекарственных средств

Выделяют две фазы метаболизма лекарственных средств (рис.1.2).

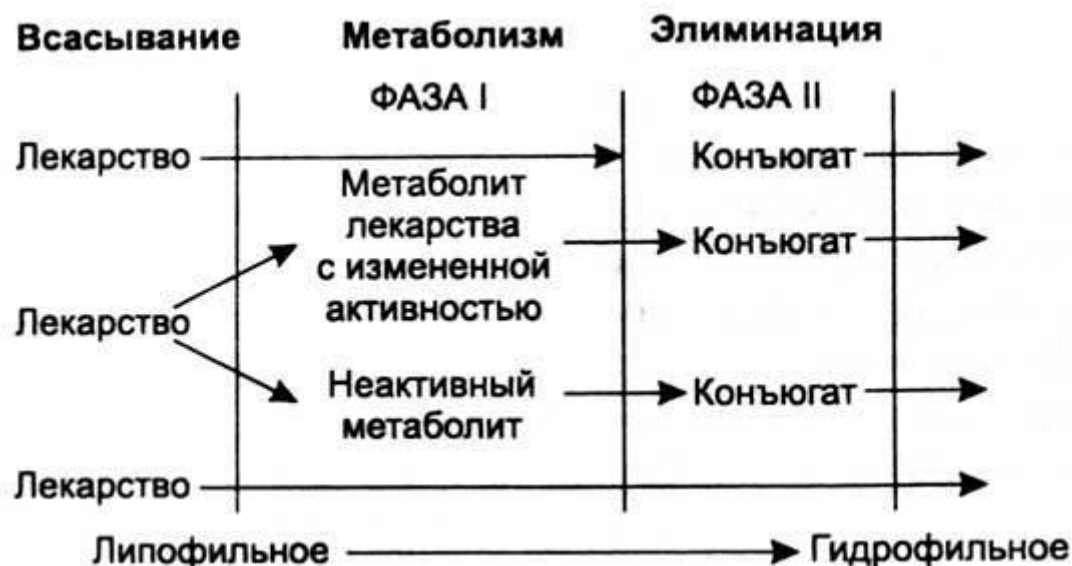


Рис.1.2. Фазы метаболизма лекарственных средств

В ходе I фазы к молекуле лекарственного средства присоединяется функциональная группа (либо эта группа становится доступной в результате химических превращений). Продукты I фазы обычно неактивны, но некоторые из них обладают столь же выраженным или более мощным действием, а изредка даже приобретают новые фармакологические свойства. Иногда лекарственное средство вводят в виде неактивного предшественника, который в организме быстро превращается в активный метаболит (как правило, путем гидролиза эфирных или амидных связей). Это позволяет обеспечить более полную доставку препарата к ткани-мишени. Продукты I фазы метаболизма выводятся с мочой или взаимодействуют с эндогенными соединениями, образуя водорастворимые метаболиты. В ходе II фазы образуется ковалентная связь между функциональной группой лекарственного средства или его метаболита и эндогенными соединениями

(глюкуроновая кислота, сульфат, ацетат, глутатион, аминокислоты). Продукты II фазы -- полярные и, как правило, неактивные соединения, которые быстро выводятся с мочой или калом.

Принято разделять лекарственные вещества на свойственные организму и чужеродные ему. Свойственные организму вещества, такие как гормоны, витамины, аминокислоты, сахара, жирные кислоты, нуклеозиды, полинуклеотиды, метаболизируются специфическими ферментными системами, обеспечивающими функцию организма.

Большинство синтетических органических и неорганических соединений, а также природные вещества растительного происхождения являются чужеродными организму. Их называют также ксенобиотиками. Они метаболизируются главным образом в микросомах клеток с участием различных неспецифических ферментов (оксидаз, трансфераз и др.). Ксенобиотики, растворимые в липидах, медленнее выводятся из организма и медленнее метаболизируются, а поэтому накапливаются в нем. Металлы (ртуть, мышьяк, свинец, серебро и др.) образуют с белком прочную ковалентную связь и также накапливаются в организме. Ксенобиотики, принятые перорально, последовательно метаболизируются вначале в слизистых оболочках желудочно-кишечного тракта, а затем в печени, куда поступают после всасывания.

Метаболиты лекарственных веществ могут быть фармакологически активными, а также совершенно неактивными в фармакологическом отношении. Более высокая активность метаболитов по сравнению с их предшественниками, лекарственными веществами, обусловлена такими факторами, как превращение более полярной молекулы в менее полярную (это приводит к увеличению ее липофильности и облегчению транспорта через биомембраны), усиление внутрипеченочной циркуляции, изменение скорости выведения вещества из организма, перераспределение метаболитов между органами и тканями.

Значительно реже метаболизм приводит к образованию токсических для организма веществ. Так, например, токсичность метилового спирта обусловлена происходящим в организме окислением его молекулы до формальдегида и муравьиной кислоты.

Таким образом, в организме могут происходить как процессы синтеза, так и разрушения (деградации) молекул ЛВ. При синтезе образуются более сложные молекулы новых соединений, менее токсичные для организма и более полярные, что улучшает их растворимость в воде и ускоряет выведение из организма. Такой процесс носит название конъюгации, а продукты синтеза - конъюгатов.

Процесс превращения ЛВ в метаболиты происходит по-разному. Одни практически полностью превращаются в метаболиты, другие - только на несколько процентов от введенной дозы. Из одного лекарственного вещества может образоваться несколько метаболитов, иногда десятки. Образовавшиеся метаболиты либо выводятся из организма, либо подвергаются дальнейшим превращениям.

В соответствии с современными представлениями метаболические процессы условно делят на две фазы. В первой фазе в результате процессов окисления, восстановления или гидролиза изменяется молекула ЛВ с образованием функциональных групп, имеющих активные атомы водорода (оксигруппы, карбоксигруппа, первичные и вторичные аминогруппы и др.). Во второй фазе происходит процесс конъюгации образовавшихся функциональных групп с высокополярными кислотными остатками глюкуроновой, серной кислот, некоторыми аминокислотами и др. В результате этого процесса гидрофильность молекул метаболитов возрастает настолько, что они легко выводятся с мочой. Не все ЛВ метаболизируются по указанной двухфазной системе. Некоторые из них образуют конъюгаты, минуя первую фазу, другие после первой фазы выводятся почками без последующей конъюгации.

На биотрансформацию ЛВ влияют пол, возраст, условия жизни, характер питания, заболевания и т.д. Кроме влияния различных заболеваний, возможны также индивидуальная вариабельность кинетики метаболизма, индукция и угнетение метаболизирующих ферментов. Все это свидетельствует о том, что биотрансформация ЛВ является чрезвычайно сложным процессом, зависящим от многих экзогенных и эндогенных факторов. Исследование механизма процессов метаболизма - проблема, которая входит в круг задач различных областей химических, биологических, фармацевтических наук, в том числе фармацевтической химии.

5.3. Самостоятельная работа по теме:

Вопросы для самоподготовки:

- Лекарственные средства, относящиеся к солям алифатических карбоновых кислот. Химические формулы. Латинские названия. Характеристика внешнего вида, растворимости.
- Реакции установления подлинности. Реакции на катионы.
- Анализ чистоты.
- Сравнительная характеристика возможных методов количественного определения (метод кислотно-основного титрования в неводных средах, ацидиметрия, ионообменная хроматография, комплексонометрия); обоснование фармакопейного метода анализа.

5.4. Итоговый контроль знаний:

6. Домашнее задание по теме занятия

7. Рекомендации по выполнению НИР, в том числе список тем, предлагаемых кафедрами

Предложить студентам, подготовить обучающие программы по изучаемой теме.

8. Рекомендованная литература по теме занятия:

Основная

п/п	Наименование, вид издания	Автор (-ы), составитель (-и), редактор (-ы)	Место издания, издательство, год
	2	3	4
	Фармацевтическая химия : учеб. пособие для вузов	ред. А. П. Арзамасцев.	М. : ГЭОТАР-Медиа, 2008
	Фармацевтическая химия : учеб. пособие для вузов	ред. В. Г. Беликов.	М. : Медпресс-информ, 2009

Дополнительная

п/п	Наименование, вид издания	Автор (-ы), составитель (-и), редактор (-ы)	Место издания, издательство, год
	2	3	4
	Стандартизация лекарственных средств : учеб. пособие	Е. А. Краснов, Т. В. Кадырова	Томск : СибГМУ, 2008
	Фармацевтическая химия [Электронный ресурс] : сб. тестовых заданий с эталонами ответов для студентов очной и заочной формы обучения, обучающихся по специальности 060108 – Фармация. - Режим доступа: http://krasgmu.vmede.ru/index.php?page[common]=elib&cat=&res_id=1985	сост. Н. В. Кувачева, Е. С. Гагарина, А. В. Озерская	Красноярск : КрасГМУ, 2011
	Фармацевтическая химия : рук. к практ. занятиям для студентов по спец. 060108 - Фармация	Е. С. Гагарина, А. В. Озерская, Н. В. Кувачева [и др.]	Красноярск : тип. КрасГМУ

			, 2009
	Фармацевтическая химия. Курс лекций : учеб. пособие. Кн.1. 3 курс	В. В. Чупак-Белоусов	М. : Бином, 2012.
	Фармацевтическая химия. Курс лекций : учеб. пособие. Кн.2. 4 курс	В. В. Чупак-Белоусов	М. : Бином, 2012.
	Фармацевтический анализ неорганических препаратов : учеб. пособие к практическим занятиям для студентов, обучающихся по спец. 060108 - Фармация	Е. С. Гагарина, А. В. Озерская, Н. В. Кувачева	Красноярск : КрасГМУ , 2010

Электронные ресурсы:

1. ЭБС КрасГМУ "Colibris";
2. ЭБС Консультант студента;
3. ЭБС Университетская библиотека OnLine;
- 4.ЭНБ eLibrary

Занятие № 22

1. Индекс: ОД.О.01.2.5.3. **Тема занятия:** Перспективы и пути развития биофармацевтического анализа.

2. Форма организации учебного процесса: практическое занятие.

3. Значение изучения темы: Биофармацевтический анализ — новое перспективное направление фармацевтической химии. Задачей биофармацевтического анализа является разработка способов выделения, очистки, идентификации и количественного определения ЛВ и их метаболитов в таких биологических жидкостях, как моча, слюна, кровь, плазма или сыворотка крови и др. Только на основе применения таких методик можно выполнять биофармацевтические исследования, т.е. изучать вопросы всасывания, транспорта и выведения ЛВ, его биологическую доступность, процессы метаболизма. Все это позволяет предупреждать возможное токсическое воздействие ЛС, разрабатывать оптимальные режимы фармакотерапии и контролировать процесс лечения.

4. Цели обучения:

- общая (обучающийся должен обладать УК-1, УК-3, ПК-1, ПК-2)
- учебная: знать основные методы качественного и количественного определения лекарственных средств устройство и принципы работы современного лабораторного оборудования, уметь: анализировать по методикам количественного определения, предусмотренным соответствующими нормативными документами, лекарственные средства, владеть: техникой использования физико-химических, титриметрических, гравиметрических и хроматографических методов анализа лекарственных средств.

5. План изучения темы:

5.1. Контроль исходного уровня знаний

1. Комплексонометрическим методом определяют лекарственные вещества:

- а) кислоту аскорбиновую;
- б) калия ацетат;
- в) кальция глюконат;
- г) магния сульфат.

ПК-1

2. Методом кислотно-основного титрования количественно определяют:

- а) калия ацетат;
- б) серебра нитрат;
- в) аминалон;
- г) раствор тетамина кальция.

ПК-2

3. Для консервирования крови используют:

- а) кислоту глутаминовую;
- б) кальция хлорид;
- в) натрия цитрат для инъекций;
- г) калия ацетат.

ПК-1

4. Какое из веществ с этанолом в присутствии серной кислоты концентрированной дает продукт с характерным запахом?

- а) кальция лактат;
- б) калия ацетат;
- в) кальция глюконат;
- г) натрия вальпроат;
- д) натрия цитрат.

ПК-2

5. Какие из препаратов дают характерно окрашенный продукт с железа (3+) хлоридом?

- а) кальция лактат;
- б) калия ацетат;
- в) кальция глюконат;
- г) натрия вальпроат;
- д) натрия цитрат.

ПК-1

6. С кобальта нитратом характерный окрашенный продукт образует:

- а) кальция лактат;
- б) калия ацетат;
- в) кальция глюконат;
- г) натрия вальпроат;
- д) натрия цитрат.

ПК-2

7. Ацетальдегид при взаимодействии с калия перманганатом в кислой среде образует:

- а) кальция лактат;
- б) калия ацетат;
- в) кальция глюконат;
- г) натрия вальпроат;
- д) натрия цитрат.

ПК-1

8. Какое из веществ способно давать кальциевую соль, растворимость которой уменьшается при нагревании?

- а) кальция лактат;
- б) калия ацетат;
- в) кальция глюконат;
- г) натрия вальпроат;
- д) натрия цитрат.

ПК-2

9. Какое из веществ дает реакцию образования пентабромацетона?

- а) кальция лактат;
- б) калия ацетат;
- в) кальция глюконат;
- г) натрия вальпроат;
- д) натрия цитрат.

ПК-1

10. Наиболее универсальный метод титриметрического количественного определения для препаратов карбоновых кислот:

- а) аргентометрия;
- б) комплексонометрия;
- в) меркуриметрия;
- г) кислотно-основное титрование в неводной среде.

ПК-2

5.2. Основные понятия и положения темы

Особенно важно определять в биологических жидкостях концентрацию ЛВ, когда они наряду с терапевтическим эффектом проявляют токсичность. Необходимо также контролировать содержание ЛВ в биологических жидкостях больных, страдающих желудочно-кишечными заболеваниями и заболеваниями печени и почек. При таких заболеваниях изменяются процессы всасывания, нарушаются метаболические процессы, замедляется выведение ЛВ из организма.

Биологические жидкости — очень сложные объекты для выполнения анализа. Они представляют собой многокомпонентные смеси, включающие большое число неорганических и органических соединений различной химической структуры: микроэлементы, аминокислоты, полипептиды, белки, ферменты и др. Их концентрация колеблется от 10 мг/мл до нескольких нанограммов. Даже в такой относительно простой физиологической жидкости, как моча, идентифицировано несколько сотен органических соединений. Всякий биологический объект — очень динамичная система. Ее состояние и химический состав зависят от индивидуальных особенностей организма, воздействия факторов внешней среды (состав пищи, физическая и психическая нагрузка и т.д.). Все это еще в большей степени усложняет выполнение биофармацевтического анализа, так как на фоне столь большого количества сложных по химическому строению органических веществ нужно определять нередко очень малые концентрации ЛВ. Вводимые в биологические жидкости ЛВ в процессе биологической трансформации образуют метаболиты, количество которых нередко исчисляется несколькими десятками. Выделение этих веществ из сложных смесей, разделение на индивидуальные компоненты и установление химического состава — задача необычайно трудная.

Таким образом, можно выделить следующие особенности биофармацевтического анализа:

1. Объекты исследования представляют собой многокомпонентные смеси соединений.

2. Количества определяемых веществ, как правило, исчисляются микрограммами и даже нанограммами.
3. Исследуемые ЛВ и их метаболиты находятся в среде, состоящей из большого числа природных соединений (белков, ферментов и др.).
4. Условия выделения, очистки и анализа исследуемых веществ зависят от вида биологической жидкости, подвергаемой исследованию.

Помимо теоретического значения, которое имеют исследования в области биофармацевтического анализа для изучения вновь создаваемых ЛВ, несомненна и практическая роль этой отрасли знаний.

Следовательно, биофармацевтический анализ представляет собой своеобразный инструмент, необходимый для проведения не только биофармацевтических, но и фармакокинетических исследований.

Метаболизм и его роль в механизме действия лекарственных веществ.

Метаболизму (биотрансформации) подвергаются все вещества, в том числе и лекарственные, независимо от путей введения их в организм. Образовавшиеся продукты превращения называются метаболитами.

Метаболизм — это комплекс происходящих в организме физико-химических и биохимических процессов, способствующих превращению в более полярные водорастворимые компоненты, которые легче выводятся из организма. Изучение метаболизма позволяет установить механизм действия ЛВ, фармакологическую активность или токсичность метаболитов, скорость их накопления или выведения из организма и другие явления биотрансформации.

Принято разделять лекарственные вещества на свойственные организму и чужеродные ему. Свойственные организму вещества, такие как гормоны, витамины, аминокислоты, сахара, жирные кислоты, нуклеозиды, полинуклеотиды, метаболизируются специфическими ферментными системами, обеспечивающими функцию организма.

Большинство синтетических органических и неорганических соединений, а также природные вещества растительного происхождения являются чужеродными организму. Их называют также ксенобиотиками. Они метаболизируются главным образом в микросомах клеток с участием различных неспецифических ферментов (оксидаз, трансфераз и др.). Ксенобиотики, растворимые в липидах, медленнее выводятся из организма и медленнее метаболизируются, а поэтому накапливаются в нем. Металлы (ртуть, мышьяк, свинец, серебро и др.) образуют с белком прочную

ковалентную связь и также накапливаются в организме. Ксенобиотики, принятые перорально, последовательно метаболизируются вначале в слизистых оболочках желудочно-кишечного тракта, а затем в печени, куда поступают после всасывания.

Метаболиты лекарственных веществ могут быть фармакологически активными, а также совершенно неактивными в фармакологическом отношении.

Более высокая активность метаболитов по сравнению с их предшественниками — лекарственными веществами — обусловлена такими факторами, как превращение более полярной молекулы в менее полярную (это приводит к увеличению ее липофильности и облегчению транспорта через биомембраны), усиление внутрипеченочной циркуляции, изменение скорости выведения вещества из организма, перераспределение метаболитов между органами и тканями.

Значительно реже метаболизм приводит к образованию токсических для организма веществ. Так, например, токсичность метилового спирта обусловлена происходящим в организме окислением его молекулы до формальдегида и муравьиной кислоты.

Таким образом, в организме могут происходить как процессы синтеза, так и разрушения (деградации) молекул ЛВ. При синтезе образуются более сложные молекулы новых соединений, менее токсичные для организма и более полярные, что улучшает их растворимость в воде и ускоряет выведение из организма. Такой процесс носит название конъюгации, а продукты синтеза — конъюгатов.

Процесс превращения ЛВ в метаболиты происходит по-разному. Одни практически полностью превращаются в метаболиты, другие — только на несколько процентов от введенной дозы. Из одного лекарственного вещества может образоваться несколько метаболитов, иногда десятки. Образовавшиеся метаболиты либо выводятся из организма, либо подвергаются дальнейшим превращениям.

В соответствии с современными представлениями метаболические процессы условно делят на две фазы. В первой фазе в результате процессов окисления, восстановления или гидролиза изменяется молекула ЛВ с образованием функциональных групп, имеющих активные атомы водорода (оксигруппы, карбоксигруппа, первичные и вторичные аминогруппы и др.). Во второй фазе происходит процесс конъюгации образовавшихся функциональных групп с высокополярными кислотными остатками глюкуроновой, серной кислот, некоторыми аминокислотами и др. В результате этого процесса

гидрофильность молекул метаболитов возрастает настолько, что они легко выводятся с мочой. Не все ЛВ метаболизируются по указанной двухфазной системе. Некоторые из них образуют конъюгаты, минуя первую фазу, другие после первой фазы выводятся почками без последующей конъюгации.

На биотрансформацию ЛВ влияют пол, возраст, условия жизни, характер питания, заболевания и т.д. Кроме влияния различных заболеваний, возможны также индивидуальная вариабельность кинетики метаболизма, индукция и угнетение метаболизирующих ферментов. Все это свидетельствует о том, что биотрансформация ЛВ является чрезвычайно сложным процессом, зависящим от многих экзогенных и эндогенных факторов.

Исследование механизма процессов метаболизма — проблема, которая входит в круг задач различных областей химических, биологических, фармацевтических наук, в том числе фармацевтической химии.

5.3. Самостоятельная работа по теме:

Вопросы для самоподготовки:

1. Устройство рефрактометра, правила работы на нём.
УК-1,УК-3, ПК-1, ПК-2
2. Особенности анализа лекарственных средств рефрактометрическим методом.
УК-1,УК-3, ПК-1, ПК-2
3. Применение метода для анализа сложных лекарственных форм.
УК-1,УК-3, ПК-1, ПК-2
4. Применение рефрактометрии для количественного определения спирта в настойках, спирто-водных растворах. УК-1,УК-3, ПК-1, ПК-2
5. Преимущества и недостатки метода. УК-1,УК-3, ПК-1, ПК-2

5.4. Итоговый контроль знаний:

Ситуационные задачи по теме.

Задача 1. Пропись: Димедрола 0,2
Натрия бромида 1,0
Раствора глюкозы 20 % — 100,0

Расчет содержания глюкозы (X), определенной рефрактометрически, проводят по формуле:

$$X = \frac{[n - (n_0 + 0,00215 \cdot C_1 + 0,00134 \cdot C_2)] \cdot 100}{0,00142}$$

Охарактеризуйте все обозначения в формуле.

Задача 2. Приведите способы расчета концентрации вещества рефрактометрическим методом по формулам для лекарственных форм:

- а) однокомпонентной;
- б) двухкомпонентной;
- в) многокомпонентной.

Задача 3. Охарактеризуйте особенности анализа спиртовых лекарственных форм.

Задача 4. Определить концентрацию 40% этанола.

6. Домашнее задание по теме занятия

7. Рекомендации по выполнению НИР, в том числе список тем, предлагаемых кафедрой

Предложить студентам, подготовить обучающие программы по изучаемой теме

8. Рекомендованная литература по теме занятия:

Основная

п/п	Наименование, вид издания	Автор (-ы), составитель (-и), редактор (-ы)	Место издания, издательство, год
	2	3	4
	Фармацевтическая химия : учеб. пособие для вузов	ред. А. П. Арзамасцев.	М. : ГЭОТАР-Медиа, 2008
	Фармацевтическая химия : учеб. пособие для вузов	ред. В. Г. Беликов.	М. : Медпресс-информ, 2009

Дополнительная

п/п	Наименование, вид издания	Автор (-ы), составитель (-и), редактор (-ы)	Место издания, издательство, год
	2	3	4
	Стандартизация лекарственных средств : учеб. пособие	Е. А. Краснов, Т. В. Кадырова	Томск : СибГМУ, 2008
	Фармацевтическая химия [Электронный ресурс] : сб. тестовых	сост. Н. В. Кувачева, Е. С.	Красноярск :

	заданий с эталонами ответов для студентов очной и заочной формы обучения, обучающихся по специальности 060108 – Фармация. - Режим доступа: http://krasgmu.vmede.ru/index.php?page[common]=elib&cat=&res_id=1985	Гагарина, А. В. Озерская	КрасГМУ , 2011
	Фармацевтическая химия : рук. к практ. занятиям для студентов по спец. 060108 - Фармация	Е. С. Гагарина, А. В. Озерская, Н. В. Кувачева [и др.]	Красноярск : тип. КрасГМУ , 2009
	Фармацевтическая химия. Курс лекций : учеб. пособие. Кн.1. 3 курс	В. В. Чупак-Белоусов	М. : Бином, 2012.
	Фармацевтическая химия. Курс лекций : учеб. пособие. Кн.2. 4 курс	В. В. Чупак-Белоусов	М. : Бином, 2012.
	Фармацевтический анализ неорганических препаратов : учеб. пособие к практическим занятиям для студентов, обучающихся по спец. 060108 - Фармация	Е. С. Гагарина, А. В. Озерская, Н. В. Кувачева	Красноярск : КрасГМУ , 2010

Электронные ресурсы:

1. ЭБС КрасГМУ "Colibris";
2. ЭБС Консультант студента;
3. ЭБС Университетская библиотека OnLine;
- 4.ЭНБ eLibrary

Занятие № 23

1. Индекс: ОД.О.01.2.3.6 **Тема занятия:** Химические методы испытания на чистоту и допустимые пределы примесей лекарственных средств в различных фармакопеях.

2. Форма организации учебного процесса: практическое занятие.

3. Значение изучения темы:

Лекарственные средства являются продуктами массового производства, поэтому они не могут быть химически чистыми и всегда содержат примеси. С точки зрения аналитической химии примесь – это вещество, постороннее основному веществу, содержащееся в образце от 0,01 до 5 %. Если примесь содержится в количестве менее 0,01 %, то в аналитической химии она носит название «следы». Так как лекарственные средства используются в медицинской практике, к ним предъявляются более высокие требования к

качеству и поэтому с точки зрения фармацевтического анализа примесь – это вещество, постороннее основному веществу, содержащееся в количестве менее 0,01 %.

4. Цели обучения:

- общая (обучающийся должен обладать УК-1,УК-3, ПК-1, ПК-2)
- учебная: знать основные методы качественного и количественного определения лекарственных средств устройство и принципы работы современного лабораторного оборудования, уметь: анализировать по методикам количественного определения, предусмотренным соответствующими нормативными документами, лекарственные средства, владеть: техникой использования физико-химических, титриметрических, гравиметрических и хроматографических методов анализа лекарственных средств.

5. План изучения темы:

5.1. Контроль исходного уровня знаний

1. Окрашенным лекарственным веществом является:

- а) йод;
- б) калия хлорид;
- в) натрия хлорид;
- г) натрия йодид.

ПК-1

2. При добавлении к раствору лекарственного вещества кислоты азотной разведенной и раствора серебра нитрата образуется белый творожистый осадок, растворимый в растворе аммиака:

- а) натрия йодид;
- б) калия йодид;
- в) натрия хлорид;
- г) раствор йода спиртовой 5%.

ПК-2

3. При добавлении к раствору лекарственного вещества раствора хлорамина в присутствии кислоты хлороводородной и хлороформа (при взбалтывании) хлороформный слой окрашивается в желто-бурый цвет:

- а) калия йодид;
- б) натрия хлорид;
- в) натрия фторид;
- г) натрия бромид.

ПК-1

4. При взаимодействии кислоты хлороводородной разведенной с марганца (IV) оксидом выделяется:

- а) кислород;
- б) хлор;
- в) хлора (I) оксид;
- г) хлора (VII) оксид.

ПК-2

5. Примесь йодидов в препаратах калия бромид и натрия бромид определяют реакцией с:

- а) серебра нитратом;
- б) хлорамином;
- в) кислотой серной концентрированной;
- г) железа (III) хлоридом.

ПК-1

6. В химических реакциях проявляют свойства, как окислителя, так и восстановителя:

- а) калия йодид;
- б) натрия нитрит;
- в) раствор водорода пероксида;
- г) натрия хлорид.

ПК-2

7. При добавлении растворов ализаринсульфоната натрия и циркония нитрата к раствору, какого лекарственного вещества возникает красное, переходящее в желтое, окрашивание:

- а) натрия хлорида;
- б) калия хлорида;
- в) натрия фторида;
- г) натрия йодида.

ПК-1

8. При добавлении растворов кислоты виннокаменной и натрия ацетата к раствору, какого лекарственного вещества постепенно выпадает белый кристаллический осадок, растворимый в разведенных минеральных кислотах и щелочах:

- а) калия хлорида;
- б) натрия фторида;
- в) кислоты хлороводородной разведенной;
- г) натрия бромида.

ПК-2

9. От прибавления к подкисленному раствору калия бромида нескольких капель раствора железа (III) хлорида и раствора крахмала появляется синее окрашивание. Это свидетельствует о наличии в лекарственном средстве примеси:

- а) сульфатов;
- б) йодидов;
- в) броматов;
- г) хлоридов.

ПК-1

10. От прибавления к раствору натрия бромида кислоты серной концентрированной раствор окрашивается в желтый цвет. Это свидетельствует о наличии примеси:

- а) броматов;

- б) йодидов;
 - в) сульфатов;
 - г) хлоридов.
- ПК-2

5.2. Основные понятия и положения темы

Источники примесей в лекарственных веществах:

1. Технологический процесс
 - а) вспомогательные вещества, растворители (хлорид ионы, сульфат ионы, ионы кальция, ионы аммония);
 - б) аппаратура (ионы железа, свинца, цинка, мышьяка);
 - в) исходное сырьё, продукты синтеза и полусинтеза (специфические примеси).
2. При неправильном хранении и транспортировке могут появиться примеси.
3. «Перекрестное загрязнение».

Классификация примесей:

I. По унификации: – общие примеси (хлорид ионы, сульфат ионы, ионы кальция, аммония, свинца, железа, цинка, мышьяка); – специфические примеси (характерные только для данного вещества).

Общие примеси встречаются наиболее часто и присутствуют во многих лекарственных веществах, поэтому методики их определения унифицированы, изложены в ОФС «Испытание на чистоту и допустимые пределы примесей». Специфические примеси присущи только данному препарату, поэтому их определение изложено в ФС на препарат.

II. По изменению фармакологического эффекта и способности вызывать токсический эффект: – допустимые примеси; – недопустимые примеси. Допустимые примеси – это примеси не оказывающие влияния на терапевтическую активность лекарственного препарата и на организм. Для них в НД устанавливаются предельные концентрации, т. е. максимальное количество, которое может присутствовать в лекарственном веществе и в этом, количестве примесь не оказывает токсического действия. Недопустимые примеси – это примеси, которые влияют на терапевтическую активность и их не должно быть. Этот термин условный, так как определение содержания примесей зависит от чувствительности метода, который определен НД.

III. По природе: – органические примеси; – минеральные примеси.

Примеси в веществе допускается мало, поэтому для их определения необходимо выбрать высоко чувствительный метод.

Методы бывают физические, химические, физико-химические и биологические. Физикохимические методы самые чувствительные, поэтому при испытании лекарственных веществ на чистоту ГФ рекомендует использовать физикохимические методы.

Физико-химический метод – это количественная интерпретация химических реакций по изменению физических явлений. ГФ рекомендует

для определения примесей нефелометрию (по мутности) и колориметрию (по окраски). Эти методы дают возможность определить примесь и дать её количественную оценку.

В основе методов лежит химическая реакция, которая должна отвечать следующим требованиям:

- 1) должна быть чувствительной;
- 2) должна быть специфичной или избирательной;
- 3) должна быть хорошо воспроизводимой.

Так как ГФ требует установления только пределов содержания примесей, а не точное их количество, то рекомендуется использовать не инструментальные, а визуальные физико-химические методы, т. е. нефелометрия и колориметрия используется в визуальном варианте. Это значит, что пределы содержания примесей оцениваются визуально, а не с помощью приборов. Физико-химический метод является относительным, он требует эталонирования.

Количественная оценка примеси того или иного иона проводится визуально путем сравнения результатов реакции в эталонном и испытуемом растворах. Учитывается также, что открытие искомого иона происходит в присутствии лекарственного вещества и других ионов, в связи, с чем используется реактив, избирательно реагирующий с определяемым ионом, или устраняется действие лекарственного вещества и других ионов.

Отсутствие примесей, недопустимых в лекарственном веществе, устанавливают по отрицательной реакции с соответствующими реактивами. Сравнение в этом случае проводится с частью раствора, к которому добавлены все реактивы, кроме основного, открывающего данную примесь.

5.3. Самостоятельная работа по теме:

Вопросы для самоподготовки:

1. Способы приготовления лекарственных форм, исходя из растворимости и стабильности витаминов. УК-1, УК-3, ПК-1, ПК-2
2. Физические, химические, фармакологические несовместимости. УК-1, УК-3, ПК-1, ПК-2
3. Факторы, оказывающие влияние на стабильность витаминов при хранении и стерилизации. УК-1, УК-3, ПК-1, ПК-2
4. Особенности проведения экспресс-анализа сложных лекарственных форм, содержащих витамины. УК-1, УК-3, ПК-1, ПК-2

5.4. Итоговый контроль знаний:

Ситуационные задачи.

Задача 1. Рассчитайте фактора эквивалентности (f) и молярную массу эквивалента вещества (M_f), для вещества вступающего в реакцию нейтрализации и приведите пример.

УК-1, УК-3, ПК-1, ПК-2

Задача 2. Рассчитайте фактора эквивалентности (f) и молярную массу эквивалента вещества (M_f), для вещества вступающего в реакцию двойного обмена и приведите пример.

УК-1,УК-3, ПК-1, ПК-2

Задача 3.Рассчитайте фактора эквивалентности (f)и молярную массу эквивалента вещества (M_f), для вещества вступающего в реакцию окисления-восстановления и приведите пример.

УК-1,УК-3, ПК-1, ПК-2

Задача 4.Рассчитайте фактора эквивалентности (f)и молярную массу эквивалента вещества (M_f), для вещества вступающего в реакцию комплексообразования и приведите пример.

УК-1,УК-3, ПК-1, ПК-2

Задача 5.Рассчитайте фактора эквивалентности (f)и молярную массу эквивалента вещества (M_f), для вещества вступающего в реакцию электрофильного замещения и приведите пример.

УК-1,УК-3, ПК-1, ПК-2

6. Домашнее задание по теме занятия

7. Рекомендации по выполнению НИР, в том числе список тем, предлагаемых кафедрами

Предложить студентам, подготовить обучающие программы по изучаемой теме.

8. Рекомендованная литература по теме занятия:

Основная

п/п	Наименование, вид издания	Автор (-ы), составитель (-и), редактор (-ы)	Место издания, издательство, год
	2	3	4
	Фармацевтическая химия : учеб. пособие для вузов	ред. А. П. Арзамасцев.	М. : ГЭОТАР-Медиа, 2008
	Фармацевтическая химия : учеб. пособие для вузов	ред. В. Г. Беликов.	М. : Медпресс-информ, 2009

Дополнительная

п/п	Наименование, вид издания	Автор (-ы), составитель (-и), редактор (-ы)	Место издания, издательство, год
	2	3	4
	Стандартизация лекарственных средств : учеб. пособие	Е. А. Краснов, Т. В.	Томск :

		Кадырова	СибГМУ, 2008
	Фармацевтическая химия [Электронный ресурс] : сб. тестовых заданий с эталонами ответов для студентов очной и заочной формы обучения, обучающихся по специальности 060108 – Фармация. - Режим доступа: http://krasgmu.vmede.ru/index.php?page[common]=elib&cat=&res_id=1985	сост. Н. В. Кувачева, Е. С. Гагарина, А. В. Озерская	Кра сноярск : КрасГМУ , 2011
	Фармацевтическая химия : рук. к практ. занятиям для студентов по спец. 060108 - Фармация	Е. С. Гагарина, А. В. Озерская, Н. В. Кувачева [и др.]	Кра сноярск : тип. КрасГМУ , 2009
	Фармацевтическая химия. Курс лекций : учеб. пособие. Кн.1. 3 курс	В. В. Чупак- Белоусов	М. : Бином, 2012.
	Фармацевтическая химия. Курс лекций : учеб. пособие. Кн.2. 4 курс	В. В. Чупак- Белоусов	М. : Бином, 2012.
	Фармацевтический анализ неорганических препаратов : учеб. пособие к практическим занятиям для студентов, обучающихся по спец. 060108 - Фармация	Е. С. Гагарина, А. В. Озерская, Н. В. Кувачева	Кра сноярск : КрасГМУ , 2010

Электронные ресурсы:

1. ЭБС КрасГМУ "Colibris";
2. ЭБС Консультант студента;
3. ЭБС Университетская библиотека OnLine;
- 4.ЭНБ eLibrary

Занятие № 24

1.Индекс: ОД.О.01.2.4.1 **Тема:** Радиофармацевтические средства.

Особенности стандартизации радиофармацевтических средств.

Радиоизотопная и радиохимическая чистота, химическая чистота, методы анализа. Этикетирование, хранение, меры предосторожности при обращении.

2. Форма организации учебного процесса: практическое занятие.

3. Значение изучения темы:

Большие перспективы имеет использование радиоактивных изотопов для диагностики и лечения злокачественных новообразований. Для

диагностики используют РФП, в молекулах которых содержатся радиоактивные элементы, поглощаемые тканью опухоли. Затем с помощью счетчика устанавливают локализацию опухоли. Этот же принцип лежит в основе лечения. В результате создается локализованная зона высокой радиоактивности, разрушая опухолевые клетки.

Чрезвычайно важным является дозирование РФП, поскольку они оказывают очень активное влияние и токсическое действие не только на злокачественные клетки, но и на здоровые ткани организма.

4. Цели обучения:

- общая (обучающийся должен обладать УК-1,УК-3, ПК-1, ПК-2,ПК-5)
- учебная: знать основные методы качественного и количественного определения лекарственных средств устройство и принципы работы современного лабораторного оборудования, уметь: анализировать по методикам количественного определения, предусмотренным соответствующими нормативными документами, лекарственные средства, владеть: техникой использования физико-химических, титриметрических, гравиметрических и хроматографических методов анализа лекарственных средств.

5. План изучения темы:

5.1. Контроль исходного уровня знаний

1. Окрашенным лекарственным веществом является:

- а) йод;
- б) калия хлорид;
- в) натрия хлорид;
- г) натрия йодид.

ПК-1

2. При добавлении к раствору лекарственного вещества кислоты азотной разведенной и раствора серебра нитрата образуется белый творожистый осадок, растворимый в растворе аммиака:

- а) натрия йодид;
- б) калия йодид;
- в) натрия хлорид;
- г) раствор йода спиртовой 5%.

ПК-2

3. При добавлении к раствору лекарственного вещества раствора хлорамина в присутствии кислоты хлороводородной и хлороформа (при взбалтывании) хлороформный слой окрашивается в желто-бурый цвет:

- а) калия йодид;
- б) натрия хлорид;
- в) натрия фторид;
- г) натрия бромид.

ПК-1

4. При взаимодействии кислоты хлороводородной разведенной с марганца (IV) оксидом выделяется:

- а) кислород;

- б) хлор;
 - в) хлора (I) оксид;
 - г) хлора (VII) оксид.
- ПК-2

5. Примесь йодидов в препаратах калия бромид и натрия бромид определяют реакцией с:

- а) серебра нитратом;
- б) хлорамином;
- в) кислотой серной концентрированной;
- г) железа (III) хлоридом.

ПК-1

6. В химических реакциях проявляют свойства, как окислителя, так и восстановителя:

- а) калия йодид;
- б) натрия нитрит;
- в) раствор водорода пероксида;
- г) натрия хлорид.

ПК-2

7. При добавлении растворов ализаринсульфоната натрия и циркония нитрата к раствору, какого лекарственного вещества возникает красное, переходящее в желтое, окрашивание:

- а) натрия хлорида;
- б) калия хлорида;
- в) натрия фторида;
- г) натрия йодида.

ПК-1

8. При добавлении растворов кислоты виннокаменной и натрия ацетата к раствору, какого лекарственного вещества постепенно выпадает белый кристаллический осадок, растворимый в разведенных минеральных кислотах и щелочах:

- а) калия хлорида;
- б) натрия фторида;
- в) кислоты хлороводородной разведенной;
- г) натрия бромида.

ПК-2

9. От прибавления к подкисленному раствору калия бромида нескольких капель раствора железа (III) хлорида и раствора крахмала появляется синее окрашивание. Это свидетельствует о наличии в лекарственном средстве примеси:

- а) сульфатов;
- б) йодидов;
- в) броматов;
- г) хлоридов.

ПК-1

10. От прибавления к раствору натрия бромида кислоты серной концентрированной раствор окрашивается в желтый цвет. Это свидетельствует о наличии примеси:

- а) броматов;
 - б) йодидов;
 - в) сульфатов;
 - г) хлоридов.
- ПК-2

5.2. Основные понятия и положения темы

Ядерная медицина – современное направление медицины, использующее радионуклиды и свойство атомных ядер подвергаться радиоактивному распаду для диагностики и терапии в различных областях научной и практической медицины — в онкологии, кардиологии, эндокринологии, педиатрии, гематологии и др.

Радиофармацевтические препараты — это химические вещества, содержащие радиоактивный нуклид и разрешенные для введения человеку с диагностической или лечебной целью.

Радиодиагностика (радиоизотопная диагностика, ядерная медицина) — одно из направлений медицинской визуализации, использующее меченные радионуклидами вещества для исследования функционального состояния и строения органов и систем человека.

Разработка, создание и применение радиофармацевтического средства осуществляются в соответствии с Федеральными законами «О лекарственных средствах» от 5.06.1998 № 86-ФЗ и «О радиационной безопасности населения» от 9.01.1996 № 3-ФЗ.

Медицинское применение новых радиофармацевтических препаратов, рекомендованных Фармакологическим комитетом и утвержденных Департаментом контроля качества лекарственных средств, возможно на основании соответствующего Приказа министра здравоохранения РФ.

Одним из основополагающих принципов разработки нормативов содержания радионуклида в ЛС является принцип радиационной безопасности, заключающийся в непревышении допустимых пределов индивидуальных доз облучения пациента (индикаторные дозы). Нормы радиационной безопасности при медицинском облучении устанавливаются в соответствии с Федеральными законами «О радиационной безопасности населения» и «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения», а также с учетом международных научных рекомендаций.

Эффективная доза — величина, используемая как мера риска возникновения отдаленных последствий всего тела человека и отдельных его органов и тканей с учетом их радиочувствительности. Эффективная годовая доза — сумма эффективной дозы внешнего облучения, полученной за календарный год, и ожидаемой эффективной дозы внутреннего облучения, обусловленной поступлением в организм радионуклидов за этот же год.

Радиофармацевтические препараты поступают в лечебно-диагностические учреждения как в виде готовых к применению форм, так и в виде наборов

для их приготовления. В последнем случае радиофармацевтический препарат готовится в лаборатории из набора реагентов и радиоактивной метки непосредственно перед использованием.

Наибольшее распространение получили следующие готовые фармацевтические препараты: «Изотонический раствор NaI- I^{131} », «Гиппуран-1- I^{131} », «Йодокапс». Среди наборов для приготовления радиофармацевтических препаратов на основе короткоживущего радионуклида технеция Tc перечислим лишь некоторые: «Макротех», «Пертехнетат», «Технефор», «Технемаг», «Пир-фотех».

Для оценки качества радиофармацевтических препаратов устанавливают их подлинность и измеряют активность. С этой целью определяют период полураспада ($t_{1/2}$), удельную активность (отношение активности радионуклида в препарате к массе препарата или к массе элемента) или объемную активность (отношение активности радионуклида в препарате к объему препарата).

Показатели качества (радиоизотопная и радиохимическая чистота, химическая чистота), методы анализа, сроки годности в соответствии с радиохимической стабильностью, условия хранения, меры предосторожности при обращении основных радиофармацевтических препаратов приведены в табл. 6.1. Следует обратить внимание, что в приведенных примерах испытания на чистоту характеризуются определением не только допустимых и недопустимых примесей других элементов (химическая чистота), но и оценкой содержания других радиоактивных изотопов в препарате (ее указывают, например, в виде доли от общей радиоактивности). Таким образом, для радиофармацевтического препарата важна характеристика радионуклидного состава.

Радиоактивный препарат называется радиохимически чистым, если в нем не содержатся примеси радионуклидов других элементов, кроме данного. Так, водный раствор, содержащий радионуклид I^{131} , в форме NaI, является радиохимически чистым, если в нем нет примеси радионуклидов других элементов, например ^{90}Sr или ^{95}Zr . Аналогично водный раствор HBr, содержащий изотопы ^{80}Br и ^{82}Br , также считается радиохимически чистым.

Кроме того, при оценке радиохимической чистоты радиофармацевтического препарата оценивают: а) отношение активности радионуклида в основном химическом веществе препарата к общей активности радионуклида в препарате (в %); б) наличие радиохимических примесей — примесей других химических соединений, содержащих тот же радионуклид, что и основное вещество (в %).

Например, при описании радиохимической чистоты «Раствора индия (^{111}In) хлорида» в USP-24 указано, что в препарате должно быть не менее 95 % индия (^{111}In) хлорида.

Радиофармацевтические препараты испытывают на радионуклидную чистоту. Ядерно-физически чистые радиоактивные препараты содержат только один радионуклид. Таким образом, эти препараты одновременно являются и радиохимически чистыми (обратное утверждение неверно). При загрязнении результаты измерений представляют как отношение активности основного радионуклида к общей активности препарата, обусловленной в том числе и присутствием радионуклидных примесей как того же, так и других элементов (в %).

Для количественного анализа радиофармацевтических препаратов используют сравнительный способ расчета активности испытуемого препарата и эталона в идентичных условиях. При этом определяют удельную и относительную активность по сравнению с эталоном.

В России существует система Государственного контроля качества радиофармацевтических препаратов, выпускаемых отечественной промышленностью. Его осуществляет Государственный НИИ контроля качества ЛС.

Растворы радиоактивных препаратов упаковывают и хранят, руководствуясь требованиями НТД и специальными правилами. Растворы фармакопейных радиоактивных препаратов выпускают во флаконах, закрытых резиновыми пробками с металлическими колпаками, упакованными в защитные контейнеры. Флаконы должны иметь этикетку с названием препарата и изотопа. К контейнеру прилагают паспорт, в котором указывают активность препарата и содержание в нем химических, радиохимических и радионуклидных примесей.

5.3. Самостоятельная работа по теме:

Вопросы по теме занятия.

1. Физические и химические свойства аскорбиновой кислоты. УК-1, УК-3, ПК-1, ПК-2, ПК-5
2. Применение в медицине. УК-1, УК-3, ПК-1, ПК-2, ПК-5
3. Способы приготовления лекарственных форм, исходя из растворимости и стабильности витаминов. УК-1, УК-3, ПК-1, ПК-2, ПК-5
4. Физические, химические, фармакологические несовместимости. УК-1, УК-3, ПК-1, ПК-2, ПК-5
5. Факторы, оказывающие влияние на стабильность витаминов при хранении и стерилизации. УК-1, УК-3, ПК-1, ПК-2, ПК-5

5.4. Итоговый контроль знаний:

6. Домашнее задание по теме занятия

7. Рекомендации по выполнению НИР, в том числе список тем, предлагаемых кафедрой

Предложить студентам, подготовить обучающие программы по изучаемой теме.

8. Рекомендованная литература по теме занятия:

Основная

п/п	Наименование, вид издания	Автор (-ы), составитель (-и), редактор (-ы)	Место издания, издательство, год
	2	3	4
	Фармацевтическая химия : учеб. пособие для вузов	ред. А. П. Арзамасцев.	М. : ГЭОТАР-Медиа, 2008
	Фармацевтическая химия : учеб. пособие для вузов	ред. В. Г. Беликов.	М. : Медпресс-информ, 2009

Дополнительная

п/п	Наименование, вид издания	Автор (-ы), составитель (-и), редактор (-ы)	Место издания, издательство, год
	2	3	4
	Стандартизация лекарственных средств : учеб. пособие	Е. А. Краснов, Т. В. Кадырова	Томск : СибГМУ, 2008
	Фармацевтическая химия [Электронный ресурс] : сб. тестовых заданий с эталонами ответов для студентов очной и заочной формы обучения, обучающихся по специальности 060108 – Фармация. - Режим доступа: http://krasgmu.vmede.ru/index.php?page[common]=elib&cat=&res_id=1985	сост. Н. В. Кувачева, Е. С. Гагарина, А. В. Озерская	Красноярск : КрасГМУ, 2011
	Фармацевтическая химия : рук. к практ. занятиям для студентов по спец. 060108 - Фармация	Е. С. Гагарина, А. В. Озерская, Н. В. Кувачева [и др.]	Красноярск : тип. КрасГМУ, 2009
	Фармацевтическая химия. Курс лекций : учеб. пособие. Кн.1. 3 курс	В. В. Чупак-Белоусов	М. : Бином, 2012.

	Фармацевтическая химия. Курс лекций : учеб. пособие. Кн.2. 4 курс	В. В. Чупак-Белоусов	М. : Бином, 2012.
	Фармацевтический анализ неорганических препаратов : учеб. пособие к практическим занятиям для студентов, обучающихся по спец. 060108 - Фармация	Е. С. Гагарина, А. В. Озерская, Н. В. Кувачева	Красноярск : КрасГМУ, 2010

Электронные ресурсы:

1. ЭБС КрасГМУ "Colibris";
2. ЭБС Консультант студента;
3. ЭБС Университетская библиотека OnLine;
- 4.ЭНБ eLibrary

Занятие № 25

1. Индекс: ОД.О.01.1.1.6 **Тема:** Нормативные требования к качеству лекарственных средств и лекарственных форм. Виды контроля качества.

2. Форма организации учебного процесса: практическое занятие.

3. Значение изучения темы: Невозможно не заметить, как стремительно заполняются аптечные прилавки всё новыми и новыми лекарственными препаратами . В этой связи повысились требования к качеству потребляемых препаратов. В целях сохранения качества реализуемой продукции в розничной аптечной сети должны быть разработаны и внедрены системы обеспечения качества.

4. Цели обучения:

- общая (обучающийся должен обладать УК-1,УК-3, ПК-1, ПК-2)
- учебная: знать основные методы качественного и количественного определения лекарственных средств устройство и принципы работы современного лабораторного оборудования, уметь: анализировать по методикам количественного определения, предусмотренным соответствующими нормативными документами, лекарственные средства, владеть: техникой использования физико-химических, титриметрических, гравиметрических и хроматографических методов анализа лекарственных средств.

5. План изучения темы:

5.1. Контроль исходного уровня знаний

1. Комплексонометрическим методом определяют лекарственные вещества:

- а) кислоту аскорбиновую;
- б) калия ацетат;

- в) кальция глюконат;
- г) магния сульфат.

ПК-1

2. Выраженными восстановительными свойствами обладают ЛС:

- а) калия йодид;
- б) кислота аскорбиновая;
- в) натрия хлорид;
- г) раствор формальдегида.

ПК-2

3. Кислота аскорбиновая образует соль с реактивом:

- а) железа (III) хлоридом;
- б) серебра нитратом;
- в) железа (II) сульфатом;
- г) натрия гидрокарбонатом.

ПК-1

4. Методом кислотно-основного титрования количественно определяют:

- а) калия ацетат;
- б) серебра нитрат;
- в) аминалон;
- г) раствор тетацина кальция.

ПК-2

5. Для консервирования крови используют:

- а) кислоту глутаминовую;
- б) кальция хлорид;
- в) натрия цитрат для инъекций;
- г) калия ацетат.

ПК-1

6. Витаминным средством является:

- а) аминалон;
- б) пирацетам;
- в) кислота глутаминовая;
- г) кислота аскорбиновая.

ПК-2

7. Для количественного определения аминалона можно использовать:

- а) метод кислотно-основного титрования в неводных средах;
- б) комплексонометрию;
- в) алкалиметрию в присутствии формальдегида;
- г) аргентометрию.

ПК-1

8. С раствором меди сульфата в определенных условиях реагируют:

- а) кислота глутаминовая;

- б) глюкоза;
 - в) калия йодид;
 - г) магния сульфат.
- ПК-2

9. Кислоту аскорбиновую количественно можно определить:

- а) алкалиметрически;
 - б) аргентометрически;
 - в) йодометрически;
 - г) йодатометрически.
- ПК-1

10. Щелочную реакцию среды водного раствора имеет:

- а) натрия хлорид;
 - б) калия бромид;
 - в) калия ацетат;
 - г) натрия гидрокарбонат.
- ПК-2

5.2 Основные понятия и положения темы

Нормативно-правовое регулирование контроля качества лекарственных средств.

Государственный контроль за качеством ЛС включает в себя мероприятия, направленные на соблюдение требований актов законодательства РФ, регламентирующих обеспечение ЛС, и ему подлежат все ЛС, привозимые и изготавливаемые в РФ и ввозимые на территорию РФ.

ЛС являются особой продукцией, которая может нанести вред здоровью человека при нарушении правил разработки, испытания, производства, хранения, реализации, применения. Поэтому требуется введение жестко регламентированной системы контроля всех стадий продвижения ЛС от их создания до потребления человеком. Государственный контроль за качеством ЛС в РФ регулируется следующими основными нормативными документами:

- Федеральный закон от 12 апреля 2010 г № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств»;
- Закон Российской Федерации от 7 февраля 1992 г. N 2300-1 "О защите прав потребителей" (с изм. и доп. от 2 июня 1993 г., 9 января 1996 г., 17 декабря 1999 г., 30 декабря 2001 г., 22 августа 2004 г.);
- Федеральный закон от 27 декабря 2002 г. № 184-ФЗ «О техническом регулировании»;

- Постановление Госстандарта России от 24.05.02 № 36 Об утверждении и введении в действие «Правил проведения сертификации в Системе сертификации лекарственных средств Системы сертификации ГОСТ Р»;
- Постановление Правительства Российской Федерации от 7 июля 1999 г. № 766 «Об утверждении перечня продукции, подлежащей декларированию соответствия, порядка принятия декларации о соответствии и ее регистрации»;
- Постановление Правительства Российской Федерации от 1 декабря 2009 г. № 982 «Об утверждении единого перечня продукции, подлежащей обязательной сертификации, и единого перечня продукции, подтверждение соответствия которой осуществляется в форме принятия декларации о соответствии»;
- Постановление Правительства Российской Федерации от 6 июля 2006 г. № 416 «Об утверждении Положения о лицензировании фармацевтической деятельности»;
- Постановление Правительства Российской Федерации от 3 сентября 2010 г. №684 "Об утверждении Положения о лицензировании производства лекарственных средств";
- Приказ МЗ РФ от 30 октября 2006 г. № 734 «Об утверждении Административного регламента Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения по исполнению государственной функции по организации проведения экспертизы качества, эффективности и безопасности лекарственных средств»;
- Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 4 марта 2003 г. N 80 "Об утверждении Отраслевого стандарта «Правила отпуска (реализации) лекарственных средств в аптечных организациях. Основные положения»;
- Приказ МЗ РФ от 28.12.2010 № 1222н "Об утверждении Правил оптовой торговли лекарственными средствами для медицинского применения";
- Приказ МЗ РФ 23 августа 2010 г. N 706н «Об утверждении правил хранения лекарственных средств»;
- Приказ Минздрава России от 16.07.1997 г № 214 «О контроле качества лекарственных средств, изготавливаемых в аптеках»;

- Приказ Минздрава России от 21.10.1997 г № 309 «Об утверждении инструкции по санитарному режиму аптечных организаций (аптек)»;
- Приказ Минздрава России от 21.10.1997 г № 308 «Об утверждении инструкции по изготовлению в аптеках жидких лекарственных форм»;
- Приказ Минздрава России от 16.10.1997 г № 305 «О нормах отклонений, допустимых при изготовлении лекарственных средств и фасовке промышленной продукции в аптеках».

Органы государственного контроля за качеством лекарственных средств.

Качество лекарственных средств в России контролирует Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения и социального развития (Росздравнадзор), подчиненный Министерству здравоохранения и социального развития Российской Федерации. Систему контроля качества лекарственных средств и препаратов возглавляет Департамент государственного контроля эффективности и безопасности лекарственных средств и медицинской техники Минздрава России- Научный центр экспертизы и государственного контроля.

В большинстве крупных городов России работают контрольные лаборатории и Центры контроля качества лекарственных средств. Их основная задача - проверка торгующих лекарствами организаций (соблюдение многочисленных норм хранения и продажи лекарственных средств), так же выборочный (а в некоторых регионах и тотальный) контроль лекарств. На основании данных региональных центров Росздравнадзор принимает решения о забраковке того или иного лекарственного средства.

Федеральный орган, уполномоченный Правительством, является самостоятельным и единственным в РФ, который несет всю полноту ответственности за осуществление государственного контроля качества, эффективности и безопасности ЛС в РФ. Он может создавать территориальные органы в субъектах РФ или передавать им часть своих полномочий по контролю качества ЛС.

Федеральный орган осуществляет экспертизу качества, эффективности и безопасности всех ЛС, как производимых, так и ввозимых на территорию РФ. Он проводит их государственную регистрацию, составление государственного реестра ЛС, утверждение текстов ФС, составление и издание ГФ, составление перечней ЛС, отпускаемых без рецепта врача, осуществляет надзор за фармацевтической деятельностью и выполнением предприятиями-изготовителями правил организации производства и контроля их качества, проводит аттестацию и сертификацию специалистов,

занятых в сфере обращения ЛС, а также иные полномочия, возложенные на него Правительством РФ.

Государственный контроль производства ЛС в РФ осуществляется федеральным и территориальными органами контроля качества ЛС. Федеральный орган разрабатывает и утверждает правила организации производства и контроля качества ЛС, проводит проверку деятельности предприятий-производителей, составляет заключение о соответствии их деятельности утвержденным правилам. Территориальные органы (по поручению федерального органа) осуществляют аналогичный контроль деятельности предприятий-производителей, расположенных на их территории. Федеральный и территориальные органы могут осуществлять различные меры по улучшению качества производимых ЛС вплоть до запрещения продажи уже произведенных ЛС.

Виды внутриаптечного контроля качества лекарственных средств.

Внутриаптечный контроль (ВАК) качества лекарственных средств включает не только аналитический контроль, но и систему мероприятий, которые обеспечивают правильный прием хранение, приготовление и отпуск их.

ВАК основан на строгом соблюдении фармацевтического и санитарного режима в аптеке. Особенно внимательно необходимо соблюдать правила хранения медикаментов и технологию их приготовления.

В аптеках должны быть аналитические кабинеты или аналитические столы, оснащенные необходимыми приборами, реактивами, справочной и специальной литературой. ВАК проводят провизоры-аналитики, входящие в штат крупных аптек. Провизоры-технологи, в обязанности которых также входит проверка качества лекарств, имеют оборудованное рабочее место на ассистентском столе или рядом с ним. Заведующий аптекой и его заместители руководят работой по контролю качества лекарств. Они должны владеть всеми видами ВАК, а в небольших аптеках сами выполнять функции провизора-технолога.

Непосредственный контроль в аптеке включает три основных направления:

- контроль качества лекарственных веществ, поступающих от промышленности;
- контроль качества очищенной воды;

- различные виды контроля качества лекарственных форм, изготавливаемых в аптеке.

Внутриаптечному контролю подвергаются все изготавливаемые в аптеке лекарственные формы. Существуют несколько видов контроля, которые условно подразделяются на обязательные и выборочные. К обязательным относят письменный, органолептический, контроль при отпуске. К выборочным - опросный, физический. Химический контроль может быть обязательным и выборочным.

5.3. Самостоятельная работа по теме:

Вопросы для самоподготовки:

1. Применение различных типов реакций в анализе. Анализ чистоты. УК-1, УК-3, ПК-1, ПК-2
2. Сравнительная характеристика возможных методов количественного определения (метод кислотно-основного титрования в неводных средах, ацидиметрия, ионообменная хроматография, комплексонометрия); обоснование фармакопейного метода анализа.
УК-1, УК-3, ПК-1, ПК-2
3. Стереои́зомерия и биологическое действие аминокислот. Использование показателя оптической активности в анализе качества.
УК-1, УК-3, ПК-1, ПК-2
4. Связь химического строения и растворимости.
УК-1, УК-3, ПК-1, ПК-2
5. Химические свойства (кислотные, основные, соле- и комплексообразование). Общие реакции на аминокислоты. Выбор специфических реакций.
УК-1, УК-3, ПК-1, ПК-2

5.4. Итоговый контроль знаний:

6. Домашнее задание по теме занятия

7. Рекомендации по выполнению НИР, в том числе список тем, предлагаемых кафедрой

Рефераты по изучаемой теме:

- методы количественного определения аспаркама;
- методы анализа, используемые для качественного определения аминокислот.

8. Рекомендованная литература по теме занятия:

Основная

п/п	Наименование, вид издания	Автор (-ы), составитель (-и), редактор (-ы)	Место издания, издательство, год
-----	---------------------------	---	----------------------------------

	2	3	4
	Фармацевтическая химия : учеб. пособие для вузов	ред. А. П. Арзамасцев.	М. : ГЭОТАР-Медиа, 2008
	Фармацевтическая химия : учеб. пособие для вузов	ред. В. Г. Беликов.	М. : Медпресс-информ, 2009

Дополнительная

п/п	Наименование, вид издания	Автор (-ы), составитель (-и), редактор (-ы)	Место издания, издательство, год
	2	3	4
	Стандартизация лекарственных средств : учеб. пособие	Е. А. Краснов, Т. В. Кадырова	Томск : СибГМУ, 2008
	Фармацевтическая химия [Электронный ресурс] : сб. тестовых заданий с эталонами ответов для студентов очной и заочной формы обучения, обучающихся по специальности 060108 – Фармация. - Режим доступа: http://krasgmu.vmede.ru/index.php?page[common]=elib&cat=&res_id=1985	сост. Н. В. Кувачева, Е. С. Гагарина, А. В. Озерская	Красноярск : КрасГМУ, 2011
	Фармацевтическая химия : рук. к практ. занятиям для студентов по спец. 060108 - Фармация	Е. С. Гагарина, А. В. Озерская, Н. В. Кувачева [и др.]	Красноярск : тип. КрасГМУ, 2009
	Фармацевтическая химия. Курс лекций : учеб. пособие. Кн.1. 3 курс	В. В. Чупак-Белоусов	М. : Бином, 2012.
	Фармацевтическая химия. Курс лекций : учеб. пособие. Кн.2. 4 курс	В. В. Чупак-Белоусов	М. : Бином, 2012.
	Фармацевтический анализ неорганических препаратов : учеб. пособие к практическим занятиям для студентов, обучающихся по спец.	Е. С. Гагарина, А. В. Озерская, Н. В. Кувачева	Красноярск : КрасГМУ, 2010

Электронные ресурсы:

1. ЭБС КрасГМУ "Colibris";
2. ЭБС Консультант студента;
3. ЭБС Университетская библиотека OnLine;
4. ЭНБ eLibrary

Занятие № 26

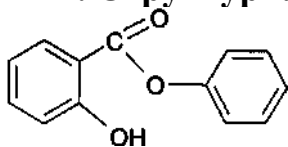
1. Индекс: ОД.О.01.1.1.6 **Тема:** Структура Международной фармакопеи. Цель ее создания.

2. Форма организации учебного процесса: практическое занятие.

3. Значение изучения темы: Идея создания Международной фармакопеи вызвана необходимостью унификации номенклатуры и требований к качеству ЛС во всех странах мира.

4. Цели обучения:

- общая (обучающийся должен обладать УК-1, УК-3, ПК-1, ПК-2)
- учебная: знать основные методы качественного и количественного определения лекарственных средств устройство и принципы работы современного лабораторного оборудования, уметь: анализировать по методикам количественного определения, предусмотренным соответствующими нормативными документами, лекарственные средства, владеть: техникой использования физико-химических, титриметрических, гравиметрических и хроматографических методов анализа лекарственных средств.

5. План изучения темы:**5.1. Контроль исходного уровня знаний****1. Структурная формула**

соответствует лекарственному веществу:

- а) дикаину;
- б) фенилсалицилату;
- в) кислоте мефенамовой;
- г) парацетамолу.

ПК-2

2. Рациональное название натрия 2-[(2,6-дихлорфенил)аминофенил] ацетат принадлежит:

- а) ортофену;
- б) викасолу;
- в) парацетамолу;
- г) кислоте ацетилсалициловой.

ПК-1

3. Незамещенный фенольный гидроксил в химической структуре имеет лекарственное вещество:

- а) новокаин;
- б) парацетамол;
- в) натрия бензоат;
- г) анестезин.

ПК-2

4. Легко растворимо в воде лекарственное вещество:

- а) новокаин;
- б) кислота ацетилсалициловая;
- в) тимол;
- г) фенилсалицилат.

ПК-1

5. Образование азокрасителя с солью диазония без предварительного гидролиза возможно для:

- а) новокаина;
- б) тримекаина;
- в) парацетамола;
- г) кислоты бензойной.

ПК-2

6. Гидроксамовая проба может быть применена для идентификации:

- а) тимола;
- б) новокаина;
- в) натрия бензоата;
- г) резорцина.

ПК-1

7. Примесь кислоты салициловой в лекарственном веществе кислота ацетилсалициловая можно определить с помощью реактивов:

- а) железа (III) хлорид;
- б) натрия нитрит в кислой среде;
- в) бромная вода;
- г) соль диазония.

ПК-2

8. Производным ацетанилида является:

- а) парацетамол;
- б) галоперидол;
- в) анестезин;
- г) тримекаин.

ПК-1

9. Сложными эфирами являются:

- а) тетрациклин;

- б) прозерин;
- в) натрия салицилат;
- г) галоперидола деканоат.

ПК-2

10. Амидная группа имеется в химической структуре:

- а) тимола;
- б) анестезина;
- в) фенилсалицилата;
- г) тримекаина.

ПК-1

5. 2. Основные понятия и положения темы

Международные соглашения явились основой создания международной фармакопеи, национальных и региональных фармакопей. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) при ООН образовала в 1947 г. Комитет экспертов и Секцию унификации фармакопей. Итогом ее работы было создание в 1951 г. первого тома Международной фармакопеи, который включает 218 статей и 43 приложения. В 1955 г. вышел в свет второй том первого издания (217 статей, 26 приложений), а в 1959 г. - дополнение к первому изданию. В 1967 г. издано на английском языке, а в 1969 г. - в русском переводе второе издание Международной фармакопеи, которое имеет подзаголовок «Спецификации для контроля качества фармацевтических препаратов». Это издание включает 555 статей и 69 приложений. Исключение из первого издания 116 статей и включение 163 статей явилось свидетельством прогресса фармации за истекшие 16 лет. В 1971 г. вышло дополнение ко второму изданию.

Отличие Международной фармакопеи от национальных фармакопей заключается в том, что ее требования имеют не законодательный, а рекомендательный характер. Таким образом, Международная фармакопея - это своеобразная основа для разработки национальных фармакопей. Требованиями на ЛС, изложенными в Международной фармакопее, руководствуются страны, не имеющие своих фармакопей или приобретающие ЛС из других стран. Учитывая, что из 150 стран мира - членов ООН только 33 имеют свои национальные или региональные фармакопеи, значение Международной фармакопеи в деле улучшения контроля за качеством лекарств очень велико.

Построение фармакопейных статей на ЛС в Международной фармакопее мало отличается от ГФ Х. Большинство физических, химических и физико-химических методов анализа, рекомендованных вторым изданием Международной фармакопеи, используется также в ГФ Х.

В 1979 г. вышел в свет первый том третьего издания Международной фармакопеи, названный «Основные методы анализа». Он состоит из «Предисловия», «Общих замечаний», пяти разделов, включающих описания физических, физико-химических, химических, биологических, фармакогностических методов анализа и «Приложения».

В 1981 г. вышел в свет второй том третьего издания Международной фармакопеи, который в 1983 г. выпущен на русском языке. Он содержит спецификации (статьи) для контроля качества 126 ЛС, которые, по мнению экспертов ВОЗ и других специалистов, наиболее широко применяются в медицинской практике. Построение статей во втором томе третьего издания несколько отличается от ГФ Х и от второго издания Международной фармакопеи. После латинского и русского названий ЛВ приводятся его брутто-формула, относительная молекулярная масса, структурная формула, химическое наименование и синонимы. Затем следуют описание внешнего вида, сведения о растворимости, применении в медицине, хранении ЛС и в случае необходимости дополнительная информация о нем, излагаются требования к количественному содержанию ЛВ и только после этого приводятся способы оценки подлинности, чистоты и количественного определения. В качестве приложения во втором томе имеется список реактивов, испытательных растворов и титрованных растворов, а также международных химических стандартных образцов.

По сравнению со вторым изданием Международной фармакопеи в третье издание впервые введены новые статьи на такие физические методы, как установление фазовой растворимости; химические методы: комплексометрическое и нитритометрическое титрование; физико-химические методы: атомная абсорбционная спектрофотометрия, ионнообменная хроматография, ВЭЖХ, ГЖХ, электрофорез. Значительно расширены статьи: турбидиметрия и нефелометрия; спектрофотометрия в видимой и ультрафиолетовой областях; определение воды методом Фишера. Указанные дополнения свидетельствуют о перспективах этих методов в фармацевтическом анализе. В третьем издании Международной фармакопеи отражены новые требования к точности измерений температуры и рН, даны нормы отклонений, допустимых при их количественном определении, в отдельную статью выделены единицы измерения, соответствующие принятой новой международной системе.

Третий том третьего издания Международной фармакопеи «Спецификации для контроля качества фармацевтических препаратов» выпущен ВОЗ в 1988 г. В 1990 г. вышло в свет его издание на русском языке. Оно является продолжением и содержит спецификации для контроля качества остальных 157 субстанций, которые вошли в «Примерный список основных лекарственных средств». Данный список был составлен специалистами ВОЗ на основе экспертной оценки номенклатуры ЛС, применяемых в большинстве стран мира.

В 1995 г. опубликован на русском языке четвертый том третьего издания Международной фармакопеи «Спецификации для контроля качества фармацевтических препаратов, вспомогательных веществ и дозированных лекарственных форм». Этот том состоит из нескольких разделов, дополняющих содержание трех предыдущих томов. В раздел «Испытания, методы и общие требования» включены общие статьи, в которых рассмотрены испытания на стерильность, методы стерилизации, атомно-

эмиссионная и атомно-адсорбционная спектроскопия, гидроксильное число. В этом же разделе приведены общие требования к таким дозированным ЛФ, как таблетки, капсулы, парентеральные препараты, полутвердые ЛФ для местного применения, а также требования к однородности количества и массы ЛВ в ЛП, содержащих одну дозу, и испытания на распадаемость таблеток и капсул. Следующий раздел включает требования к 25 субстанциям, Некоторые из них ранее не входили ни в одну из национальных или международных фармакопей. Новым для МФ является включение в четвертый том спецификации на 65 вспомогательных веществ, а также на 39 дозированных ЛФ, в т.ч. капсул, таблеток, растворов и порошков для инъекций. Приведен также список реактивов, испытательных и титрованных растворов.

5.3. Самостоятельная работа по теме:

Вопросы для самоподготовки:

1. Кислотные свойства фенолов; УК-1, УК-3, ПК-1, ПК-2
2. Анализ чистоты препаратов фенолов; УК-1, УК-3, ПК-1, ПК-2
3. Реакции электрофильного замещения для лекарственных веществ данной группы. УК-1, УК-3, ПК-1, ПК-2

5.4. Итоговый контроль знаний:

Ситуационные задачи по теме: (смотрите приложение № 2).

6. Домашнее задание по теме занятия

7. Рекомендации по выполнению НИР, в том числе список тем, предлагаемых кафедрой

Подготовить рефераты по изучаемой теме.

- методы количественного определения натрия салицилата;
- методы анализа, используемые для качественного определения производных фенолов.

8. Рекомендованная литература по теме занятия:

Основная

п/п	Наименование, вид издания	Автор (-ы), составитель (-и), редактор (-ы)	Место издания, издательство, год
	2	3	4
	Фармацевтическая химия : учеб. пособие для вузов	ред. А. П. Арзамасцев.	М. : ГЭОТАР-Медиа, 2008
	Фармацевтическая химия : учеб. пособие для вузов	ред. В. Г. Беликов.	М. : Медпресс-информ, 2009

Дополнительная

п/ п	Наименование, вид издания	Автор (-ы), составитель (-и), редактор (-ы)	Ме сто издания, издатель ство, год
	2	3	4
	Стандартизация лекарственных средств : учеб. пособие	Е. А. Краснов, Т. В. Кадырова	Томск : СибГМУ, 2008
	Фармацевтическая химия [Электронный ресурс] : сб. тестовых заданий с эталонами ответов для студентов очной и заочной формы обучения, обучающихся по специальности 060108 – Фармация. - Режим доступа: http://krasgmu.vmede.ru/index.php?page[common]=elib&cat=&res_id=1985	сост. Н. В. Кувачева, Е. С. Гагарина, А. В. Озерская	Красноярск : КрасГМУ, 2011
	Фармацевтическая химия : рук. к практ. занятиям для студентов по спец. 060108 - Фармация	Е. С. Гагарина, А. В. Озерская, Н. В. Кувачева [и др.]	Красноярск : тип. КрасГМУ, 2009
	Фармацевтическая химия. Курс лекций : учеб. пособие. Кн.1. 3 курс	В. В. Чупак-Белоусов	М. : Бином, 2012.
	Фармацевтическая химия. Курс лекций : учеб. пособие. Кн.2. 4 курс	В. В. Чупак-Белоусов	М. : Бином, 2012.
	Фармацевтический анализ неорганических препаратов : учеб. пособие к практическим занятиям для студентов, обучающихся по спец. 060108 - Фармация	Е. С. Гагарина, А. В. Озерская, Н. В. Кувачева	Красноярск : КрасГМУ, 2010

Электронные ресурсы:

1. ЭБС КрасГМУ "Colibris";
2. ЭБС Консультант студента;
3. ЭБС Университетская библиотека OnLine;

Занятие № 27

1. Индекс: ОД.О.01.1.1.6 **Тема:** Методы стандартизации лекарственных форм, применяемые в различных фармакопеях.

2. Форма организации учебного процесса: практическое занятие.

3. Значение изучения темы: Государственная система стандартизации в нашей стране начала функционировать с 1968г. Она рассматривается не только как важнейшая экономическая, но социальная и политическая задача. За истекшие годы в соответствии с постановлениями правительства был принят целый ряд программ, позволивших на основе совершенствования стандартов повысить качество медицинской продукции.

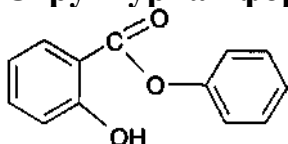
4. Цели обучения:

- общая (обучающийся должен обладать УК-1,УК-3, ПК-1, ПК-2)
- учебная: знать основные методы качественного и количественного определения лекарственных средств устройство и принципы работы современного лабораторного оборудования, уметь: анализировать по методикам количественного определения, предусмотренным соответствующими нормативными документами, лекарственные средства, владеть: техникой использования физико-химических, титриметрических, гравиметрических и хроматографических методов анализа лекарственных средств.

5. План изучения темы

5.1. Контроль исходного уровня знаний

1. Структурная формула



соответствует лекарственному веществу:

- а) дикаину;
- б) фенилсалицилату;
- в) кислоте мефенамовой;
- г) парацетамолу.

ПК-2

2. Рациональное название натрия 2-[(2,6-дихлорфенил)аминофенил] ацетат принадлежит:

- а) ортофену;
- б) викасолу;
- в) парацетамолу;
- г) кислоте ацетилсалициловой.

ПК-1

3. Незамещенный фенольный гидроксил в химической структуре имеет лекарственное вещество:

- а) новокаин;
- б) парацетамол;

- в) натрия бензоат;
- г) анестезин.

ПК-2

4. Легко растворимо в воде лекарственное вещество:

- а) новокаин;
- б) кислота ацетилсалициловая;
- в) тимол;
- г) фенилсалицилат.

ПК-1

5. Образование азокрасителя с солью диазония без предварительного гидролиза возможно для:

- а) новокаина;
- б) тримекаина;
- в) парацетамола;
- г) кислоты бензойной.

ПК-2

6. Гидроксамовая проба может быть применена для идентификации:

- а) тимола;
- б) новокаина;
- в) натрия бензоата;
- г) резорцина.

ПК-1

7. Примесь кислоты салициловой в лекарственном веществе кислота ацетилсалициловая можно определить с помощью реактивов:

- а) железа (III) хлорид;
- б) натрия нитрит в кислой среде;
- в) бромная вода;
- г) соль диазония.

ПК-2

8. Производным ацетанилида является:

- а) парацетамол;
- б) галоперидол;
- в) анестезин;
- г) тримекаин.

ПК-1

9. Сложными эфирами являются:

- а) тетрациклин;
- б) прозерин;
- в) натрия салицилат;
- г) галоперидола деканоат.

ПК-2

10. Амидная группа имеется в химической структуре:

- а) тимола;
- б) анестезина;
- в) фенилсалицилата;
- г) тримекаина.

ПК-1

5.2. Основные понятия и положения темы

Разработка нормативно-правовых документов, регламентирующих деятельность в сфере здравоохранения, осуществляется в соответствии с «Основными положениями стандартизации в здравоохранении», утвержденными Минздравом Российской Федерации, Госстандартом России и Федеральным фондом ОМС в январе 1998 г .

Целью стандартизации в здравоохранении является повышение качества профилактических и лечебно-диагностических мероприятий, решение задач сохранения и улучшения здоровья населения. Основные направления развития стандартизации в здравоохранении: стандартизация медицинских услуг, стандартизация лекарственного обеспечения, регламентация требований к условиям оказания медицинской помощи, стандартизация профессиональной деятельности, стандартизация информационного обеспечения.

На всех этапах создания и использования лекарственных средств (ЛС) контроль его качества осуществляют: отдел контроля качества (ОКК) предприятия-изготовителя, заводские лаборатории, контрольно-аналитические лаборатории, в аптеке - провизоры-аналитики.

После регистрации ЛС проходит Государственный контроль качества.

Контроль качества ЛС - установление соответствия качества ЛС, утвержденными нормативными документами.

Государственная система контроля качества ЛС устанавливает нормы качества лекарственных и вспомогательных веществ, используемых в производстве лекарственных препаратов, которые включаются в нормативно-техническую документацию (НТД) - фармакопейные статьи (ФС), фармакопейные статьи предприятия (ФСП), Государственные Фармакопеи (ГФ), ГОСТы.

Стандарты качества, устанавливающие требования к ЛС, подразделяются на следующие категории:

- государственные стандарты качества лекарственных средств (ГСКЛС);
- фармакопейная статья предприятия (ФСП) на лекарственное средство конкретного предприятия.

К государственным стандартам качества лекарственных средств относятся:

- общая фармакопейная статья - ОФС;
- фармакопейная статья - ФС.

5.3. Самостоятельная работа по теме:

Вопросы для самоподготовки:

1. В чем отличие спектрофотометрического метода от фотоколориметрического? УК-1, УК-3, ПК-1, ПК-2
2. На чём основано фотоколориметрическое определение? УК-1, УК-3, ПК-1, ПК-2
3. Как выглядит формула Бугера-Ламберта-Бера? УК-1, УК-3, ПК-1, ПК-2
4. Какой принцип действия у фотоколориметра? УК-1, УК-3, ПК-1, ПК-2

5.4. Итоговый контроль знаний:

Ситуационные задачи по теме: (смотрите приложение № 2).

6. Домашнее задание по теме занятия:

7. Рекомендации по выполнению НИР, в том числе список тем, предлагаемых кафедрами

Подготовить рефераты по изучаемой теме.

— методы количественного определения тимола фотоэлектроколориметрическим методом.

8. Рекомендованная литература по теме занятия:

Основная

п/п	Наименование, вид издания	Автор (-ы), составитель (-и), редактор (-ы)	Место издания, издательство, год
	2	3	4
	Фармацевтическая химия : учеб. пособие для вузов	ред. А. П. Арзамасцев.	М. : ГЭОТАР-Медиа, 2008
	Фармацевтическая химия : учеб. пособие для вузов	ред. В. Г. Беликов.	М. : Медпресс-информ, 2009

Дополнительная

	Наименование, вид издания	Автор (-ы),	Ме
--	---------------------------	-------------	----

п/ п		составитель (-и), редактор (-ы)	сто издания, издатель ство, год
	2	3	4
	Стандартизация лекарственных средств : учеб. пособие	Е. А. Краснов, Т. В. Кадырова	Томск : СибГМУ, 2008
	Фармацевтическая химия [Электронный ресурс] : сб. тестовых заданий с эталонами ответов для студентов очной и заочной формы обучения, обучающихся по специальности 060108 – Фармация. - Режим доступа: http://krasgmu.vmede.ru/index.php?page[common]=elib&cat=&res_id=1985	сост. Н. В. Кувачева, Е. С. Гагарина, А. В. Озерская	Красноярск : КрасГМУ, 2011
	Фармацевтическая химия : рук. к практ. занятиям для студентов по спец. 060108 - Фармация	Е. С. Гагарина, А. В. Озерская, Н. В. Кувачева [и др.]	Красноярск : тип. КрасГМУ, 2009
	Фармацевтическая химия. Курс лекций : учеб. пособие. Кн.1. 3 курс	В. В. Чупак-Белоусов	М. : Бином, 2012.
	Фармацевтическая химия. Курс лекций : учеб. пособие. Кн.2. 4 курс	В. В. Чупак-Белоусов	М. : Бином, 2012.
	Фармацевтический анализ неорганических препаратов : учеб. пособие к практическим занятиям для студентов, обучающихся по спец. 060108 - Фармация	Е. С. Гагарина, А. В. Озерская, Н. В. Кувачева	Красноярск : КрасГМУ, 2010

Электронные ресурсы:

1. ЭБС КрасГМУ "Colibris";
2. ЭБС Консультант студента;
3. ЭБС Университетская библиотека OnLine;
- 4.ЭНБ eLibrary

Занятие № 28

1. Индекс: ОД.О.01.1.1.6 **Тема:** Методы стандартизации субстанций, применяемые в различных фармакопеях.

2. Форма организации учебного процесса: практическое занятие.

3. Значение изучения темы: В настоящее время на фармацевтическом рынке Российской Федерации находится в обращении около 1000 наименований фармацевтических субстанций химического происхождения (минерального и синтетического). Вместе с тем, в ГФ РФ XIII издания включено лишь 68 ФС на фармацевтические субстанции. Безусловно, создание ФС в настоящее время представляет собой актуальную задачу, поскольку все фармацевтические субстанции должны быть обеспечены фармакопейными стандартами качества.

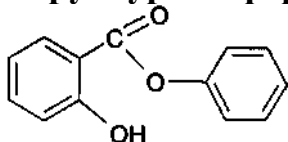
4. Цели обучения:

- общая (обучающийся должен обладать УК-1, УК-3, ПК-1, ПК-2)
- учебная: знать основные методы качественного и количественного определения лекарственных средств устройство и принципы работы современного лабораторного оборудования, уметь: анализировать по методикам количественного определения, предусмотренным соответствующими нормативными документами, лекарственные средства, владеть: техникой использования физико-химических, титриметрических, гравиметрических и хроматографических методов анализа лекарственных средств.

5. План изучения темы:

5.1. Контроль исходного уровня знаний

1. Структурная формула



соответствует лекарственному веществу:

- а) дикаину;
- б) фенилсалицилату;
- в) кислоте мефенамовой;
- г) парацетамолу.

ПК-2

2. Рациональное название натрия 2-[(2,6-дихлорфенил)аминофенил] ацетат принадлежит:

- а) ортофену;
- б) викасолу;
- в) парацетамолу;
- г) кислоте ацетилсалициловой.

ПК-1

3. Незамещенный фенольный гидроксил в химической структуре имеет лекарственное вещество:

- а) новокаин;
- б) парацетамол;

- в) натрия бензоат;
- г) анестезин.

ПК-2

4. Легко растворимо в воде лекарственное вещество:

- а) новокаин;
- б) кислота ацетилсалициловая;
- в) тимол;
- г) фенилсалицилат.

ПК-1

5. Образование азокрасителя с солью диазония без предварительного гидролиза возможно для:

- а) новокаина;
- б) тримекаина;
- в) парацетамола;
- г) кислоты бензойной.

ПК-2

6. Гидроксамовая проба может быть применена для идентификации:

- а) тимола;
- б) новокаина;
- в) натрия бензоата;
- г) резорцина.

ПК-1

7. Примесь кислоты салициловой в лекарственном веществе кислота ацетилсалициловая можно определить с помощью реактивов:

- а) железа (III) хлорид;
- б) натрия нитрит в кислой среде;
- в) бромная вода;
- г) соль диазония.

ПК-2

8. Производным ацетанилида является:

- а) парацетамол;
- б) галоперидол;
- в) анестезин;
- г) тримекаин.

ПК-1

9. Сложными эфирами являются:

- а) тетрациклин;
- б) прозерин;
- в) натрия салицилат;
- г) галоперидола деканоат.

ПК-2

10. Амидная группа имеется в химической структуре:

- а) тимола;

- б) анестезина;
 - в) фенилсалицилата;
 - г) тримекаина.
- ПК-1

5.2. Основные понятия и положения темы

Федеральный закон от 12.04.2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств», глава 3, предусматривает издание Государственной фармакопеи РФ. Основной задачей фармакопеи является обеспечение качества лекарственных средств путём создания фармакопейных стандартов, предназначенных для их стандартизации и последующего контроля качества на всех этапах жизненного цикла. Монографии/фармакопейные статьи (ФС) на фармацевтические субстанции являются важнейшей составной частью всех фармакопей мира.

Согласно ФЗ № 61 «Об обращении лекарственных средств», фармацевтическая субстанция является лекарственным средством в виде одного или нескольких обладающих фармакологической активностью действующих веществ вне зависимости от природы происхождения, предназначенным для производства, изготовления лекарственных препаратов и определяющим их эффективность. Этот же закон определяет, что фармакопейная статья — документ, утверждённый уполномоченным федеральным органом исполнительной власти и содержащий перечень показателей качества и методов контроля качества лекарственного средства. Фармакопейная практика в России началась в XVIII веке с издания первой Российской фармакопеи на латинском языке. ФС являются государственными стандартами, разработанными на основе достоверных научных данных, а также точных аналитических измерений и соответствующих валидационных процедур. В создаваемый проект ФС включаются как обязательные для всех монографий показатели качества, так и дополнительные, зависящие от природы каждой отдельно взятой субстанции.

К обязательным показателям качества относятся:

- подлинность;
- чистота;
- количественное определение с указанием содержания (за исключением субстанций переменного состава).

Показатель качества «Подлинность» используется для подтверждения соответствия вещества заявленному наименованию фармацевтической субстанции. Как правило, показатель включает несколько испытаний, необходимых для того, чтобы отличить анализируемую субстанцию не только от принципиально иных по структуре соединений, но и от родственных ей. В настоящее время для контроля подлинности в большинстве случаев, где это применимо, вводится проверка ИК-спектра субстанции, так как этот метод анализа позволяет наиболее точно и достоверно отличить данную субстанцию от любой другой путём сравнения «молекулярного отпечатка» анализируемой фармацевтической субстанции со стандартным образцом. Другими значимыми испытаниями для

подтверждения подлинности являются специфические качественные химические реакции. Если субстанция относится к группе веществ со схожими физико-химическими свойствами, то наряду с качественными реакциями, распространяющимися на всю группу веществ, в ФС приводятся и такие, которые позволяют отличить родственные по структуре субстанции между собой. Например, в ФС на бензилпенициллин натрия и калия, кроме общей качественной реакции на бензилпенициллин, приводятся и различные качественные реакции на натрий и калий, соответственно.

5.3. Самостоятельная работа по теме:

Вопросы по теме занятия:

1. Вступают ли в окислительно-восстановительные реакции лекарственные вещества: анестезин, новокаин, кислота бензойная, кислота салициловая? Укажите структурные элементы, обуславливающие эти свойства. УК-1, УК-3, ПК-1, ПК-2
2. Одним из показателей, нормирующих качество препаратов (новокаин, натрия п-аминосалицилат), является цветность раствора. Обоснуйте введение этого показателя на основе химических свойств этих соединений. УК-1, УК-3, ПК-1, ПК-2
3. Можно ли получить азокраситель в щелочной среде, действуя на следующие препараты (натрия бензоат, натрия п-аминосалицилат, анестезин) солью диазония? УК-1, УК-3, ПК-1, ПК-2
4. Можно ли отпустить лекарство по следующим рецептам:

1. Rp: Natriisalicylatis
Acidihydrochloricidiluteaa 4,0
Aquaepurificatae 180,0
M.D.S.

2. Rp: Sol. Natriibenzoates 2% - 100,0
Acidi hydrochlorici dilute 1,0
M.D.S.

3. Rp: Novocaini 0,3
Chloramini B 0,05
Glycerini 6,0
Aquaepurificatae 10,0
M.D.S.

УК-1, УК-3, ПК-1, ПК-2

5.4. Итоговый контроль знаний:

Ситуационные задачи по теме: (смотрите приложение № 2).

6. Домашнее задание по теме занятия

7. Рекомендации по выполнению НИР, в том числе список тем, предлагаемых кафедрами

Подготовить рефераты по изучаемой теме.

– методы количественного определения индометацина;

– методы анализа, используемые для качественного определения производных пара-аминобензойной кислоты.

8. Рекомендованная литература по теме занятия:

Основная

п/п	Наименование, вид издания	Автор (-ы), составитель (-и), редактор (-ы)	Место издания, издательство, год
	2	3	4
	Фармацевтическая химия : учеб. пособие для вузов	ред. А. П. Арзамасцев.	М. : ГЭОТАР-Медиа, 2008
	Фармацевтическая химия : учеб. пособие для вузов	ред. В. Г. Беликов.	М. : Медпресс-информ, 2009

Дополнительная

п/п	Наименование, вид издания	Автор (-ы), составитель (-и), редактор (-ы)	Место издания, издательство, год
	2	3	4
	Стандартизация лекарственных средств : учеб. пособие	Е. А. Краснов, Т. В. Кадырова	Томск : СибГМУ, 2008
	Фармацевтическая химия [Электронный ресурс] : сб. тестовых заданий с эталонами ответов для студентов очной и заочной формы обучения, обучающихся по специальности 060108 – Фармация. - Режим доступа: http://krasgmu.vmede.ru/index.php?page[common]=elib&cat=&res_id=1985	сост. Н. В. Кувачева, Е. С. Гагарина, А. В. Озерская	Красноярск : КрасГМУ, 2011
	Фармацевтическая химия : рук. к практ. занятиям для студентов по спец. 060108 - Фармация	Е. С. Гагарина, А. В. Озерская, Н. В. Кувачева [и др.]	Красноярск : тип. КрасГМУ, 2009

	Фармацевтическая химия. Курс лекций : учеб. пособие. Кн.1. 3 курс	В. В. Чупак-Белоусов	М. : Бином, 2012.
	Фармацевтическая химия. Курс лекций : учеб. пособие. Кн.2. 4 курс	В. В. Чупак-Белоусов	М. : Бином, 2012.
	Фармацевтический анализ неорганических препаратов : учеб. пособие к практическим занятиям для студентов, обучающихся по спец. 060108 - Фармация	Е. С. Гагарина, А. В. Озерская, Н. В. Кувачева	Красноярск : КрасГМУ, 2010

Электронные ресурсы:

1. ЭБС КрасГМУ "Colibris";
2. ЭБС Консультант студента;
3. ЭБС Университетская библиотека OnLine;
- 4.ЭНБ eLibrary

Занятие № 29

1. Индекс: ОД.О.01.1.1.6 **Тема:** Методы стандартизации лекарственного растительного сырья.

2. Форма организации учебного процесса: практическое занятие.

3. Значение изучения занятия: Внедрение в отечественную медицинскую практику новых видов лекарственного растительного сырья, продуктов его переработки, расширение ассортимента фитопрепаратов, требует совершенствования системы стандартизации и контроля их качества.

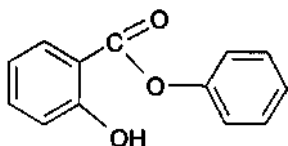
4. Цели обучения:

- общая (обучающийся должен обладать УК-1,УК-3, ПК-1, ПК-2)
- учебная: знать основные методы качественного и количественного определения лекарственных средств устройство и принципы работы современного лабораторного оборудования, уметь: анализировать по методикам количественного определения, предусмотренным соответствующими нормативными документами, лекарственные средства, владеть: техникой использования физико-химических, титриметрических, гравиметрических и хроматографических методов анализа лекарственных средств.

5. План изучения темы:

5.1. Контроль исходного уровня знаний:

1. Структурная формула



соответствует лекарственному веществу:

- 1) дикаину;
- 2) фенилсалицилату;
- 3) кислоте мефенамовой;
- 4) парацетамолу.

ПК-1

2. Рациональное название натрия 2-[(2,6-дихлорфенил)аминофенил]ацетат принадлежит:

- 1) ортофену;
- 2) викасолу;
- 3) парацетамолу;
- 4) кислоте ацетилсалициловой.

ПК-2

3. Незамещенный фенольный гидроксил в химической структуре имеет лекарственное вещество:

- 1) новокаин;
- 2) парацетамол;
- 3) натрия бензоат;
- 4) анестезин.

ПК-1

4. Легко растворимо в воде лекарственное вещество:

- 1) новокаин;
- 2) кислота ацетилсалициловая;
- 3) тимол;
- 4) фенилсалицилат.

ПК-2

5. Образование азокрасителя с солью диазония без предварительного гидролиза возможно для:

- 1) новокаина;
- 2) тримекаина;
- 3) парацетамола;
- 4) кислоты бензойной.

ПК-1

5.2. Основные понятия и положения темы

Лекарственные средства, в том числе лекарственное растительное сырье, применяемое в медицинской практике, должны отвечать всем современным требованиям безопасности для человека и быть эффективными для лечения различных заболеваний.

В официальной медицине России разрешено применять только те лекарственные средства, которые зарегистрированы в Государственном Реестре лекарственных средств Российской Федерации и имеют сертификат соответствия.

На каждом этапе создания, изготовления и обращения лекарственных средств, принимаются специфические для данного этапа меры, позволяющие не допустить ошибки и отклонения в работе, способные отрицательно повлиять на качество препарата.

С 1990 года в Российской Федерации проводится работа по приближению отечественных стандартов качества, имеющих национальные различия, к стандартам, принятым в международной практике.

Как показал мировой опыт, намного эффективнее обеспечить контроль качества на всех стадиях разработки препарата, чем проводить его уже после того, как препарат создан. Это позволяет унифицировать стандарты, приводит к снижению стоимости и времени разработки новых лекарственных средств, что выгодно всем, но в первую очередь, пациентам.

Таким образом, цепочка обеспечения качества должна охватывать весь цикл создания лекарственного средства от сырья до фитопрепарата.

В Государственный Реестр лекарственных средств включено около 300 видов лекарственного растительного сырья.

Для каждого вида сырья в Государственном Реестре приводится:

- название;
- фармакологическое действие;
- форма выпуска;
- № государственной регистрации;
- год регистрации или перерегистрации.

Задачами Фармакопейного комитета являются экспертиза и подготовка нормативной документации, в том числе Государственной Фармакопеи. Эта деятельность осуществляется при участии Государственного научно-исследовательского института по стандартизации и контролю качества лекарственных средств, Научно-исследовательского института лекарственных растений, профильных ВУЗов.

В составе Фармакопейного комитета работает 12 экспертных комиссий, в том числе Комиссия по лекарственному растительному сырью и фитопрепаратам.

Федеральная инспекция производства лекарственных средств с отделом экспертизы принимает решение о выдаче лицензий на производство и изготовление ЛС; осуществляет контроль производства ЛС и качества выпускаемой продукции; контроль качества импортируемых ЛС и т.д.

Отдел лицензий и разрешений выдает: лицензии на производство ЛС в соответствии с решением Федеральной инспекции производства ЛС; лицензии на торговую деятельность предприятий и т.д.

5.3. Самостоятельная работа по теме:

Вопросы по теме занятия:

1. Анализ чистоты. УК-1, УК-3, ПК-1, ПК-2
2. Сравнительная характеристика возможных методов количественного определения (метод кислотно-основного титрования в неводных средах, ацидиметрия, ионообменная хроматография, комплексонометрия); обоснование фармакопейного метода анализа. УК-1, УК-3, ПК-1, ПК-2
3. Все возможные методы количественного определения аминокислот и их производных. УК-1, УК-3, ПК-1, ПК-2
4. ЛС из группы алифатических аминокислот. УК-1, УК-3, ПК-1, ПК-2
5. Значение аминокислот как ЛС. Латинские и рациональные названия. УК-1, УК-3, ПК-1, ПК-2

5.4. Итоговый контроль знаний:

6. Домашнее задание по теме занятия

7. Рекомендации по выполнению НИР, в том числе список тем, предлагаемых кафедрами

Подготовить рефераты по изучаемой теме.

- методы количественного определения индометацина;
- методы анализа, используемые для качественного определения производных пара-аминобензойной кислоты.

8. Рекомендованная литература по теме занятия:

Основная

п/п	Наименование, вид издания	Автор (-ы), составитель (-и), редактор (-ы)	Место издания, издательство, год
	2	3	4
	Фармацевтическая химия : учеб. пособие для вузов	ред. А. П. Арзамасцев.	М. : ГЭОТАР-Медиа, 2008
	Фармацевтическая химия : учеб. пособие для вузов	ред. В. Г. Беликов.	М. : Медпресс-информ, 2009

Дополнительная

п/ п	Наименование, вид издания	Автор (-ы), составитель (-и), редактор (-ы)	Ме сто издания, издатель ство, год
	2	3	4
	Стандартизация лекарственных средств : учеб. пособие	Е. А. Краснов, Т. В. Кадырова	Томск : СибГМУ, 2008
	Фармацевтическая химия [Электронный ресурс] : сб. тестовых заданий с эталонами ответов для студентов очной и заочной формы обучения, обучающихся по специальности 060108 – Фармация. - Режим доступа: http://krasgmu.vmede.ru/index.php?page[common]=elib&cat=&res_id=1985	сост. Н. В. Кувачева, Е. С. Гагарина, А. В. Озерская	Красноярск : КрасГМУ, 2011
	Фармацевтическая химия : рук. к практ. занятиям для студентов по спец. 060108 - Фармация	Е. С. Гагарина, А. В. Озерская, Н. В. Кувачева [и др.]	Красноярск : тип. КрасГМУ, 2009
	Фармацевтическая химия. Курс лекций : учеб. пособие. Кн.1. 3 курс	В. В. Чупак-Белоусов	М. : Бином, 2012.
	Фармацевтическая химия. Курс лекций : учеб. пособие. Кн.2. 4 курс	В. В. Чупак-Белоусов	М. : Бином, 2012.
	Фармацевтический анализ неорганических препаратов : учеб. пособие к практическим занятиям для студентов, обучающихся по спец. 060108 - Фармация	Е. С. Гагарина, А. В. Озерская, Н. В. Кувачева	Красноярск : КрасГМУ, 2010

Электронные ресурсы:

1. ЭБС КрасГМУ "Colibris";
2. ЭБС Консультант студента;
3. ЭБС Университетская библиотека OnLine;
- 4.ЭНБ eLibrary

Занятие № 30

1. Индекс: ОД.О.01.2.2.6 **Тема:** Оптические методы исследования.

2. Форма организации учебного процесса: практическое занятие.

3. Значение изучения темы: Оптические методы находят все более широкое применение в практике внутриаптечного контроля ввиду экспрессности, минимального расхода анализируемых лекарств.

4. Цели обучения:

- общая (обучающийся должен обладать УК-1,УК-3, ПК-1, ПК-2,ПК-4)
- учебная: знать основные методы качественного и количественного определения лекарственных средств устройство и принципы работы современного лабораторного оборудования, уметь: анализировать по методикам количественного определения, предусмотренным соответствующими нормативными документами, лекарственные средства, владеть: техникой использования физико-химических, титриметрических, гравиметрических и хроматографических методов анализа лекарственных средств.

5.План изучения темы:

5.1. Контроль исходного уровня знаний

1. Потенциометрические методы основаны на измерении:

- 1) Сопротивления;
- 2) Проводимости;
- 3) Электродвижущих сил;
- 4) Количества электричества.

ПК-1

$$E = E^0 + \frac{RT}{n} \ln \frac{a_{Ox}}{a_{Red}}$$

2. - это формула:

- 1) Лэнгмюра;
- 2) Ома;
- 3) Бугера;
- 4) Нернста.

ПК-2

3. Методы прямой потенциометрии называются:

- 1) рН – метрией;
- 2) Ионометрия;
- 3) Потенциометрия;
- 4) ЭДС-метрия.

4. Наибольшее практическое применение нашёл электрод:

- 1) Водородный;
- 2) Стекланный;
- 3) Платиновый;
- 4) Ртутный.

ПК-1

5. Требования, предъявляемые к электроду сравнения:

- 1) Постоянный потенциал;
- 2) Механическая прочность;
- 3) Высокий мембранный потенциал;
- 4) Высокая восприимчивость к изменению pH.

ПК-2

5.2. Основные понятия и положения темы

К группе оптических методов анализа, относятся методы, основанные на определении показателя преломления луча света в растворе испытуемого вещества (рефрактометрия), измерении интерференции света (интерферометрия), способности раствора вещества вращать плоскость поляризованного луча (поляриметрия).

Рефрактометрия использована для испытания подлинности лекарственных веществ, представляющих собой жидкости (диэтиламид никотиновой кислоты, метилсалицилат, токоферола ацетат), а во внутриаптечном контроле - для анализа лекарственных форм, в том числе двойных и тройных смесей. Применяют также объемно-рефрактометрический анализ и рефрактометрический анализ методом полной и неполной экстракции.

Разработаны различные варианты методик анализа интерферометрическим методом лекарственных препаратов, титрованных растворов, дистиллированной воды.

Поляриметрию применяют для испытания подлинности лекарственных веществ, в молекулах которых имеется асимметрический атом углерода. Среди них большинство препаратов из групп алкалоидов, гормонов, витаминов, антибиотиков, терпенов.

В аналитической химии и фармацевтическом анализе используются рентгенорефрактометрия порошков, спектрополяриметрический анализ, лазерная интерферометрия, дисперсия вращения и круговой дихроизм.

Помимо указанных оптических методов для идентификации индивидуальных лекарственных веществ в фармацевтическом и токсикологическом анализе не теряет своего значения химическая микроскопия. Перспективно применение электронной микроскопии, особенно в фитохимическом анализе. В отличие от оптической микроскопии объект подвергается воздействию пучка электронов высоких энергий. Изображение, образованное рассеянными электронами, наблюдают на флуоресцирующем экране.

Одним из перспективных экспрессных физических методов является рентгенографический анализ. Он позволяет идентифицировать лекарственные вещества в кристаллической форме и различать при этом их полиморфное состояние. Для анализа кристаллических лекарственных веществ могут быть также применены различные виды микроскопии и такие

методы, как оже-спектрометрия, фотоакустическая спектроскопия, компьютерная томография, измерения радиоактивности и др.

Эффективным неdestructивным методом является отражательная инфракрасная спектроскопия, которая используется для определения примесей различных продуктов разложения и воды, а также в анализе многокомпонентных смесей.

5.3. Самостоятельная работа по теме

Вопросы для самоподготовки:

1. Сущность метода потенциометрии. УК-1, УК-3, ПК-1, ПК-2, ПК-4
2. На чем основан метод окислительно-восстановительного титрования. УК-1, УК-3, ПК-1, ПК-2, ПК-4
3. Виды потенциометрии. УК-1, УК-3, ПК-1, ПК-2, ПК-4

5.4. Итоговый контроль знаний:

6. Домашнее задание по теме занятия

7. Рекомендации по выполнению НИР, в том числе список тем, предлагаемых кафедрой

Подготовить рефераты по изучаемой теме.

- виды титрований;
- определение препаратов эстрогенов потенциометрически.

8. Рекомендованная литература по теме занятия:

Основная

п/п	Наименование, вид издания	Автор (-ы), составитель (-и), редактор (-ы)	Место издания, издательство, год
	2	3	4
	Фармацевтическая химия : учеб. пособие для вузов	ред. А. П. Арзамасцев.	М. : ГЭОТАР-Медиа, 2008
	Фармацевтическая химия : учеб. пособие для вузов	ред. В. Г. Беликов.	М. : Медпресс-информ, 2009

Дополнительная

	Наименование, вид издания	Автор (-ы),	Ме
--	---------------------------	-------------	----

п/ п		составитель (-и), редактор (-ы)	сто издания, издатель ство, год
	2	3	4
	Стандартизация лекарственных средств : учеб. пособие	Е. А. Краснов, Т. В. Кадырова	Томск : СибГМУ, 2008
	Фармацевтическая химия [Электронный ресурс] : сб. тестовых заданий с эталонами ответов для студентов очной и заочной формы обучения, обучающихся по специальности 060108 – Фармация. - Режим доступа: http://krasgmu.vmede.ru/index.php?page[common]=elib&cat=&res_id=1985	сост. Н. В. Кувачева, Е. С. Гагарина, А. В. Озерская	Красноярск : КрасГМУ, 2011
	Фармацевтическая химия : рук. к практ. занятиям для студентов по спец. 060108 - Фармация	Е. С. Гагарина, А. В. Озерская, Н. В. Кувачева [и др.]	Красноярск : тип. КрасГМУ, 2009
	Фармацевтическая химия. Курс лекций : учеб. пособие. Кн.1. 3 курс	В. В. Чупак-Белоусов	М. : Бином, 2012.
	Фармацевтическая химия. Курс лекций : учеб. пособие. Кн.2. 4 курс	В. В. Чупак-Белоусов	М. : Бином, 2012.
	Фармацевтический анализ неорганических препаратов : учеб. пособие к практическим занятиям для студентов, обучающихся по спец. 060108 - Фармация	Е. С. Гагарина, А. В. Озерская, Н. В. Кувачева	Красноярск : КрасГМУ, 2010

Электронные ресурсы:

1. ЭБС КрасГМУ "Colibris";
2. ЭБС Консультант студента;
3. ЭБС Университетская библиотека OnLine;
- 4.ЭНБ eLibrary