

Директор Института фармации, доцент

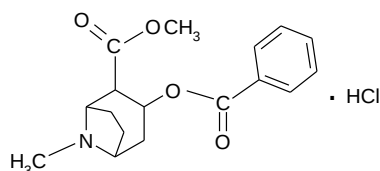
_____ Мустафин Р.И.

Экзаменационный билет № 1

1. Тестовое задание – 20 баллов

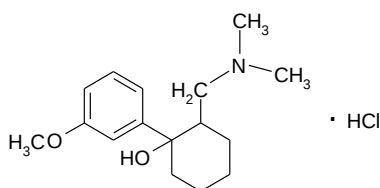
Выберите один или несколько правильных ответов

1. Лекарственное средство по химической классификации относится к производным:



- 1) тропана
- 2) пиперидина
- 3) эгонины
- 4) индола
- 5) хинолина

2. Структурная формула соответствует лекарственному средству:



- 1) промазин (пропазин)
- 2) дифенгидрамин (димедрол)
- 3) трамадол (трамал)
- 4) клотримазол
- 5) пилокарпин

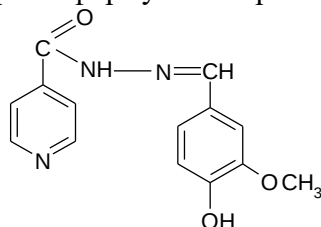
3. Рациональное название: 2-(α-нафтилметил)-имидазолина нитрат, соответствует лекарственному средству:

- 1) ксилометазолин (галазон)
- 2) метронидазол
- 3) бендазол (дибазол)
- 4) клонидин (клофелин)
- 5) нафазолин (нафтизин)

4. Описание: зеленовато-желтый мелкокристаллический порошок без запаха, практически нерастворим в воде, умеренно растворим в спирте, соответствует лекарственному средству:

- 1) рутозид (рутин)
- 2) хинина гидрохлорид
- 3) ретинола ацетат
- 4) фтивазид
- 5) изониазид

5. В структурной формуле лекарственного средства содержится:



- 1) сложноэфирная группа
- 2) азометиновая группа
- 3) амидная группа
- 4) лактамная группа
- 5) лактонная группа

6. Ковалентно связанная сера имеется в химической структуре лекарственного средства:

- 1) фуразолидон
- 2) омепразол
- 3) фтивазид
- 4) тиамина бромид
- 5) феназон (антипирин)

7. Сложным эфиром тропина и *d,l*-миндальной кислоты является полусинтетическое лекарственное средство:

- 1) атропин (атропина сульфат)
- 2) гоматропин (гоматропина гидробромид)
- 3) скополамин (скополамина гидробромид)
- 4) дифенилтропин (тропацин)
- 5) троподифен (тропафен)

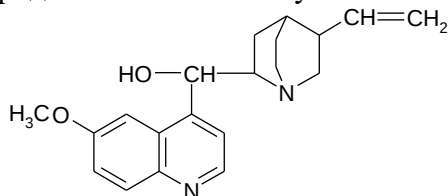
8. Дважды сложным эфиром является:

- 1) резерпин
- 2) каптоприл
- 3) кокаин
- 4) гидрохлоротиазид (дихлотиазид)
- 5) хлорхинальдол

9. По величине удельного вращения можно идентифицировать:

- 1) пилокарпин (пилокарпина гидрохлорид)
- 2) этилбискумацетат (неодикумарин)
- 3) скополамина гидробромид
- 4) пирацетам (ноотропил)
- 5) нитроксолин

10. Природный источник получения лекарственного средства



- 1) корни скополии
- 2) трава крестовника плосколистного
- 3) семена дурмана индийского
- 4) кора хинного дерева
- 5) корни раувольфии змеиной

11. Каролиновой пробой открывают:

- 1) ципрофлоксацин
- 2) хлорхинальдол
- 3) кофеин
- 4) папаверина гидрохлорид
- 5) хинин

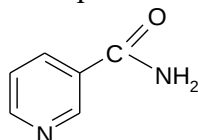
12. К реагентам, позволяющим дифференцировать феназон (антипирин) и метамизол-натрий (анальгин), относятся:

- 1) натрия нитрит в кислой среде, раствор йода, серебра нитрат
- 2) натрия гидроксид, натрия хлорид, калия йодид
- 3) кислота пикриновая, реактив Драгендорфа, железа (III) хлорид
- 4) кобальта хлорид, реактив Марки, танин

13. Для определения остаточных органических растворителей в фармацевтических субстанциях используют метод:

- 1) тонкослойной хроматографии
- 2) рефрактометрии
- 3) поляриметрии
- 4) спектрометрии в инфракрасной области
- 5) газовой хроматографии

14. Количественное определение лекарственного средства методом Кьельдаля возможно за счет:



- 1) образования комплексных солей
- 2) гидролиза амидной группы
- 3) нейтрализации основных свойств атома азота
- 4) разрушения пиридинового цикла

15. Метод цериметрии применяют для количественного определения лекарственного средства:

- 1) гидрохлортиазид (дихлотиазид)
- 2) метамизол-натрий (анальгин)
- 3) атропина сульфат
- 4) нифедипин (фенигидин)
- 5) индометацин

16. Слабым основанием является:

- 1) клотримазол
- 2) ксилометазолин (галазолин)
- 3) этилбискумацетат (кумарин)
- 4) феназон (антипирин)
- 5) дифенгидрамин (димедрол)

17. Лекарственное средство хранят в герметично закрытой таре, предохраняющей от действия света, без контакта с металлами, т.к. возможно его восстановление с потерей биологической активности. Укажите это лекарственное средство:

- 1) хинозол
- 2) нитроксолин
- 3) папаверина гидрохлорид
- 4) тиамин бромид
- 5) гоматропина гидробромид

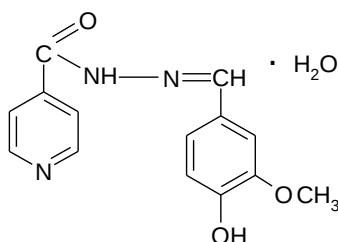
18. В растворах щелочей в виде амбидентного иона находится:

- 1) фенобарбитал
- 2) фенилбутазон (бутадион)
- 3) атропин (атропина сульфат)
- 4) хлорохин (хингамин)
- 5) ломефлоксацин

19. Укажите условия количественного определения дифенгидрамина (димедрола):

- 1) Титрант – хлорная кислота, среда – ледяная уксусная кислота, индикатор – кристаллический фиолетовый
- 2) Титрант – хлорная кислота, среда – уксусный ангидрид, индикатор – кристаллический фиолетовый
- 3) Титрант – хлорная кислота, среда – диметилформамид, индикатор – кристаллический фиолетовый
- 4) Титрант – метилат натрия, среда – диметилформамид, индикатор – тимоловый синий

20. Количественное определение лекарственного средства методом йодатометрии возможно за счет:



- 1) восстановительных свойств остатка гидразина
- 2) кислотных свойств амидной группы
- 3) основных свойств аминогруппы в гидразиновом фрагменте
- 4) основных свойств атома азота в пиридиновом цикле
- 5) кислотных свойств фенольного гидроксила

2. Проведите внутриаптечный контроль лекарственной формы – 25 баллов

Возьми: Раствора эуфиллина 1 % - 100,0

Предложите реакции обнаружения ингредиентов лекарственной формы и составьте методику количественного анализа. Приведите формулы расчета всех ингредиентов и рассчитайте пределы их содержания.

3. Задача – 15 баллов

В центр контроля качества поступил на анализ лекарственный препарат «Нафазолин, капли назальные 0,5 мг/мл» Рассчитайте содержание нафазолина нитрата (X,% от з.к.) и сделайте вывод о качестве препарата, если согласно ФС должно быть не менее 90,0% и не более 100,0% от заявленного количества нафазолина нитрата. Количественное определение проводили в соответствии с ФС:

Испытуемый раствор: 5 мл препарата поместили в мерную колбу вместимостью 100 мл и довели объем раствора водой до метки.

Стандартный раствор: в мерную колбу вместимостью 50 мл поместили 24,9 мг стандартного образца нафазолина нитрата, растворили в воде и довели объем раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл поместили 1,0 мл полученного раствора и довели объем раствора водой до метки.

После хроматографирования получили следующие результаты:

- площадь пика на хроматограмме испытуемого раствора – 163236;
- площадь пика на хроматограмме раствора стандартного образца – 160395.

Содержание нафазолина нитрата в стандартном образце нафазолина нитрата – 99,99%.

4. Производные птерина: **фолиевая кислота, метотрексат**. Приведите характеристику лекарственных веществ по алгоритму – 40 баллов

Алгоритм характеристики лекарственного вещества:

1. Латинское название (1 б), химическая формула (1 б)
2. Химическое название (4 б)
3. Описание, растворимость (3 б)
4. Качественный анализ физико-химическими методами (4 б)
5. Функциональные группы (2 б)
6. Химические свойства и реакции подлинности (8 б)
7. Титриметрические методы количественного определения, их обоснование, уравнения реакций, условия титрования, индикатор, расчётные формулы титра и содержания (%) ЛВ (8 б)
8. Физико-химические методы количественного анализа, расчётные формулы (4 б)
9. Условия хранения, обусловленные физико-химическими свойствами и влиянием внешней среды (3 б)
10. Медицинское применение, лекарственные формы (2 б)

Ответ на билет

1. Тестовое задание

1-	3	11-	4
2-	3	12-	1
3-	5	13-	5
4-	1	14-	2
5-	2,3	15-	1,4
6-	2,4	16-	1,4
7-	2	17-	4
8-	1,3	18-	1,2
9-	1,3	19-	2
10-	4	20-	1

1. Проведите внутриаптечный контроль лекарственной формы – 25 баллов

Возьми: Раствора эуфиллина 1 % - 100,0

Предложите реакции обнаружения ингредиентов лекарственной формы и составьте методику количественного анализа. Приведите формулы расчета всех ингредиентов и рассчитайте пределы их содержания.

Ответ:

Качественный анализ:

Эуфиллин: к 0,5 мл ЛФ прибавляют 1 каплю раствора CuSO_4 , появляется фиолетовое окрашивание.

Количественный анализ:

Эуфиллин: Эуфиллин состоит из теофиллина и этилендиамина (14%). Количественный анализ проводим по этилендиамину методом ацидиметрии. $f_{\text{ЭКВ}}(\text{этилендиамина})=1/2$. Стехиометрия реакции ЛВ:Титрант=1:1. Рассчитаем титр условный и объем 0,1М НСl, который израсходуется на титрование этилендиамина в 1 мл ЛФ:

14 г ЭДА – 100 г эуфиллина

$$T_{\text{усл.}} = \frac{0,0030 \cdot 100}{14} = 0,02146$$

$T_{\text{ЭДА}}=0,003005 - T_{\text{усл.}}$

$a=1$ мл

$$V_{\text{НСl}}^{0,1\text{M}} = \frac{0,01}{0,02146} = 0,47 \text{ мл}$$

1 – 100

$x - 1$ мл

$x=0,01$

Методика: к 1 мл ЛФ прибавляют 1 каплю раствора метилового оранжевого (1:5) и титруют 0,1М раствором НСl до розовой окраски.

$$X_{\text{эуфиллина}} = \frac{0,47 \cdot 1 \cdot 0,02146 \cdot 100}{1} = 1 \text{ г}$$

Согласно ОФС ГФ 15 НДО эуфиллина в ЛФ составляет $\pm 6\%$, тогда:

1 г – 100%

$x \text{ г} - 6\% \Rightarrow x = \pm 0,06 \text{ г}$

НДО составляет [0,94-1,06] г.

3. Задача – 15 баллов

В центр контроля качества поступил на анализ лекарственный препарат «Нафазолин, капли назальные 0,5 мг/мл». Рассчитайте содержание нафазолина нитрата (X,% от з.к.) и сделайте вывод о качестве препарата, если согласно ФС должно быть не менее 90,0% и не более 110,0% от заявленного количества нафазолина нитрата. Количественное определение проводили в соответствии с ФС:

Испытуемый раствор: 5 мл препарата поместили в мерную колбу вместимостью 100 мл и довели объем раствора водой до метки.

Стандартный раствор: в мерную колбу вместимостью 50 мл поместили 24,9 мг стандартного образца нафазолина нитрата, растворили в воде и довели объём раствора тем же растворителем до метки. В мерную колбу вместимостью 20 мл поместили 1,0 мл полученного раствора и довели объём раствора водой до метки.

После хроматографирования получили следующие результаты:

- площадь пика на хроматограмме испытуемого раствора – 163236;
- площадь пика на хроматограмме раствора стандартного образца – 160395.

Содержание нафазолина нитрата в стандартном образце нафазолина нитрата – 99,99%.

Решение:

$$X_{\text{наф.нит, \% от з.к.}} = \frac{S_x \cdot a_{\text{ст}} \cdot b_x \cdot V_{\text{л.ф.}} \cdot P}{S_{\text{ст}} \cdot a_x \cdot b_{\text{ст}} \cdot m_{\text{з.к.}}}$$

$$X_{\text{наф.нит.}} = \frac{163236 \cdot 24,9 \cdot 1 \cdot 100 \cdot 1 \cdot 99,99}{160395 \cdot 5 \cdot 50 \cdot 20 \cdot 0,5} = 101,4\% \text{ от з. к.}$$

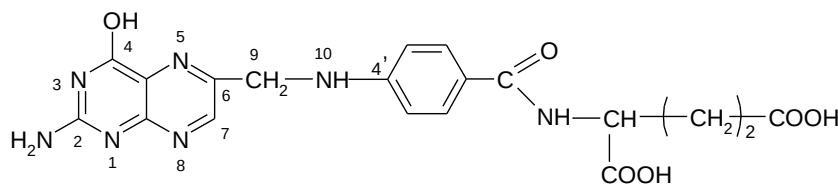
Ответ: Содержание нафазолина нитрата составляет 101,4% от заявленного количества, что входит в норму допустимых отклонений по ФС (не менее 90,0% и не более 110,0% от заявленного количества нафазолина нитрата).

4. Производные птерина: фолиевая кислота, метотрексат. Приведите характеристику лекарственных веществ по алгоритму – 40 баллов

Алгоритм характеристики лекарственного вещества:

1. Латинское название (1 б), химическая формула (1 б)
2. Химическое название (4 б)
3. Описание, растворимость (3 б)
4. Качественный анализ физико-химическими методами (4 б)
5. Функциональные группы (2 б)
6. Химические свойства и реакции подлинности (8 б)
7. Титриметрические методы количественного определения, их обоснование, уравнения реакций, условия титрования, индикатор, расчётные формулы титра и содержания (%) ЛВ (8 б)
8. Физико-химические методы количественного анализа, расчётные формулы (4 б)
9. Условия хранения, обусловленные физико-химическими свойствами и влиянием внешней среды (3 б)
10. Медицинское применение, лекарственные формы (2 б)

Ответ: Кислота фолиевая. Acidum folicum.

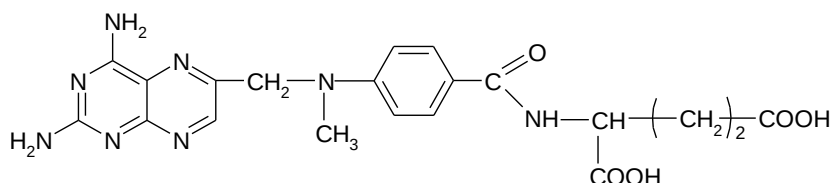


N-{4'-[(2-амино-4-окси-6-птеридил)метил]амино}бензоил-L-глутаминовая кислота

Желтый или желто-оранжевый кристаллический порошок, без запаха и вкуса, на свету разлагается, гигроскопичен.

Практически нерастворим в воде и спирте, легко растворим в растворах щелочей, аммиака и карбонатов щелочных металлов. Разрушается под действием кислот, окислителей, восстановителей и света.

Метотрексат. Methotrexatum.



4-дезоксидезокси-4-амино-N¹⁰-метилфолиевая кислота

Желтый или оранжево-желтый кристаллический порошок

Практически нерастворим в воде и спирте, легко растворим в растворах щелочей и карбонатов щелочных металлов. Антагонист фолиевой кислоты. Содержится в печени и почках животных.

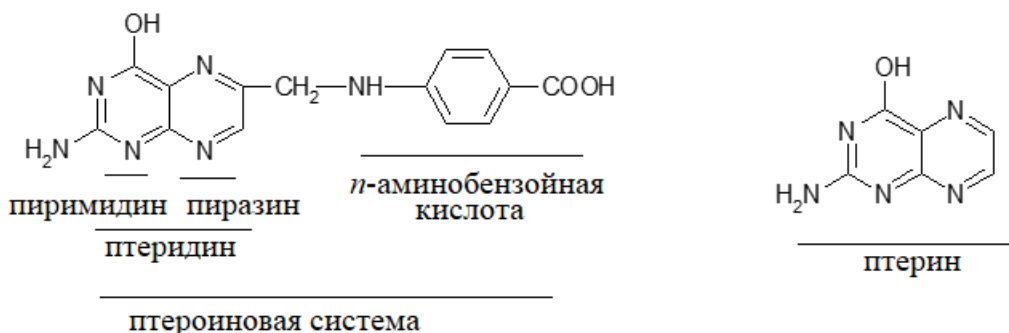
Качественный анализ лекарственных средств можно провести по температуре плавления, по идентичности ИК-спектров испытуемого и стандартного образцов, снятых после прессования в таблетках калия бромида в области $4000\text{--}400\text{ см}^{-1}$ или сравнить с прилагаемым к ФС рисунком спектров стандартных образцов. Сравнения положений максимумов и положений минимумов, расхождения недопустимы. Если наблюдаются расхождения, то проводят перекристаллизацию в одинаковых условиях испытуемого и стандартного веществ и вновь снимают спектр.

В структуре ЛВ имеются хромофорные группы (птероиновая система, бензольное кольцо, карбоксильные группы, амидная группа), поэтому в УФ области спектра (190–380 нм) будут наблюдаться полосы поглощения. Сравняют положения максимумов, минимумов, плеч и точек перегиба в УФ-спектрах испытуемого и стандартного растворов или сравнивают с рисунком спектра, прилагаемым к ФС. Расхождение допустимо $\pm 2\text{ нм}$.

Возможно также сравнение времени удерживания испытуемого и стандартного растворов на хроматограммах, полученных методом ВЭЖХ. Времена удерживания должны совпадать.

Функциональные группы: птероиновая система, фенольный гидроксил, сложноэфирная группа, карбоксильные группы, аминогруппа, вторичный и третичный атомы азота.

Фолиевая кислота состоит из птероинового системы и одного остатка глутаминовой кислоты. Птероиновая система содержит два конденсированных гетероцикла, пиримидин и пиазин, образующих птеридин, и *n*-аминобензойной кислоты:

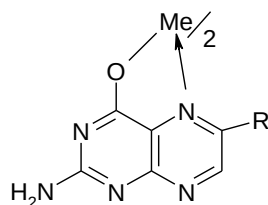


Фолиевая кислота является главным представителем птероиновых витаминов, где к птероиновой системе может быть присоединено до 7 остатков глутаминовой кислоты. Кислота фолиевая содержится в печени, дрожжах, свежих овощах, особенно в зеленых листьях шпината, петрушки, салата, в бобах, злаках. В организме кислота фолиевая синтезируется микрофлорой кишечника, а недостаток её приводит к тяжелым нарушениям кроветворения, анемии. Синтетическим аналогом и антагонистом кислоты фолиевой является метотрексат.

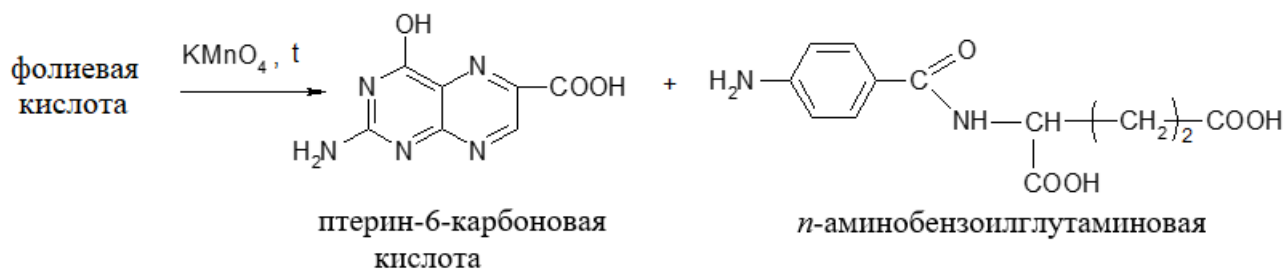
Химические свойства. Соединения данной группы носят амфотерный характер с преобладанием кислотных свойств. Основные свойства обусловлены гетероатомами азота птеридина и аминогруппами. Кислотные свойства обусловлены двумя карбоксильными группами в остатке глутаминовой кислоты, а также енольным гидроксидом птеридиновой системы (для фолиевой кислоты), за счет чего лекарственные вещества растворяются в растворах щелочей и карбонатов щелочных металлов с образованием моно-, ди- и тризамещенных солей. Кислота фолиевая растворяется и в растворе аммиака, с солями тяжелых металлов образует нерастворимые комплексные соединения, легко гидролизует и окисляется.

Реакции подлинности:

1. Фолиевая кислота. Образование комплексных солей: кислота фолиевая с $\text{Pb}(\text{CH}_3\text{COO})_2$ образует лимонно-желтый осадок, с CuSO_4 – зеленый, с AgNO_3 – желто-оранжевый, с FeCl_3 – красно-желтый, с CoCl_2 – темно-желтый (через натриевую соль):



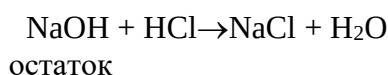
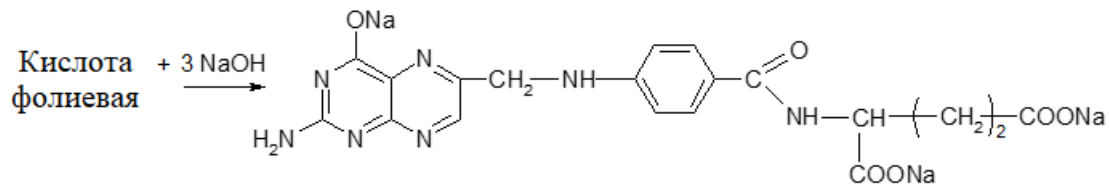
3. Фолиевая кислота. Реакция гидролитического расщепления и окисления: навеску лекарственного вещества растворяют в растворе натрия гидроксида, прибавляют эквивалентное количество раствора хлористоводородной кислоты, раствор перманганата калия и нагревают до 80 °С. После охлаждения прибавляют раствор водорода пероксида (для удаления избытка перманганата калия) и фильтруют. Образовавшаяся в результате гидролиза и окисления птерин-6-карбоновая кислота дает голубую флуоресценцию при УФ-облучении:



Титриметрические методы. Обратная алкалиметрия. Индикатор – тимолфталейн (рТ=10), параллельно проводят контрольный опыт.

$f_{\text{ЭКВ}}(\text{фолиевой кислоты}) = 1/3$, стехиометрия ЛВ:Титрант=1:1/3,

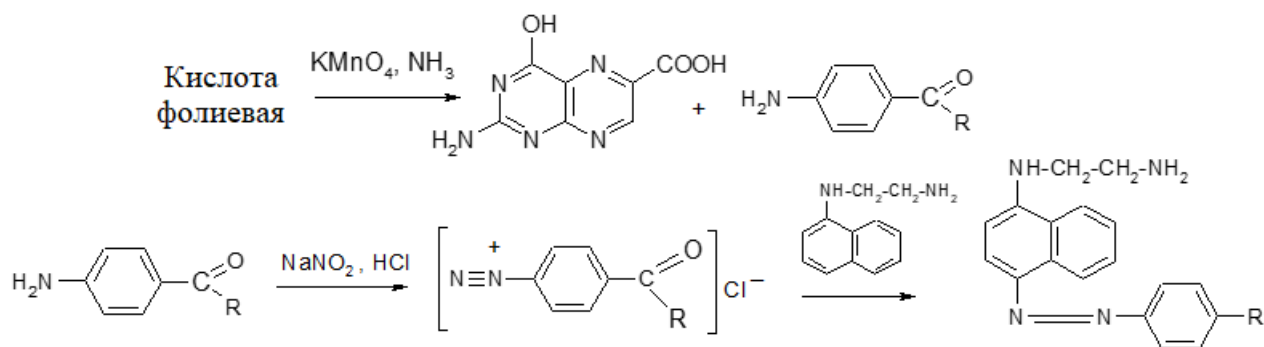
$f_{\text{ЭКВ}}(\text{метотрексата}) = 1/2$, стехиометрия ЛВ:Титрант=1:1/2



$$T_{\text{HCl/фол.к.}} = \frac{C(0,1 \text{ M HCl}) \cdot \frac{1}{3} \cdot M(\text{фол. к.})}{1000} \text{ г/мл}$$

$$X_{\text{фол.к.,\%}} = \frac{(V_{\text{HCl}}^{\text{к.оп.}} - V_{\text{HCl}}^{\text{оп.}}) \cdot K \cdot T_{\text{HCl/фол.к.}} \cdot 100}{a(\text{фол. к.})} \cdot \frac{100}{(100 - W)}$$

Физико-химические методы. 1. ФЭК на основе реакции гидролиза и окисления раствором KMnO_4 (избыток перманганата калия удаляют при диазотировании, а избыток нитрита натрия – сульфаминовой кислотой $\text{NH}_2\text{SO}_3\text{H}$ или мочевиной) и последующего образования азокрасителя с N-(1-нафтил)этилендиамин:



Измеряют оптическую плотность окрашенного раствора.

Параллельно проводят реакцию со стандартным образцом. Расчёты проводят по формуле:

$$X_{\text{ЛВ},\%} = \frac{A_x \cdot a_{\text{ст}} \cdot P}{A_{\text{ст}} \cdot a_x} \cdot \frac{100}{(100 - W)}$$

где A_x и $A_{\text{ст}}$ — оптическая плотность испытуемого и стандартного веществ

$a_{\text{ст}}$ и a_x — навеска стандартного и испытуемого веществ, мг

P — содержание основного вещества в стандартном образце, %

W — потеря в массе при высушивании, %.

2. Спектрофотометрия (СПФ) . Расчёты проводят по формуле:

$$X_{\text{ЛВ},\%} = \frac{A_x \cdot a_{\text{ст}} \cdot P}{A_{\text{ст}} \cdot a_x} \cdot \frac{100}{(100 - W)}$$

Если количественное определение проводят с использованием удельного показателя поглощения, то расчёты проводят по формуле:

$$X_{\text{ЛВ},\%} = \frac{A_x \cdot b}{E_{1\text{см}}^{1\%} \cdot l \cdot a_x} \cdot \frac{100}{(100 - W)}$$

где A_x — оптическая плотность испытуемого вещества,

$E_{1\text{см}}^{1\%}$ - удельный показатель поглощения ЛВ

l — толщина поглощающего слоя

b — разведение

a_x — навеска испытуемого вещества, г

W — потеря в массе при высушивании.

3. Высоко эффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ). Количественное определение проводят с использованием внешнего стандарта. Хроматографируют испытуемый и стандартный растворы, содержание лекарственного средства (X , %) в пересчете на сухое вещество рассчитывают по формуле:

$$X_{\text{ЛВ}} = \frac{S_x \cdot a_{\text{ст}} \cdot P}{S_{\text{ст}} \cdot a_x} \cdot \frac{100}{(100 - W)}$$

где S_x — площадь пика испытуемого вещества

$S_{\text{ст}}$ — площадь пика стандартного вещества

$a_{\text{ст}}$ — навеска стандартного вещества, мг

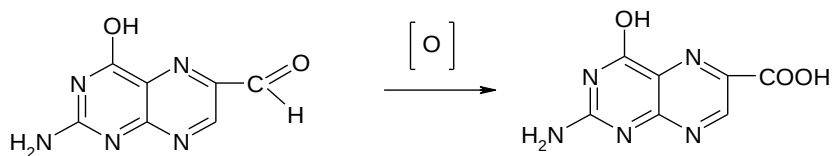
a_x — навеска испытуемого вещества, мг

P — содержание основного вещества в стандартном образце, %

W — потеря в массе при высушивании, %.

4. Флуориметрия. Расчёты аналогичны СПФ.

Хранение. Фолиевую кислоту хранят в хорошо укупоренной таре, в сухом, темном месте, так как она гигроскопична и разлагается под действием света. Особенно быстро процесс разложения протекает в кислой среде в растворах под действием УФ-света. Образуется 6-формилптерин, окисляющийся кислородом воздуха до птерин-6-карбоновой кислоты:



В результате фолиевая кислота инактивируется и возникает флуоресценция, обусловленная образованием птерин-6-карбоновой кислоты. Более стабильны растворы при pH 5-10.

Метотрексат хранят в хорошо укупоренной таре, предохраняющей от действия света, в сухом месте, при температуре +5-10 °С. Необходимо осторожно обращаться с метотрексатом, избегая попадания его на кожу и слизистые!

Применение. Фолиевая кислота составляет часть комплекса витаминов группы В, участвует в синтезе аминокислот и нуклеиновых кислот. Назначают для усиления эритропоэза, при некоторых видах анемий. Принимают внутрь, лекарственная форма – таблетки по 0,4 мг, 1 мг.

Метотрексат – противоопухолевое средство. Принимают при лейкозах, злокачественных заболеваниях матки, молочной железы, раке легкого. Назначают внутрь в таблетках 2,5 мг, 5 мг и 10 мг, а также парентерально (внутривенно и внутримышечно).