

ЗАПОРОЖСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ  
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ  
КАФЕДРА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ХИМИИ

**АНАЛИЗ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ  
И ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ ИЗ ГРУППЫ  
БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ  
ПРИРОДНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ, ИХ ПОЛУ- И  
СИНТЕТИЧЕСКИХ АНАЛОГОВ ПО ДЕЙСТВИЮ**

**МОДУЛЬ 2**

**Смысловой модуль 2.3.**

*Анализ качества лекарственных средств из группы антибиотиков, их полу- и синтетических производных*

Учебно-методическое пособие  
для студентов IV курса фармацевтического факультета  
специальности «Фармация»

Запорожье 2013

Составители:

доценты: Шабельник К.П., Моряк З.Б., ст. преп. Ткаченко Г.И.,  
асс. Скорина Д.Ю.

Учебно-методическое пособие рассмотрено и утверждено

*Центральным методическим советом ЗГМУ*

(протокол № 5 от 23 мая 2013 года).

## ТЕМАТИЧЕСКИЙ ПЛАН

лабораторных, семинарских занятий и самостоятельной работы по фармацевтической химии для студентов IV курса фармацевтического факультета (VIII семестр), специальность «Фармация»

Модуль 2, смысловой модуль 2.3:

№ п/п	Тема занятий	Количество часов	
		Лаб., сем.	Самост.
1	Анализ качества лекарственных средств из группы антибиотиков алициклического строения	4	
2	Анализ качества лекарственных средств из группы антибиотиков ароматического строения	4	
3	Анализ качества лекарственных средств из группы антибиотиков гетероциклического строения. Антибиотики пенициллинового ряда	4	
4	Анализ качества лекарственных средств из группы антибиотиков гетероциклического строения. Антибиотики цефалоспоринового ряда	4	
5	Анализ качества лекарственных средств из группы антибиотиков-гликозидов, антибиотиков-аминогликозидов	4	
6	Анализ качества лекарственных средств из группы антибиотиков-макролидов, полиеновых, полипептидных и противоопухолевых антибиотиков	4	
7	Итоговое занятие по теории и практике по теме: «Анализ качества лекарственных средств из группы антибиотиков, их полу- и синтетических производных»	4	

## ВВЕДЕНИЕ

Фармацевтическая химия изучается согласно утвержденной типовой программе 2010 года для студентов ВУЗов Украины III-IV уровней аккредитации, обучающихся по специальности 7.110201 «Фармация», в соответствии с образовательно-квалификационной характеристикой и образовательно-профессиональной программой подготовки специалистов, утвержденных приказом № 629 МОН Украины от 29.07.2004 г.

Обучение осуществляется в соответствии с учебным планом подготовки специалистов по специальности «Фармация», утвержденным приказом № 930 МОЗ Украины от 07.12.2009 г.

Согласно приказу, фармацевтическая химия изучается на III, IV и V курсах. На IV курсе (VII-VIII семестры) программа дисциплины структурирована на 2 модуля: модуль 1 – «Использование физических, физико-химических и химических методов в анализе качества лекарственных веществ и лекарственных форм из группы биологически активных соединений природного происхождения, их полу- и синтетических аналогов» и модуль 2 – «Анализ качества лекарственных веществ и лекарственных форм из группы биологически активных соединений природного происхождения, их полу- и синтетических аналогов по действию».

Модуль 2 состоит из трех смысловых модулей:

Смысловый модуль 2.1. – «Анализ качества лекарственных средств из группы углеводов, сердечных гликозидов, терпенов и их синтетических аналогов».

Смысловый модуль 2.2. – «Анализ качества лекарственных средств из группы алкалоидов и их синтетических аналогов по действию».

Смысловый модуль 2.3. – «Анализ качества лекарственных средств из группы антибиотиков, их полу- и синтетических производных».

**Смысловой модуль 2.3.** – «Анализ качества лекарственных средств из группы антибиотиков, их полу- и синтетических производных».

**КОНКРЕТНЫЕ ЦЕЛИ:**

– Усвоить свойства лекарственных средств из группы антибиотиков, их полу- и синтетических аналогов.

– Знать основные источники и методы получения лекарственных средств из группы антибиотиков, их полу- и синтетических аналогов.

– Предлагать и осуществлять выбор физических, физико-химических и химических методов анализа качества лекарственных средств из группы антибиотиков, их полу- и синтетических аналогов согласно требованиям Государственной фармакопеи Украины (ГФУ), а также методик контроля качества (МКК).

– Объяснять особенности проведения анализа лекарственных средств из группы антибиотиков, их полу- и синтетических аналогов с использованием физических, физико-химических и химических методов.

– Трактовать результаты исследований лекарственных средств из группы антибиотиков, их полу- и синтетических аналогов, полученные с помощью физических, физико-химических и химических методов.

– Объяснять особенности хранения лекарственных средств из группы антибиотиков, их полу- и синтетических аналогов, исходя из их физико-химических свойств.

## ЗАНЯТИЕ № 1

**1. ТЕМА:** Анализ качества лекарственных средств из группы антибиотиков алициклического ряда

**2. ЦЕЛЬ:** Овладеть методами анализа лекарственных средств из группы антибиотиков алициклического строения, а также их полу- и синтетических аналогов

### 3. ЦЕЛЕВЫЕ ЗАДАЧИ:

3.1. Изучить строение, номенклатуру, синонимы, физико-химические свойства, источники и методы получения лекарственных средств из группы антибиотиков алициклического строения, а также их полу- и синтетических аналогов.

3.2. Изучить методы анализа рассматриваемой группы лекарственных средств согласно ГФУ и МКК.

3.3. Предложить и обосновать возможные методы идентификации и количественного определения, исходя из строения лекарственных средств изучаемой группы.

3.4. Изучить специфические примеси, а также методы испытаний на чистоту данной группы веществ.

3.5. Рассмотреть особенности проведения анализа лекарственных средств из группы антибиотиков алициклического строения, а также их полу- и синтетических аналогов с использованием физических, физико-химических и химических методов.

3.6. Научиться проводить анализ качества рассматриваемой группы лекарственных средств с использованием физических, физико-химических и химических методов.

3.7. Трактовать и давать правильную оценку полученным результатам анализа, делать вывод о качестве анализируемых веществ.

3.8. Объяснять особенности хранения лекарственных средств из группы антибиотиков алициклического ряда, а также их полу- и синтетических аналогов, исходя из их физико-химических свойств.

3.9. Изучить и соблюдать правила безопасной работы в химической лаборатории.

### 4. ПЛАН И ОРГАНИЗАЦИОННАЯ СТРУКТУРА ЗАНЯТИЯ:

4.1. Организационные вопросы – 3 минуты.

4.2. Постановка цели занятия и мотивация изучения темы занятия (вступительное слово преподавателя) – 7 минут.

- 4.3. Инструктаж по безопасным условиям проведения лабораторной работы – 5 минут.
- 4.4. Контроль и коррекция исходного уровня знаний-умений – 35 минут.
- 4.5. Организация самостоятельной работы студентов (целевые указания преподавателя, техника безопасности) – 5 минут.
- 4.6. Лабораторная работа и оформление протоколов – 110 минут.
- 4.7. Итоговый контроль: проверка результатов лабораторной работы и протоколов – 10 минут.
- 4.8. Заключительное слово преподавателя, указания к следующему занятию – 5 минут.

## **5. ЗАДАНИЕ ДЛЯ САМОПОДГОТОВКИ СТУДЕНТОВ:**

- 5.1. Повторить теоретический материал из курсов органической и аналитической химии по данной теме.
- 5.2. Изучить программный материал по теме занятия согласно вопросам, приведенным ниже:

### **Учебные вопросы для самоподготовки студентов**

1. Антибиотики как лекарственные вещества. Общая характеристика. Развитие химии антибиотиков. Методы получения антибиотиков и пути создания новых антибиотиков (биологический скрининг, модификация «структуры-лидера» (химическая трансформация), направленный синтез). Методы анализа: биологические, химические и физико-химические методы. Понятие о единице антибиотической активности.
2. Классификация антибиотиков по способу получения, спектру, характеру и механизму антимикробного действия, химическая.
3. Обосновать необходимость определения в антибиотиках аномальной токсичности, стерильности, пирогенности, бактериальных эндотоксинов и депрессорных веществ.
4. Антибиотики алициклического строения. Тетрациклин, окситетрациклин, их полусинтетические производные: метациклин (рондомицин), доксициклин (вибрамицин). Требования к качеству. Методы анализа, применение, связь между строением и биологическим действием.
5. Обоснуйте условия хранения изучаемых лекарственных средств исходя из их строения и химических свойств.
6. Основные лекарственные формы, созданные на основе изучаемых лекарственных веществ. Форма выпуска, дозировка.

### 5.3. Тестовые задания (примеры)

#

1) Антибиотики – это...:

- химические соединения биологического происхождения, оказывающие повреждающее или губительное действие на микроорганизмы и макроорганизмы;
- вещества-ингибиторы синтеза РНК или ДНК, относящиеся к химиотерапевтическим антибактериальным средствам;
- вещества продуцируемые микроорганизмами, высшими растениями, животными тканями в процессе их жизнедеятельности и продукты модификации этих веществ, избирательно подавляющие рост патогенных микроорганизмов, низших грибов, некоторых вирусов и клетки злокачественных образований, при этом, не оказывая токсического действия на макроорганизм;
- биологически активные вещества, выделяемые из официального лекарственного растительного сырья;
- соединения стероидной структуры, обладающие выраженным кардиотоническим действием;

#

2) Выберите правильное определение понятия «единица действия» (ЕД) антибиотиков:

- за ЕД антибиотика принимают минимальное количество антибиотика, подавляющего развитие тест-микроорганизма в определенном объеме питательной среды
- за ЕД антибиотика принимают минимальное количество стандартного тест-микроорганизма, рост которого задерживается при воздействии на него 1 мг или 1 мл соответствующего антибиотика;
- за ЕД принимают минимальное количество антибиотика, подавляющего развитие тест-микроорганизмов на площади 1 см<sup>2</sup>
- за ЕД принимают минимальное количество антибиотика, дающее положительную реакцию идентификации

#

3) Приоритет открытия антибиотиков принадлежит:

- Флемингу
- Ермольевой
- Эрлиху
- Романовскому
- Менделееву

#



4) В случае необходимости проведения идентификации субстанций антибиотиков с помощью спектроскопии в УФ- или ИК-области спектра, контрольно-аналитическая лаборатория обязательно должна иметь:

- Образцы субстанций лекарственных препаратов аналогичного фармакологического действия
- Все лекарственные препараты, содержащие данную субстанцию
- Образцы субстанций лекарственных препаратов подобной химической структуры
- Фармакопейный стандартный образец субстанции лекарственного препарата
- Разрешение фирмы-производителя исследуемой субстанции на проведение эксперимента

#

5) Укажите методы определения биологической активности антибиотиков и их лекарственных препаратов, согласно ГФУ:

- иммуноферментный
- диффузия в агар
- турбидиметрический
- физико-химический
- радиометрический

#

6) Реакция антибиотиков тетрациклинового ряда с раствором хлорида окисного железа обусловлена наличием в их структуре:

- фенольного гидроксила
- карбамидной группы
- остатка диметиламина
- метильной группы
- карбонильной группы

#

7) Механизм антимикробного действия антибиотиков тетрациклинового ряда основан на:

- нарушении синтеза белков на уровне рибосом
- нарушении синтеза клеточной стенки
- нарушении проницаемости цитоплазматической мембраны
- нарушении синтеза РНК
- денатурации белка микроорганизма

#

8) Какой реактив использует провизор-аналитик для определения воды в антибиотиках тетрациклинового ряда?

- раствор двуокиси серы, йода и пиридина в метаноле (реактив Фишера)

- меди сульфат безводный
- смесь кислоты уксусной ледяной с ангидридом уксусным (1:2)
- кальция хлорид прокаленный
- спиртовой раствор кислоты пикриновой

#

9) Укажите какие методы могут быть использованы для количественного определения антибиотиков тетрациклинового ряда?

- метод диффузии в агар
- йодометрия
- турбидиметрический
- кислотно-основное титрование
- нитритометрия

#

10) Укажите какой из антибиотиков относится к производным алициклического ряда?

- вибрамицин
- цефазолина натриевая соль
- бензилпенициллина К и Na соли
- карфециллина натриева соль
- брунеомицин

#

#### 5.4. Ситуационные задания:

1) При оценке качества субстанции доксицилина гидрохлорида в образцах нескольких серий внешний вид не отвечал требованиям МКК по разделу «Описание» - порошок был влажным и жёлто-коричневого цвета. Какие процессы могли вызвать эти изменения? Назовите получающиеся продукты, укажите их безопасность.

2) Для количественного анализа субстанции окситетрацилина гидрохлорида может быть рекомендован метод кислотно-основного титрования в неводных растворителях. На основе химической структуры и кислотно-основных свойств предлагаемого препарата дайте обоснование применению данного метода в оценке качества:

а) В соответствии с структурой охарактеризуйте кислотно-основные свойства;

б) Дайте обоснование выбору протонного растворителя для количественного определения препарата в неводных растворителях. Напишите уравнения реакций, укажите условия титрования;

в) Укажите дополнительный реактив, который добавляется при титровании препарата. Напишите схему реакции.

### 5.5. Задачи:

1) Установите подлинность одного из производных тетрациклина по удельному вращению, если угол вращения раствора, содержащего 0,25 г анализируемого образца в 25 мл 0,01 М раствора хлороводородной кислоты, при длине кюветы 10 см равен  $-2,68^{\circ}$ . Потеря в массе при высушивании 2,0%. Удельное вращение в пересчете на сухое вещество тетрациклина гидрохлорида от  $-239^{\circ}$  до  $-258^{\circ}$ ; для тетрациклина от  $-265^{\circ}$  до  $-275^{\circ}$ .

2) Рассчитайте предварительный объем титранта – 0,1 моль/л раствора хлорной кислоты ( $K_p=0,9803$ ) необходимый для титрования навески тетрациклина гидрохлорида массой 0,5504 г. 1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 0,04809 г тетрациклина г/х, которого в препарате должно не менее 99,0%.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Аксенова Э.Н. и др. Руководство к лабораторным занятиям по фармацевтической химии / Под ред. А.П. Арзамасцева. – Медицина, 1987.
2. Антибиотики-полипептиды: (Структура, функция и биосинтез) / Под ред. Н. С. Егорова. — Изд-во Моск. ун-та, 1987. — 264 с.
3. Анцупова Т.П., Ендонова Г.Б. Методы анализа биологически активных веществ: Конспект лекций. – Улан-Удэ: Изд-во ВСГТУ, 2007.
4. Беликов В.Г. Фармацевтическая химия: Учебное пособие. – 4-е изд., перераб. и доп. – М.: МЕДпресс-информ, 2007.
5. Глушченко Н.Н., Плетнева Т.В., Попков В.А. Фармацевтическая химия: Учебник / Под ред. Т.В. Плетневой. – М.: Изд. центр «Академия», 2004.
6. Державна Фармакопея України / ДП "Науково-експертний фармакопейний центр". - 1-е вид. - Харків: "РІРЕГ", 2001. - 672 с..
7. Державна Фармакопея України / ДП "Науково-експертний фармакопейний центр". - 1-е вид. - Харків: "РІРЕГ", 2001. - Доповнення 1. - 2004. - 520с.
8. Державна Фармакопея України / ДП «Науково-експертний фармакопейний центр». — 1 -е вид. Доповнення 2. Харків: Державне підприємство «Науково- експертний фармакопейний центр», 2008. — 620 с.
9. Державна Фармакопея України / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». — 1-е вид. — Доповнення 3. — Ха-

- рків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2009. - 280 с.
10. Державна Фармакопея України / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». — 1-е вид. — Доповнення 4. — Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2011. - 540 с.
  11. Егоров Н.С. Основы учения об антибиотиках: Учебник. 6-е изд., перераб. и доп. / Н.С. Егоров. - М.: Изд-во МГУ; Наука, 2004. - 528 с.
  12. Коренман И.М. Методы количественного химического анализа. — М.: Химия, 1989.
  13. Крешков А.П., Ярославцев А.А. Курс аналитической химии. / Под ред. Крешкова А.П. — 5-е изд. испр. — М.: Химия, 1982.
  14. Кулешова М.И. и др. Анализ лекарственных форм, изготавливаемых в аптеках. — М.: Медицина, 1989.
  15. Кунце У., Шведт Г. Основы качественного и количественного анализа: Пер. с нем. — М.: Мир, 1997.
  16. Лабораторные работы по фармацевтической химии / Под ред. Беликова В.Г. — М.: Высшая школа, 1989.
  17. Ланчини Д., Паренти Ф. Антибиотики. Пер. с англ. — М.: Мир, 1985. — 272с.
  18. Максютин Н.П. и др. Анализ фармацевтических препаратов и лекарственных форм. — К.: Здоров'я, 1976.
  19. Максютин Н.П. и др. Методы анализа лекарств. — К.: Здоров'я, 1984.
  20. Машковский М.Д. Лекарственные средства. 15-е изд., перераб., испр. и доп. — М.: ООО «Издательство Новая Волна», 2005.
  21. Мелентьева Г.А. Фармацевтическая химия. — Изд. 2-е, перераб. и доп. — В 2-х томах. — М.: Медицина, 1976.
  22. Мелентьева Г.А., Цуркан А.А., Гулимова Т.Е. Анализ фармакопейных препаратов по функциональным группам. — В 4-х частях. — Рязань, 1981.
  23. Общие методы анализа лекарственных и парфюмерно-косметических средств и лекарственных препаратов: Учебн. пособ. / И.А. Мазур, Р.С. Синяк, А.А. Крапивной и др.; Под ред. И.А. Мазура. — Запорожье: Издательство ЗГМУ, 2003.
  24. Основы аналитической химии. Практическое руководство: Учеб. пособие для вузов / В.И. Фадеева, Т.Н. Шеховцова, В.М. Иванов и др.; Под ред. Ю.А. Золотова. — М.: Высшая школа, 2001.
  25. От субстанции к лекарству. / Под ред. В.П. Черных. — Харьков: Изд-во НФаУ; Золотые страницы, 2005.

26. Петренко В.В., Стрілець Л.М., Васюк С.О. та ін. Кількісний аналіз. Титриметричні методи аналізу: Навчальний посібник. – Запоріжжя: ЗДМУ, 2006.
27. Племенков В.В. Введение в химию природных соединений. – Казань, 2001.
28. Погодина Л.И. Анализ многокомпонентных лекарственных форм. – Минск: Высш. шк., 1985.
29. Пособие по химическому анализу лекарств. / Под ред. М.И. Кулешовой. – М.: Медицина, 1974.
30. Посохова К.А., Вікторов О.П. Антибіотики (властивості, застосування, взаємодія): Навчальний посібник. - Тернопіль : ТДМУ, 2005. - 296 с.
31. Руководство к лабораторным занятиям по фармацевтической химии / Под ред. П.Л. Сенова. – М.: Медицина, 1978.
32. Туркевич М.М. Фармацевтична хімія: Підручник. – Вид. 2-ге., перероб. і доп. – К.: Вища школа, 1973.
33. Фармацевтическая химия: Учеб. пособие / Под ред. А.П. Арзамасцева. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004.
34. Фармацевтический анализ лекарственных и парфюмерно-косметических средств. / Под ред. Шаповаловой В.А. – Харьков: ИМП «Рубикон», 1995.
35. Фармацевтична хімія: Підручник. – Вид. 2-ге, випр., доопр. / За заг. ред. П.О. Безуглого. – Вінниця: Нова книга, 2011.
36. Фармацевтичний аналіз: Навч. посібник. / За ред. П.О. Безуглого. – Харків: Вид. НФаУ; «Золоті сторінки», 2001.
37. Хабриев Р.У. Антибактериальные лекарственные средства. Методы стандартизации препаратов.— М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2004.— 944 с.
38. Харитонов Ю.Я. Аналитическая химия (аналитика): Учеб. для вузов. – В 2 кн. – М.: Высшая школа, 2003.
39. Черных В.П., Зименковский Б.С., Гриценко И.С. Органическая химия: Учебник для студ. вузов. – 2-е изд., испр. и доп. – Харьков: Изд-во НФаУ; Оригинал, 2007.
40. Шаповалов В.А., Черных В.П., Коваленко С.Н. Физико-химические методы анализа лекарственных и парфюмерно-косметических средств: Учебн. пособ. для студентов вузов. – Харьков: Изд-во НФаУ; Оригинал, 2006.
41. Лекционный материал.

## 6. ЛАБОРАТОРНАЯ РАБОТА

**При выполнении лабораторной работы необходимо строго соблюдать правила безопасной работы в химической лаборатории.**

Каждый студент индивидуально проводит анализ качества одного из изучаемых лекарственных средств согласно требований ГФУ или МКК с использованием графологической структуры анализа. Результаты анализа оформляются в виде протокола по установленной форме. Студентом делается вывод о доброкачественности проанализированного лекарственного средства.

**УИРС:** Каждый студент на основе физических, физико-химических и химических свойств решает вопрос идентификации предложенного лекарственного средства как неизвестной задачи. Кроме того, студент проводит количественное определение данного лекарственного средства различными методами, давая им сравнительную характеристику. Результаты анализа оформляются в виде протокола по установленной форме. Студентом делается вывод о доброкачественности проанализированного лекарственного средства.

## 7. НАГЛЯДНЫЕ ПОСОБИЯ, ТЕХНИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА ОБУЧЕНИЯ И КОНТРОЛЯ:

- 7.1. Табличный фонд по теме занятия.
- 7.2. Набор образцов лекарственных веществ и лекарственных форм.
- 7.3. Набор реактивов и титрованных растворов, необходимых для проведения испытаний согласно ГФУ и МКК.
- 7.4. Набор приборов для инструментального анализа лекарственных средств: рефрактометр, поляриметр, фотоэлектроколориметр, УФ-спектрофотометр, колонка для ионообменной хроматографии, хроматографическая камера и пластинки для тонкослойной хроматографии, потенциометр.
- 7.5. Набор химической посуды для проведения анализа: пробирки, колбы, пипетки, цилиндры, бюретки и др.
- 7.6. Вспомогательное оборудование и инвентарь для анализа: бюксы стеклянные, штативы, водяные бани, газовые горелки, разновес технический, разновес аналитический, весы ручные аптечные, весы аналитические, электроплитки, фарфоровые чашки.
- 7.7. Учебные пособия, Государственная фармакопея Украины.
- 7.8. Технические средства обучения и контроля:
  - карточки для выяснения исходного уровня знаний и умений;
  - контрольные вопросы и тесты.

## ЗАНЯТИЕ № 2

**1. ТЕМА:** Анализ качества лекарственных средств из группы антибиотиков ароматического строения

**2. ЦЕЛЬ:** Овладеть методами анализа лекарственных средств из группы антибиотиков ароматического строения, а также их полусинтетических аналогов

### 3. ЦЕЛЕВЫЕ ЗАДАЧИ:

3.1. Изучить строение, номенклатуру, синонимы, физико-химические свойства, источники и методы получения лекарственных средств из группы антибиотиков ароматического строения, а также их полусинтетических аналогов.

3.2. Изучить методы анализа рассматриваемой группы лекарственных средств согласно ГФУ и МКК.

3.3. Предложить и обосновать возможные методы идентификации и количественного определения, исходя из строения лекарственных средств изучаемой группы.

3.4. Изучить специфические примеси, а также методы испытаний на чистоту данной группы веществ.

3.5. Рассмотреть особенности проведения анализа лекарственных средств из группы антибиотиков ароматического строения, а также их полусинтетических аналогов с использованием физических, физико-химических и химических методов.

3.6. Научиться проводить анализ качества рассматриваемой группы лекарственных средств с использованием физических, физико-химических и химических методов.

3.7. Трактовать и давать правильную оценку полученным результатам анализа, делать вывод о качестве анализируемых веществ.

3.8. Объяснять особенности хранения лекарственных средств из группы антибиотиков ароматического строения, а также их полусинтетических аналогов, исходя из их физико-химических свойств.

3.9. Изучить и соблюдать правила безопасной работы в химической лаборатории.

### 4. ПЛАН И ОРГАНИЗАЦИОННАЯ СТРУКТУРА ЗАНЯТИЯ:

4.1. Организационные вопросы – 3 минуты.

4.2. Постановка цели занятия и мотивация изучения темы занятия (вступительное слово преподавателя) – 7 минут.

- 4.3. Инструктаж по безопасным условиям проведения лабораторной работы – 5 минут.
- 4.4. Контроль и коррекция исходного уровня знаний-умений – 35 минут.
- 4.5. Организация самостоятельной работы студентов (целевые указания преподавателя, техника безопасности) – 5 минут.
- 4.6. Лабораторная работа и оформление протоколов – 110 минут.
- 4.7. Итоговый контроль: проверка результатов лабораторной работы и протоколов – 10 минут.
- 4.8. Заключительное слово преподавателя, указания к следующему занятию – 5 минут.

## **5. ЗАДАНИЕ ДЛЯ САМОПОДГОТОВКИ СТУДЕНТОВ:**

- 5.1. Повторить теоретический материал из курсов органической и аналитической химии по данной теме.
- 5.2. Изучить программный материал по теме занятия согласно вопросам, приведенным ниже:

### **Учебные вопросы для самоподготовки студентов**

1. Латинские названия, синонимы, формулы строения и химические названия лекарственных препаратов из группы антибиотиков ароматического строения. Левомецетин (хлоамфеникол) и его эфиры (левомецетина стеарат, левомецетина сукцинат растворимый). Методы синтеза, связь между строением и биологическим действием, роль стереоизомерии в проявлении биологического действия.
2. Использование физико-химических свойств для анализа качества антибиотиков группы левомецетина.
3. Исходя из строения изучаемых лекарственных средств обосновать реакции идентификации и методы количественного определения, привести химизмы соответствующих реакций.
4. Обоснуйте условия хранения изучаемых лекарственных средств исходя из их строения и химических свойств.
5. Основные лекарственные формы, созданные на основе изучаемых лекарственных веществ. Форма выпуска, дозировка. Применение.



### 5.3. Тестовые задания (примеры)

#

- 1) Провизор-аналитик провел реакцию идентификации на ароматическую нитрогруппу в левомицетине (Chloramphenicolium) с раствором натрия гидроксида при нагревании. Что при этом наблюдается?
- желтое окрашивание, переходящее в красно-оранжевое, с последующим выпадением кирпично-красного осадка и запах аммиака
  - зеленое окрашивание и запах аммиака
  - осадок белого цвета
  - образование комплекса синего цвета, растворимого в хлороформе
  - черный осадок, который при прибавлении раствора водой растворяется

#

- 2) Укажите, как доказать наличие нитрогруппы в структуре левомицетина (Chloramphenicolium):
- получение азокрасителя после восстановления нитрогруппы до аминогруппы
  - по реакции взаимодействия с железа (III) хлоридом
  - по реакции взаимодействия с реактивом Несслера
  - взаимодействием с кислотой хлористоводородной
  - взаимодействием с раствором калия хлорида

#

- 3) Химик-аналитик может обнаружить ароматическую нитрогруппу в молекуле левомицетина реакцией азосочетания после ее восстановления. Восстановление отмеченной функциональной группы до аминогруппы проводят:
- цинком в солянокислой среде
  - цинком в хлороформной среде
  - цинком в среде диоксана
  - цинком в нейтральной среде
  - цинком в спиртовой среде

#

- 4) Укажите исходное вещество, используемое в фармацевтической промышленности для синтеза левомицетина:
- ацетон
  - *n*-нитроацетофенон
  - анилин
  - *n*-нитробензойная кислота
  - бензойная кислота

#

5) Укажите причину невозможности применения D-(-)- и L-(+)-эритро- форм левомицетина в медицинской практике:

- из-за высокой токсичности
- из-за трудности химического синтеза
- из-за низкой активности
- из-за резистентности микроорганизмов

#

6) Проанализируйте и установите соответствие условий йодометрического определения антибиотиков ароматического ряда (левомицетин) и процессов, которые происходят при титровании:

Процессы	Условия титрования
1. Летучесть йода	а. Титрование ведут на холоду
2. Йод взаимодействует со щелочами	б. $\text{pH} = 0 - 7$
3. Снижение чувствительности индикатора с повышением температуры	в. К титрованию приступают через некоторое время

#

7) На фармацевтическом предприятии фармацевт проводит анализ левомицетина сукцината растворимого. Что будет наблюдаться в результате взаимодействия данного лекарственного вещества с раствором натрия гидроксида?

- появление осадка белого цвета
- появление запаха аммиака
- появление сине-фиолетовой окраски раствора
- образование комплексной соли
- образование красного осадка

#

8) Антибиотики классифицируют по химическому строению углеродного скелета. Какие из нижеперечисленных относятся к ароматическому ряду?

- тетрациклины
- левомицетин и его эфиры
- пенициллины
- цефалоспорины
- стрептомицин и его препараты

#

9) Химик идентифицировал левомицетина стеарат с кислотой хлористоводородной концентрированной. Какой аналитический эффект будет наблюдаться в результате реакции?

- белый осадок
- запах аммиака
- маслянистые капли

- красное окрашивание раствора
- сине-фиолетовое окрашивание спиртового слоя

#

10) Стерилизуют термическим методом глазные капли, содержащие:

- левомицетин
- бензилпенициллин
- феноксиметилпенициллин
- колларгол
- трипсин

#

#### 5.4. Ситуационные задания:

- 1) Охарактеризуйте куприйодометрический метод количественного определения левомицетина. Приведите уравнения реакций, формулу расчета количественного содержания.
- 2) Охарактеризуйте реакцию левомицетина с гидроксидом натрия. Объясните, каким образом с помощью данного реактива можно доказать наличие в структуре препарата ароматической нитрогруппы, амидной группы и алифатического фрагмента?
- 3) Напишите пространственные изомеры левомицетина и объясните, какие вещества относятся к *трео*- и *эритро*-рядам. Указать, какой из данных изомеров применяется в медицине.

#### 5.5. Задачи:

1) При анализе лекарственной формы состава:

Левомецетина 2,0

Новокаина 1,0

Этанола 70% до 100,0

На титрование суммы новокаина и восстановленного левомицетина затрачено 4,59 мл 0,02М раствора нитрита натрия ( $K_{п}=1,0000$ ); на такой же объем лекарственной формы без восстановления израсходовано 1,85 мл 0,02М раствора нитрита натрия. Рассчитайте содержание новокаина и левомицетина в лекарственной форме. Взятый для анализа объем лекарственной формы 1 мл. М.м. левомицетина = 323,1 г/моль, М.м. новокаина = 272,81/моль.

2) Рассчитайте процентное содержание левомицетина в водном растворе, если при измерении на спектрофотометре (кювета 10 мм)  $A=0,59$ ,  $E_{1cm}^{1\%} = 295$ .

- 3) При количественном определении левомицетина было установлено, что его содержание равно 99,0%. Какой объем 0,1 М раствора нитрита натрия ( $K_p=1,0000$ ) был затрачен на титрование 0,3310 г левомицетина?  $M.м. \text{ левомицетина} = 323,1 \text{ г/моль}$

## ЛИТЕРАТУРА

1. Аксенова Э.Н. и др. Руководство к лабораторным занятиям по фармацевтической химии / Под ред. А.П. Арзамасцева. – Медицина, 1987.
2. Антибактериальные лекарственные средства. Методы стандартизации препаратов.— М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2004.— 944 с.
3. Антибиотики-полипептиды: (Структура, функция и биосинтез) / Под ред. Н. С. Егорова. — Изд-во Моск. ун-та, 1987. — 264 с.
4. Анцупова Т.П., Ендонова Г.Б. Методы анализа биологически активных веществ: Конспект лекций. – Улан-Удэ: Изд-во ВСГТУ, 2007.
5. Беликов В.Г. Фармацевтическая химия: Учебное пособие. – 4-е изд., перераб. и доп. – М.: МЕДпресс-информ, 2007.
6. Глущенко Н.Н., Плетнева Т.В., Попков В.А. Фармацевтическая химия: Учебник / Под ред. Т.В. Плетневой. – М.: Изд. центр «Академия», 2004.
7. Державна Фармакопея України / ДП "Науково-експертний фармакопейний центр". - 1-е вид. - Харків: "РІРЕГ", 2001. - 672 с..
8. Державна Фармакопея України / ДП "Науково-експертний фармакопейний центр". - 1-е вид. - Харків: "РІРЕГ", 2001. - Доповнення 1. - 2004. - 520с.
9. Державна Фармакопея України / ДП «Науково-експертний фармакопейний центр». — 1 -е вид. Доповнення 2. Харків: Державне підприємство «Науково- експертний фармакопейний центр», 2008. — 620 с.
10. Державна Фармакопея України / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». — 1-е вид. — Доповнення 3. — Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2009. - 280 с.
11. Державна Фармакопея України / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». — 1-е вид. — Доповнення 4. — Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2011. - 540 с.
12. Егоров Н.С. Основы учения об антибиотиках: Учебник. 6-е изд., перераб. и доп. / Н.С. Егоров. - М.: Изд-во МГУ; Наука, 2004. - 528 с.

13. Коренман И.М. Методы количественного химического анализа. – М.: Химия, 1989.
14. Крешков А.П., Ярославцев А.А. Курс аналитической химии. / Под ред. Крешкова А.П. – 5-е изд. испр. – М.: Химия, 1982.
15. Кулешова М.И. и др. Анализ лекарственных форм, изготавливаемых в аптеках. – М.: Медицина, 1989.
16. Кунце У., Шведт Г. Основы качественного и количественного анализа: Пер. с нем. – М.: Мир, 1997.
17. Лабораторные работы по фармацевтической химии / Под ред. Беликова В.Г. – М.: Высшая школа, 1989.
18. Ланчини Д., Паренти Ф. Антибиотики. Пер. с англ. — М.: Мир, 1985. — 272с.
19. Максютин Н.П. и др. Анализ фармацевтических препаратов и лекарственных форм. – К.: Здоров'я, 1976.
20. Максютин Н.П. и др. Методы анализа лекарств. – К.: Здоров'я, 1984.
21. Машковский М.Д. Лекарственные средства. 15-е изд., перераб., испр. и доп. – М.: ООО «Издательство Новая Волна», 2005.
22. Мелентьева Г.А. Фармацевтическая химия. – Изд. 2-е, перераб. и доп. – В 2-х томах. – М.: Медицина, 1976.
23. Мелентьева Г.А., Цуркан А.А., Гулимова Т.Е. Анализ фармакопейных препаратов по функциональным группам. – В 4-х частях. – Рязань, 1981.
24. Общие методы анализа лекарственных и парфюмерно-косметических средств и лекарственных препаратов: Учебн. пособ. / И.А. Мазур, Р.С. Синяк, А.А. Крапивной и др.; Под ред. И.А. Мазура. – Запорожье: Издательство ЗГМУ, 2003.
25. Основы аналитической химии. Практическое руководство: Учеб. пособие для вузов / В.И. Фадеева, Т.Н. Шеховцова, В.М. Иванов и др.; Под ред. Ю.А. Золотова. – М.: Высшая школа, 2001.
26. От субстанции к лекарству. / Под ред. В.П. Черных. – Харьков: Изд-во НФаУ; Золотые страницы, 2005.
27. Петренко В.В., Стрілець Л.М., Васюк С.О. та ін. Кількісний аналіз. Титриметричні методи аналізу: Навчальний посібник. – Запоріжжя: ЗДМУ, 2006.
28. Племенков В.В. Введение в химию природных соединений. – Казань, 2001.
29. Погодина Л.И. Анализ многокомпонентных лекарственных форм. – Минск: Высш. шк., 1985.

30. Пособие по химическому анализу лекарств. / Под ред. М.И. Кулешовой. – М.: Медицина, 1974.
31. Посохова К.А., Вікторов О.П. Антибіотики (властивості, застосування, взаємодія): Навчальний посібник. - Тернопіль : ТДМУ, 2005. - 296 с.
32. Руководство к лабораторным занятиям по фармацевтической химии / Под ред. П.Л. Сенова. – М.: Медицина, 1978.
33. Туркевич М.М. Фармацевтична хімія: Підручник. – Вид. 2-ге., перероб. і доп. – К.: Вища школа, 1973.
34. Фармацевтическая химия: Учеб. пособие / Под ред. А.П. Арзамасцева. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004.
35. Фармацевтический анализ лекарственных и парфюмерно-косметических средств. / Под ред. Шаповаловой В.А. – Харьков: ИМП «Рубикон», 1995.
36. Фармацевтична хімія: Підручник. – Вид. 2-ге, випр., доопр. / За заг. ред. П.О. Безуглого. – Вінниця: Нова книга, 2011.
37. Фармацевтичний аналіз: Навч. посібник. / За ред. П.О. Безуглого. – Харків: Вид. НФаУ; «Золоті сторінки», 2001.
38. Харитонов Ю.Я. Аналитическая химия (аналитика): Учеб. для вузов. – В 2 кн. – М.: Высшая школа, 2003.
39. Черных В.П., Зименковский Б.С., Гриценко И.С. Органическая химия: Учебник для студ. вузов. – 2-е изд., испр. и доп. – Харьков: Изд-во НФаУ; Оригинал, 2007.
40. Шаповалов В.А., Черных В.П., Коваленко С.Н. Физико-химические методы анализа лекарственных и парфюмерно-косметических средств: Учебн. пособ. для студентов вузов. – Харьков: Изд-во НФаУ; Оригинал, 2006.
41. Лекционный материал.

## 6. ЛАБОРАТОРНАЯ РАБОТА

**При выполнении лабораторной работы необходимо строго соблюдать правила безопасной работы в химической лаборатории.**

Каждый студент индивидуально проводит анализ качества одного из изучаемых лекарственных средств согласно требований ГФУ или МКК с использованием графологической структуры анализа. Результаты анализа оформляются в виде протокола по установленной форме. Студентом делается вывод о доброкачественности проанализированного лекарственного средства.

**УИРС:** Каждый студент на основе физических, физико-химических и химических свойств решает вопрос идентификации предложенного лекарственного средства как неизвестной задачи. Кроме того, студент проводит количе-

ственное определение данного лекарственного средства различными методами, давая им сравнительную характеристику. Результаты анализа оформляются в виде протокола по установленной форме. Студентом делается вывод о доброкачественности проанализированного лекарственного средства.

## **7. НАГЛЯДНЫЕ ПОСОБИЯ, ТЕХНИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА ОБУЧЕНИЯ И КОНТРОЛЯ:**

- 7.1. Табличный фонд по теме занятия.
- 7.2. Набор образцов лекарственных веществ и лекарственных форм.
- 7.3. Набор реактивов и титрованных растворов, необходимых для проведения испытаний согласно ГФУ и МКК.
- 7.4. Набор приборов для инструментального анализа лекарственных средств: рефрактометр, поляриметр, фотоэлектроколориметр, УФ-спектрофотометр, колонка для ионообменной хроматографии, хроматографическая камера и пластинки для тонкослойной хроматографии, потенциометр.
- 7.5. Набор химической посуды для проведения анализа: пробирки, колбы, пипетки, цилиндры, бюретки и др.
- 7.6. Вспомогательное оборудование и инвентарь для анализа: бюксы стеклянные, штативы, водяные бани, газовые горелки, разновес технический, разновес аналитический, весы ручные аптечные, весы аналитические, электроплитки, фарфоровые чашки.
- 7.7. Учебные пособия, Государственная фармакопея Украины.
- 7.8. Технические средства обучения и контроля:
  - карточки для выяснения исходного уровня знаний и умений;
  - контрольные вопросы и тесты.

## **ЗАНЯТИЕ № 3**

**1. ТЕМА:** Анализ качества лекарственных средств из группы антибиотиков гетероциклического строения. Антибиотики-линкозамиды и антибиотики пенициллинового ряда

**2. ЦЕЛЬ:** Овладеть методами анализа лекарственных средств из группы антибиотиков-линкозамидов и антибиотиков пенициллинового ряда, а также их полусинтетических аналогов

### **3. ЦЕЛЕВЫЕ ЗАДАЧИ:**

3.1. Изучить строение, номенклатуру, синонимы, физико-химические свойства, источники и методы получения лекарственных средств из группы антибиотиков-линкозамидов и антибиотиков пенициллинового ряда, а также их полусинтетических аналогов.

3.2. Изучить методы анализа рассматриваемой группы лекарственных средств согласно ГФУ и МКК.

3.3. Предложить и обосновать возможные методы идентификации и количественного определения, исходя из строения лекарственных средств изучаемой группы.

3.4. Изучить специфические примеси, а также методы испытаний на чистоту данной группы веществ.

3.5. Рассмотреть особенности проведения анализа лекарственных средств из группы антибиотиков-линкозамидов и антибиотиков пенициллинового ряда, а также их полусинтетических аналогов с использованием физических, физико-химических и химических методов.

3.6. Научиться проводить анализ качества рассматриваемой группы лекарственных средств с использованием физических, физико-химических и химических методов.

3.7. Трактовать и давать правильную оценку полученным результатам анализа, делать вывод о качестве анализируемых веществ.

3.8. Объяснять особенности хранения лекарственных средств из группы антибиотиков-линкозамидов и антибиотиков пенициллинового ряда, а также их полусинтетических аналогов, исходя из их физико-химических свойств.

3.9. Изучить и соблюдать правила безопасной работы в химической лаборатории.

### **4. ПЛАН И ОРГАНИЗАЦИОННАЯ СТРУКТУРА ЗАНЯТИЯ:**

4.1. Организационные вопросы – 3 минуты.



- 4.2. Постановка цели занятия и мотивация изучения темы занятия (вступительное слово преподавателя) – 7 минут.
- 4.3. Инструктаж по безопасным условиям проведения лабораторной работы – 5 минут.
- 4.4. Контроль и коррекция исходного уровня знаний-умений – 35 минут.
- 4.5. Организация самостоятельной работы студентов (целевые указания преподавателя, техника безопасности) – 5 минут.
- 4.6. Лабораторная работа и оформление протоколов – 110 минут.
- 4.7. Итоговый контроль: проверка результатов лабораторной работы и протоколов – 10 минут.
- 4.8. Заключительное слово преподавателя, указания к следующему занятию – 5 минут.

## **5. ЗАДАНИЕ ДЛЯ САМОПОДГОТОВКИ СТУДЕНТОВ:**

- 5.1. Повторить теоретический материал из курсов органической и аналитической химии по данной теме.
- 5.2. Изучить программный материал по теме занятия согласно вопросам, приведенным ниже:

### **Учебные вопросы для самоподготовки студентов**

1. Антибиотики гетероциклического ряда.  $\beta$ -Лактамные антибиотики. Общая характеристика. Классификация, их физико-химические свойства. Взаимосвязь «строение-действие» в ряду  $\beta$ -лактамов.
2. Пенициллины (пенамы). Общая характеристика. Фармакопейные препараты: бензилпенициллина натриевая (калиевая) соль. Феноксиметилпенициллин. Особенности строения, свойства, методы анализа: общие и частные.
3. Использование физико-химических свойств для идентификации и количественного определения пенициллинов (пенамов). Реакции превращения, доказывающие их строение.
4. Обосновать необходимость определения в препаратах пенициллина прозрачности, цветности, кислотности, потери в весе при высушивании, термостабильности, проходимости через иглу шприца малорастворимых в воде препаратов.
5. Условия проведения и химизм реакций, протекающих при количественном определении пенициллина йодометрическим методом. Обосновать необходимость постановки контрольного опыта, объяснить в чем его особенность. Другие методы количественного определения антибиотиков

этой группы. Способы количественной оценки содержания антибиотиков в препарате. Формулы расчета процентного содержания суммы пенициллинов и количества ЕД.

6. Препараты пенициллинов пролонгированного действия. Бициллины, бензилпенициллина новокаиновая соль и др. Их свойства, анализ и применение в медицине.
7. Полусинтетические пенициллины, получение на основе 6-аминопенициллановой кислоты. Ампициллин, амоксициллин, оксациллина натриевая соль, азлоциллина натриевая соль и другие. Необходимость создания данной группы антибиотиков. Методы анализа, характер действия (отличие от природных пенициллинов).
8. Антибиотики-линкозамиды. Общая характеристика, особенности строения, физико-химические свойства. Линкомицина гидрохлорид. Методы анализа. Применение, механизм действия и хранение.
9. Обоснуйте условия хранения изучаемых лекарственных средств исходя из их строения и химических свойств.
10. Основные лекарственные формы, созданные на основе изучаемых лекарственных веществ. Форма выпуска, дозировка. Применение.

### 5.3. Тестовые задания (примеры)

#

1) В контрольно-аналитическую лабораторию поступила на анализ лекарственная субстанция – бензилпенициллина натриевая соль. Укажите, каким образом, согласно ГФУ, провизор-аналитик идентифицирует данный препарат?

- измеряется оптическая плотность
- определяется инфракрасный спектр поглощения
- определяется рН раствора
- реакция с реактивом Фелинга
- определяется удельное вращение

#

2) Провизор-аналитик доказывает наличие в структуре антибиотиков пенамов  $\beta$ -лактамного цикла с помощью реакции образования:

- гидроксаматов металлов
- индофенола
- азометинового красителя
- таллейохина
- мурексида

#

3) Что лежит в основе химического строения пенициллинов:

- 6-АПК (6-аминопенициллановая кислота)
- 7-АПК (7-аминопенициллановая кислота)
- 8-АПК (8-аминопенициллановая кислота)
- 5-АПК (5-аминопенициллановая кислота)
- 4-АПК (4-аминопенициллановая кислота)

#

4) Чем обусловлено пролонгированное действие некоторых пенициллинов (бициллины, бензилпенициллина новокаиновая соль и др.)?

- созданием депо препаратов в мышечной ткани вследствие их плохой растворимости
- увеличением дозы вводимого антибиотика
- устойчивостью к действию пенициллиназы
- кислотоустойчивостью препаратов
- низкой растворимостью вещества

#

5) Укажите, какой из перечисленных лекарственных препаратов, за счет наличия в его структуре  $\beta$ -лактамного цикла, дает положительную реакцию с раствором гидроксиламина солянокислого в присутствии натрия гидроксида и последующим прибавлением раствора железа (III) хлорида:

- феноксиметилпенициллин
- мономицина сульфат
- стрептомицина сульфат
- тетрациклина гидрохлорид

#

6) Неустойчивость пенициллинов обусловлена, прежде всего, наличием в их структуре:

- $\beta$ -лактамного цикла
- карбамидной группы
- карбоксильной группы
- метильных групп
- тиазолидинового цикла

#

7) Провизор-аналитик аптеки проводит идентификацию оксациллина натриевой соли. В качестве реактивов он использует раствор гидроксиламина солянокислого в присутствии раствора натрия гидроксида и раствор меди нитрата. Какой структурный фрагмент молекулы препарата обнаруживается с помощью данных реагентов?

- $\beta$ -лактамный цикл

- тиазолидиновый цикл
- изоксазольный цикл
- фенильный радикал
- карбамидная группа

#

8) Укажите, какой из антибиотиков относится к производным пенама?

- азлоциллина натриевая соль
- левомецетина стеарат
- стрептомицина сульфат
- азитромицин
- синтомицин

#

9) По механизму антимикробного действия пенамы относятся к антибиотикам, которые нарушают:

- синтез клеточной стенки микробной клетки
- проницаемость цитоплазматической мембраны микробной клетки
- синтез РНК микробной клетки
- синтез белка на уровне рибосом микробной клетки
- синтез ДНК микробной клетки

#

10) Какое из ниже приведенных лекарственных средств относится к природным пенициллинам?

- ампициллина натриевая соль
- амоксициллина тригидрат
- карбенициллина динатриевая соль
- оксациллина натриевая соль
- феноксиметилпенициллин

#### 5.4. Ситуационные задания:

1) В соответствии с химическими свойствами объясните выбор метода йодометрического количественного определения суммы пенициллинов:

а) Рассмотрите химическую структуру и свойства лекарственных средств и объясните способность их взаимодействовать с раствором йода в щелочной среде;

б) Приведите реакции количественного йодометрического определения препаратов;

в) Приведите формулу расчета содержания лекарственных веществ в препаратах.

- 2) Приведите уравнения реакций количественного определения суммы пенициллинов в бензилпенициллина натриевой соли. Поясните особенность выполнения контрольного опыта. Пользуясь справочной литературой, найдите величину эквивалента стандартного образца натриевой соли бензилпенициллина на 1 мл 0,02 н (0,01 М) раствора йода, если температура реакционной среды соответственно 13<sup>0</sup>С, 18<sup>0</sup>С, 20<sup>0</sup>С, 25<sup>0</sup>С.
- 3) Объясните необходимость и особенности проведения контрольного опыта при определении суммы пенициллинов йодометрическим методом.

### 5.5. Задачи:

- 1) Рассчитайте удельное вращение бензилпенициллина калиевой соли, если угол вращения 2% раствора составляет +80<sup>0</sup> при толщине слоя 15 см.
- 2) Рассчитайте концентрацию оксациллина натриевой соли, если величина удельного вращения составляет +185<sup>0</sup>, толщина слоя 9 см, угол вращения +10<sup>0</sup>.
- 3) 0,1086 г феноксиметилпенициллина растворили в 4 мл 5% раствора натрия гидрокарбоната в мерной колбе вместимостью 500 мл и довели объем раствора до метки водой. Оптическая плотность полученного раствора составляет 0,740 при длине волны 286 нм и толщине слоя 10 мм. Рассчитайте удельный показатель поглощения феноксиметилпенициллина.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Аксенова Э.Н. и др. Руководство к лабораторным занятиям по фармацевтической химии / Под ред. А.П. Арзамасцева. – Медицина, 1987.
2. Антибактериальные лекарственные средства. Методы стандартизации препаратов.— М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2004.— 944 с.
3. Антибиотики-полипептиды: (Структура, функция и биосинтез) / Под ред. Н. С. Егорова. — Изд-во Моск. ун-та, 1987. — 264 с.
4. Анцупова Т.П., Ендонова Г.Б. Методы анализа биологически активных веществ: Конспект лекций. – Улан-Удэ: Изд-во ВСГТУ, 2007.
5. Беликов В.Г. Фармацевтическая химия: Учебное пособие. – 4-е изд., перераб. и доп. – М.: МЕДпресс-информ, 2007.
6. Глущенко Н.Н., Плетнева Т.В., Попков В.А. Фармацевтическая химия: Учебник / Под ред. Т.В. Плетневой. – М.: Изд. центр «Академия», 2004.
7. Державна Фармакопея України / ДП "Науково-експертний фармакопейний центр". - 1-е вид. - Харків: "ПРЕГ", 2001. - 672 с..

8. Державна Фармакопея України / ДП "Науково-експертний фармакопейний центр". - 1-е вид. - Харків: "РІРЕГ", 2001. - Доповнення 1. - 2004. - 520с.
9. Державна Фармакопея України / ДП «Науково-експертний фармакопейний центр». — 1 -е вид. Доповнення 2. Харків: Державне підприємство «Науково- експертний фармакопейний центр», 2008. — 620 с.
10. Державна Фармакопея України / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». — 1-е вид. — Доповнення 3. — Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2009. - 280 с.
11. Державна Фармакопея України / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». — 1-е вид. — Доповнення 4. — Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2011. - 540 с.
12. Егоров Н.С. Основы учения об антибиотиках: Учебник. 6-е изд., перераб. и доп. / Н.С. Егоров. - М.: Изд-во МГУ; Наука, 2004. - 528 с.
13. Коренман И.М. Методы количественного химического анализа. – М.: Химия, 1989.
14. Крешков А.П., Ярославцев А.А. Курс аналитической химии. / Под ред. Крешкова А.П. – 5-е изд. испр. – М.: Химия, 1982.
15. Кулешова М.И. и др. Анализ лекарственных форм, изготавливаемых в аптеках. – М.: Медицина, 1989.
16. Кунце У., Шведт Г. Основы качественного и количественного анализа: Пер. с нем. – М.: Мир, 1997.
17. Лабораторные работы по фармацевтической химии / Под ред. Беликова В.Г. – М.: Высшая школа, 1989.
18. Ланчини Д., Паренти Ф. Антибиотики. Пер. с англ. — М.: Мир, 1985. — 272с.
19. Максютин Н.П. и др. Анализ фармацевтических препаратов и лекарственных форм. – К.: Здоров'я, 1976.
20. Максютин Н.П. и др. Методы анализа лекарств. – К.: Здоров'я, 1984.
21. Машковский М.Д. Лекарственные средства. 15-е изд., перераб., испр. и доп. – М.: ООО «Издательство Новая Волна», 2005.
22. Мелентьева Г.А. Фармацевтическая химия. – Изд. 2-е, перераб. и доп. – В 2-х томах. – М.: Медицина, 1976.
23. Мелентьева Г.А., Цуркан А.А., Гулимова Т.Е. Анализ фармакопейных препаратов по функциональным группам. – В 4-х частях. – Рязань, 1981.

24. Общие методы анализа лекарственных и парфюмерно-косметических средств и лекарственных препаратов: Учебн. пособ. / И.А. Мазур, Р.С. Синяк, А.А. Крапивной и др.; Под ред. И.А. Мазура. – Запорожье: Издательство ЗГМУ, 2003.
25. Основы аналитической химии. Практическое руководство: Учеб. пособие для вузов / В.И. Фадеева, Т.Н. Шеховцова, В.М. Иванов и др.; Под ред. Ю.А. Золотова. – М.: Высшая школа, 2001.
26. От субстанции к лекарству. / Под ред. В.П. Черных. – Харьков: Изд-во НФаУ; Золотые страницы, 2005.
27. Петренко В.В., Стрілець Л.М., Васюк С.О. та ін. Кількісний аналіз. Титриметричні методи аналізу: Навчальний посібник. – Запоріжжя: ЗДМУ, 2006.
28. Племенков В.В. Введение в химию природных соединений. – Казань, 2001.
29. Погодина Л.И. Анализ многокомпонентных лекарственных форм. – Минск: Высш. шк., 1985.
30. Пособие по химическому анализу лекарств. / Под ред. М.И. Кулешовой. – М.: Медицина, 1974.
31. Посохова К.А., Вікторов О.П. Антибіотики (властивості, застосування, взаємодія): Навчальний посібник. - Тернопіль : ТДМУ, 2005. - 296 с.
32. Руководство к лабораторным занятиям по фармацевтической химии / Под ред. П.Л. Сенова. – М.: Медицина, 1978.
33. Туркевич М.М. Фармацевтична хімія: Підручник. – Вид. 2-ге., перероб. і доп. – К.: Вища школа, 1973.
34. Фармацевтическая химия: Учеб. пособие / Под ред. А.П. Арзамасцева. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004.
35. Фармацевтический анализ лекарственных и парфюмерно-косметических средств. / Под ред. Шаповаловой В.А. – Харьков: ИМП «Рубикон», 1995.
36. Фармацевтична хімія: Підручник. – Вид. 2-ге, випр., доопр. / За заг. ред. П.О. Безуглого. – Вінниця: Нова книга, 2011.
37. Фармацевтичний аналіз: Навч. посібник. / За ред. П.О. Безуглого. – Харків: Вид. НФаУ; «Золоті сторінки», 2001.
38. Харитонов Ю.Я. Аналитическая химия (аналитика): Учеб. для вузов. – В 2 кн. – М.: Высшая школа, 2003.
39. Черных В.П., Зименковский Б.С., Гриценко И.С. Органическая химия: Учебник для студ. вузов. – 2-е изд., испр. и доп. – Харьков: Изд-во НФаУ; Оригинал, 2007.

40. Шаповалов В.А., Черных В.П., Коваленко С.Н. Физико-химические методы анализа лекарственных и парфюмерно-косметических средств: Учебн. пособ. для студентов вузов. – Харьков: Изд-во НФаУ; Оригинал, 2006.
41. Лекционный материал.

## 6. ЛАБОРАТОРНАЯ РАБОТА

**При выполнении лабораторной работы необходимо строго соблюдать правила безопасной работы в химической лаборатории.**

Каждый студент индивидуально проводит анализ качества одного из изучаемых лекарственных средств согласно требований ГФУ или МКК с использованием графологической структуры анализа. Результаты анализа оформляются в виде протокола по установленной форме. Студентом делается вывод о доброкачественности проанализированного лекарственного средства.

**УИРС:** Каждый студент на основе физических, физико-химических и химических свойств решает вопрос идентификации предложенного лекарственного средства как неизвестной задачи. Кроме того, студент проводит количественное определение данного лекарственного средства различными методами, давая им сравнительную характеристику. Результаты анализа оформляются в виде протокола по установленной форме. Студентом делается вывод о доброкачественности проанализированного лекарственного средства.

## 7. НАГЛЯДНЫЕ ПОСОБИЯ, ТЕХНИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА ОБУЧЕНИЯ И КОНТРОЛЯ:

- 7.1. Табличный фонд по теме занятия.
- 7.2. Набор образцов лекарственных веществ и лекарственных форм.
- 7.3. Набор реактивов и титрованных растворов, необходимых для проведения испытаний согласно ГФУ и МКК.
- 7.4. Набор приборов для инструментального анализа лекарственных средств: рефрактометр, поляриметр, фотоэлектроколориметр, УФ-спектрофотометр, колонка для ионообменной хроматографии, хроматографическая камера и пластинки для тонкослойной хроматографии, потенциометр.
- 7.5. Набор химической посуды для проведения анализа: пробирки, колбы, пипетки, цилиндры, бюретки и др.
- 7.6. Вспомогательное оборудование и инвентарь для анализа: бюксы стеклянные, штативы, водяные бани, газовые горелки, разновес технический, разновес аналитический, весы ручные аптечные, весы аналитические, электроплитки, фарфоровые чашки.



7.7. Учебные пособия, Государственная фармакопея Украины.

7.8. Технические средства обучения и контроля:

- карточки для выяснения исходного уровня знаний и умений;
- контрольные вопросы и тесты.

## **ЗАНЯТИЕ № 4**

**1. ТЕМА:** Анализ качества лекарственных средств из группы антибиотиков гетероциклического строения. Антибиотики цефалоспоринового ряда

**2. ЦЕЛЬ:** Овладеть методами анализа лекарственных средств из группы антибиотиков цефалоспоринового ряда, а также их полусинтетических аналогов

### **3. ЦЕЛЕВЫЕ ЗАДАЧИ:**

3.1. Изучить строение, номенклатуру, синонимы, физико-химические свойства, источники и методы получения лекарственных средств из группы антибиотиков цефалоспоринового ряда, а также их полусинтетических аналогов.

3.2. Изучить методы анализа рассматриваемой группы лекарственных средств согласно ГФУ и МКК.

3.3. Предложить и обосновать возможные методы идентификации и количественного определения, исходя из строения лекарственных средств изучаемой группы.

3.4. Изучить специфические примеси, а также методы испытаний на чистоту данной группы веществ.

3.5. Рассмотреть особенности проведения анализа лекарственных средств из группы антибиотиков цефалоспоринового ряда, а также их полусинтетических аналогов с использованием физических, физико-химических и химических методов.

3.6. Научиться проводить анализ качества рассматриваемой группы лекарственных средств с использованием физических, физико-химических и химических методов.

3.7. Трактовать и давать правильную оценку полученным результатам анализа, делать вывод о качестве анализируемых веществ.

3.8. Объяснять особенности хранения лекарственных средств из группы антибиотиков цефалоспоринового ряда, а также их полусинтетических аналогов, исходя из их физико-химических свойств.

3.9. Изучить и соблюдать правила безопасной работы в химической лаборатории.

#### **4. ПЛАН И ОРГАНИЗАЦИОННАЯ СТРУКТУРА ЗАНЯТИЯ:**

- 4.1. Организационные вопросы – 3 минуты.
- 4.2. Постановка цели занятия и мотивация изучения темы занятия (вступительное слово преподавателя) – 7 минут.
- 4.3. Инструктаж по безопасным условиям проведения лабораторной работы – 5 минут.
- 4.4. Контроль и коррекция исходного уровня знаний-умений – 35 минут.
- 4.5. Организация самостоятельной работы студентов (целевые указания преподавателя, техника безопасности) – 5 минут.
- 4.6. Лабораторная работа и оформление протоколов – 110 минут.
- 4.7. Итоговый контроль: проверка результатов лабораторной работы и протоколов – 10 минут.
- 4.8. Заключительное слово преподавателя, указания к следующему занятию – 5 минут.

#### **5. ЗАДАНИЕ ДЛЯ САМОПОДГОТОВКИ СТУДЕНТОВ:**

- 5.1. Повторить теоретический материал из курсов органической и аналитической химии по данной теме.
- 5.2. Изучить программный материал по теме занятия согласно вопросам, приведенным ниже:

##### **Учебные вопросы для самоподготовки студентов**

1. Антибиотики гетероциклического ряда.  $\beta$ -Лактамные антибиотики. Общая характеристика. Классификация, их физико-химические свойства. Взаимосвязь «строение-действие» в ряду  $\beta$ -лактамовых антибиотиков
2. Цефемы (цефалоспорины). Общая характеристика, химическая структура, сравнительная устойчивость к химическим реагентам и ферментам. Модификация «структуры-лидера» цефалоспорины С, частичный и направленный синтез на основе 7-АЦК и 7-АДЦК.
3. Антибиотики цефемы – производные 7-аминоцефалоспороновой кислоты (7-АЦК): цефотаксима и цефокситина натриевые соли, цефалотин и другие. Свойства, анализ, стабильность и хранение.
4. Антибиотики цефемы – производные 7-аминодезацетоксицефалоспороновой кислоты (7-АДЦК): цефазолин, цефалек-

син, цефтриаксона натриевая соль и другие. Свойства, анализ, стабильность и хранение.

5. Обоснуйте условия хранения изучаемых лекарственных средств исходя из их строения и химических свойств.
6. Основные лекарственные формы, созданные на основе изучаемых лекарственных веществ. Форма выпуска, дозировка. Применение.

### 5.3. Тестовые задания (примеры)

#

- 1) Что лежит в основе химического строения цефалоспоринов:
    - 7-АЦК (7-аминоцефалоспоровая кислота)
    - 8-АЦК (8-аминоцефалоспоровая кислота)
    - 6-АЦК (6-аминоцефалоспоровая кислота)
    - 5-АЦК (5-аминоцефалоспоровая кислота)
    - 4-АЦК (4-аминоцефалоспоровая кислота)
- #
- 2) Укажите какой из перечисленных антибиотиков является производным 7-аминоцефалоспоровой кислоты (7-АЦК)?
    - цефалексин
    - метациклина гидрохлорид
    - гризеофульвин
    - ампициллина тригидрат
    - стрептомицина сульфат
- #
- 3) В химико-аналитической лаборатории аналитик проводит анализ антибиотика цефалотина. По химическому строению можно отнести это вещество к антибиотикам:
    - ароматического ряда
    - алициклического ряда
    - алифатического ряда
    - антибиотикам-полипептидам
    - гетероциклического ряда
- #
- 4) Химик проводит идентификацию цефалоспоринов с формальдегидом в присутствии кислоты сульфатной. Какое окрашивание дает цефтриаксона натриевая соль?
    - зеленовато-желтое
    - синее
    - светло-желтое

- ярко-желтое
- черное

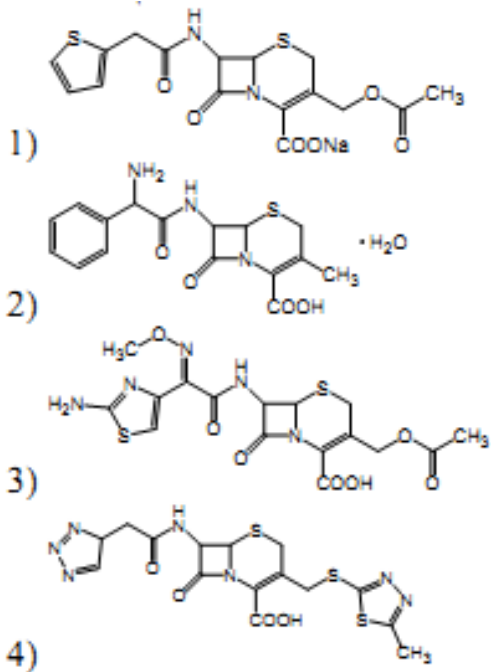
#

5) Цефалексин дает положительную нингидриновую пробу, так как содержит в молекуле остаток:

- феноксиуксусной кислоты
- фениламиноуксусной кислоты
- фенилуксусной кислоты
- диметоксифенилуксусной кислоты

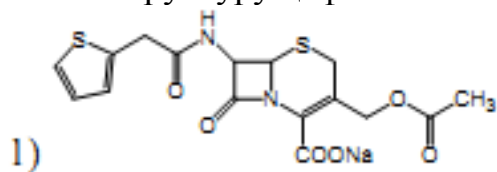
#

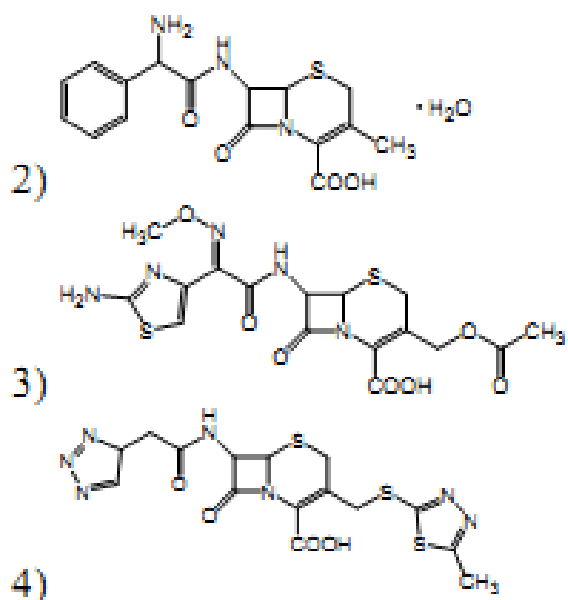
6) Укажите структуру цефотаксима:



#

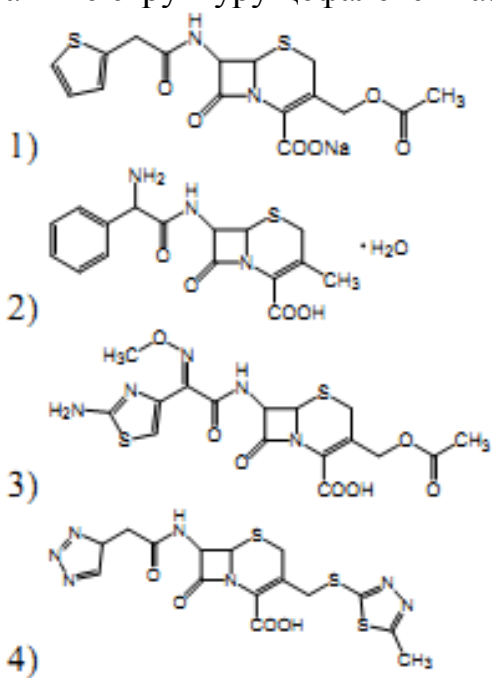
7) Укажите структуру цефалотина:





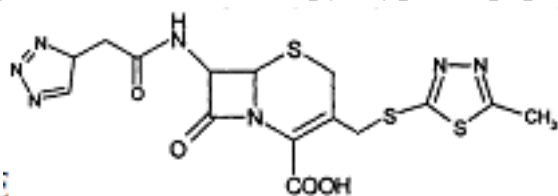
#

8) Укажите структуру цефалексима:



#

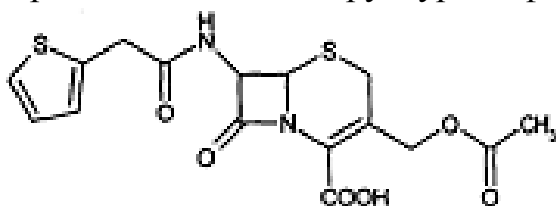
9) Приведенная ниже структурная формула отражает строение:



- цефазолина
- цефалексина
- пиперациллина
- тетрациклина
- цефадроксила

#

10) Приведенная ниже структурная формула отражает строение:



- цефалотина
- цефалоспорина
- сульбактама
- оксациллина
- цефуроксима

#

#### 5.4. Ситуационные задания:

- 1) Рассмотрите восстановительные свойства цефалексина и дайте обоснование взаимодействию его с реактивом Фелинга. Укажите наблюдаемый результат и напишите схемы реакций;
- 2) Какие структурные особенности цефалоспоринов обуславливают их лабильность по отношению к кислотам и щелочам? Как эти особенности используются для идентификации антибиотиков цефалоспоринового ряда?

#### 5.5. Задачи:

- 1) Рассчитайте удельное вращение и оцените качество цефалотина натриевой соли, если средний угол вращения 5% водного раствора препарата равен  $+6,54^{\circ}$ . Длина кюветы 10 см. Удельное вращение должно быть от  $+124$  до  $+134$ .

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Аксенова Э.Н. и др. Руководство к лабораторным занятиям по фармацевтической химии / Под ред. А.П. Арзамасцева. – Медицина, 1987.
2. Антибактериальные лекарственные средства. Методы стандартизации препаратов. — М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2004.— 944 с.
3. Антибиотики-полипептиды: (Структура, функция и биосинтез) / Под ред. Н. С. Егорова. — Изд-во Моск. ун-та, 1987. — 264 с.
4. Анцупова Т.П., Ендонова Г.Б. Методы анализа биологически активных веществ: Конспект лекций. – Улан-Удэ: Изд-во ВСГТУ, 2007.
5. Беликов В.Г. Фармацевтическая химия: Учебное пособие. – 4-е изд., перераб. и доп. – М.: МЕДпресс-информ, 2007.

6. Глущенко Н.Н., Плетнева Т.В., Попков В.А. Фармацевтическая химия: Учебник / Под ред. Т.В. Плетневой. – М.: Изд. центр «Академия», 2004.
7. Державна Фармакопея України / ДП "Науково-експертний фармакопейний центр". - 1-е вид. - Харків: "РІРЕГ", 2001. - 672 с..
8. Державна Фармакопея України / ДП "Науково-експертний фармакопейний центр". - 1-е вид. - Харків: "РІРЕГ", 2001. - Доповнення 1. - 2004. - 520с.
9. Державна Фармакопея України / ДП «Науково-експертний фармакопейний центр». — 1 -е вид. Доповнення 2. Харків: Державне підприємство «Науково- експертний фармакопейний центр», 2008. — 620 с.
10. Державна Фармакопея України / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». — 1-е вид. — Доповнення 3. — Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2009. - 280 с.
11. Державна Фармакопея України / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». — 1-е вид. — Доповнення 4. — Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2011. - 540 с.
12. Егоров Н.С. Основы учения об антибиотиках: Учебник. 6-е изд., перераб. и доп. / Н.С. Егоров. - М.: Изд-во МГУ; Наука, 2004. - 528 с.
13. Коренман И.М. Методы количественного химического анализа. – М.: Химия, 1989.
14. Крешков А.П., Ярославцев А.А. Курс аналитической химии. / Под ред. Крешкова А.П. – 5-е изд. испр. – М.: Химия, 1982.
15. Кулешова М.И. и др. Анализ лекарственных форм, изготовляемых в аптеках. – М.: Медицина, 1989.
16. Кунце У., Шведт Г. Основы качественного и количественного анализа: Пер. с нем. – М.: Мир, 1997.
17. Лабораторные работы по фармацевтической химии / Под ред. Беликова В.Г. – М.: Высшая школа, 1989.
18. Ланчини Д., Паренти Ф. Антибиотики. Пер. с англ. — М.: Мир, 1985. — 272с.
19. Максютин Н.П. и др. Анализ фармацевтических препаратов и лекарственных форм. – К.: Здоров'я, 1976.
20. Максютин Н.П. и др. Методы анализа лекарств. – К.: Здоров'я, 1984.
21. Машковский М.Д. Лекарственные средства. 15-е изд., перераб., испр. и доп. – М.: ООО «Издательство Новая Волна», 2005.

22. Мелентьева Г.А. Фармацевтическая химия. – Изд. 2-е, перераб. и доп. – В 2-х томах. – М.: Медицина, 1976.
23. Мелентьева Г.А., Цуркан А.А., Гулимова Т.Е. Анализ фармакопейных препаратов по функциональным группам. – В 4-х частях. – Рязань, 1981.
24. Общие методы анализа лекарственных и парфюмерно-косметических средств и лекарственных препаратов: Учебн. пособ. / И.А. Мазур, Р.С. Синяк, А.А. Крапивной и др.; Под ред. И.А. Мазура. – Запорожье: Издательство ЗГМУ, 2003.
25. Основы аналитической химии. Практическое руководство: Учеб. пособие для вузов / В.И. Фадеева, Т.Н. Шеховцова, В.М. Иванов и др.; Под ред. Ю.А. Золотова. – М.: Высшая школа, 2001.
26. От субстанции к лекарству. / Под ред. В.П. Черных. – Харьков: Изд-во НФаУ; Золотые страницы, 2005.
27. Петренко В.В., Стрілець Л.М., Васюк С.О. та ін. Кількісний аналіз. Титриметричні методи аналізу: Навчальний посібник. – Запоріжжя: ЗДМУ, 2006.
28. Племенков В.В. Введение в химию природных соединений. – Казань, 2001.
29. Погодина Л.И. Анализ многокомпонентных лекарственных форм. – Минск: Высш. шк., 1985.
30. Пособие по химическому анализу лекарств. / Под ред. М.И. Кулешовой. – М.: Медицина, 1974.
31. Посохова К.А., Вікторів О.П. Антибіотики (властивості, застосування, взаємодія): Навчальний посібник. - Тернопіль : ТДМУ, 2005. - 296 с.
32. Руководство к лабораторным занятиям по фармацевтической химии / Под ред. П.Л. Сенова. – М.: Медицина, 1978.
33. Туркевич М.М. Фармацевтична хімія: Підручник. – Вид. 2-ге., перероб. і доп. – К.: Вища школа, 1973.
34. Фармацевтическая химия: Учеб. пособие / Под ред. А.П. Арзамасцева. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004.
35. Фармацевтический анализ лекарственных и парфюмерно-косметических средств. / Под ред. Шаповаловой В.А. – Харьков: ИМП «Рубикон», 1995.
36. Фармацевтична хімія: Підручник. – Вид. 2-ге, випр., доопр. / За заг. ред. П.О. Безуглого. – Вінниця: Нова книга, 2011.
37. Фармацевтичний аналіз: Навч. посібник. / За ред. П.О. Безуглого. – Харків: Вид. НФаУ; «Золоті сторінки», 2001.
38. Харитонов Ю.Я. Аналитическая химия (аналитика): Учеб. для вузов. – В 2 кн. – М.: Высшая школа, 2003.



39. Черных В.П., Зименковский Б.С., Гриценко И.С. Органическая химия: Учебник для студ. вузов. – 2-е изд., испр. и доп. – Харьков: Изд-во НФаУ; Оригинал, 2007.
40. Шаповалов В.А., Черных В.П., Коваленко С.Н. Физико-химические методы анализа лекарственных и парфюмерно-косметических средств: Учебн. пособ. для студентов вузов. – Харьков: Изд-во НФаУ; Оригинал, 2006.
41. Лекционный материал.

## 6. ЛАБОРАТОРНАЯ РАБОТА

**При выполнении лабораторной работы необходимо строго соблюдать правила безопасной работы в химической лаборатории.**

Каждый студент индивидуально проводит анализ качества одного из изучаемых лекарственных средств согласно требований ГФУ или МКК с использованием графологической структуры анализа. Результаты анализа оформляются в виде протокола по установленной форме. Студентом делается вывод о доброкачественности проанализированного лекарственного средства.

**УИРС:** Каждый студент на основе физических, физико-химических и химических свойств решает вопрос идентификации предложенного лекарственного средства как неизвестной задачи. Кроме того, студент проводит количественное определение данного лекарственного средства различными методами, давая им сравнительную характеристику. Результаты анализа оформляются в виде протокола по установленной форме. Студентом делается вывод о доброкачественности проанализированного лекарственного средства.

## 7. НАГЛЯДНЫЕ ПОСОБИЯ, ТЕХНИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА ОБУЧЕНИЯ И КОНТРОЛЯ:

- 7.1. Табличный фонд по теме занятия.
- 7.2. Набор образцов лекарственных веществ и лекарственных форм.
- 7.3. Набор реактивов и титрованных растворов, необходимых для проведения испытаний согласно ГФУ и МКК.
- 7.4. Набор приборов для инструментального анализа лекарственных средств: рефрактометр, поляриметр, фотоэлектроколориметр, УФ-спектрофотометр, колонка для ионообменной хроматографии, хроматографическая камера и пластинки для тонкослойной хроматографии, потенциометр.
- 7.5. Набор химической посуды для проведения анализа: пробирки, колбы, пипетки, цилиндры, бюретки и др.

- 7.6. Вспомогательное оборудование и инвентарь для анализа: бюксы стеклянные, штативы, водяные бани, газовые горелки, разновес технический, разновес аналитический, весы ручные аптечные, весы аналитические, электроплитки, фарфоровые чашки.
- 7.7. Учебные пособия, Государственная фармакопея Украины.
- 7.8. Технические средства обучения и контроля:
- карточки для выяснения исходного уровня знаний и умений;
  - контрольные вопросы и тесты.

## **ЗАНЯТИЕ № 5**

**1. ТЕМА:** Анализ качества лекарственных средств из группы антибиотиков-гликозидов, антибиотиков-аминогликозидов

**2. ЦЕЛЬ:** Овладеть методами анализа лекарственных средств из группы антибиотиков-гликозидов, антибиотиков-аминогликозидов, а также их полусинтетических аналогов

### **3. ЦЕЛЕВЫЕ ЗАДАЧИ:**

3.1. Изучить строение, номенклатуру, синонимы, физико-химические свойства, источники и методы получения лекарственных средств из группы антибиотиков-гликозидов, антибиотиков-аминогликозидов, а также их полусинтетических аналогов.

3.2. Изучить методы анализа рассматриваемой группы лекарственных средств согласно ГФУ и МКК.

3.3. Предложить и обосновать возможные методы идентификации и количественного определения, исходя из строения лекарственных средств изучаемой группы.

3.4. Изучить специфические примеси, а также методы испытаний на чистоту данной группы веществ.

3.5. Рассмотреть особенности проведения анализа лекарственных средств из группы антибиотиков-гликозидов, антибиотиков-аминогликозидов, а также их полусинтетических аналогов с использованием физических, физико-химических и химических методов.

3.6. Научиться проводить анализ качества рассматриваемой группы лекарственных средств с использованием физических, физико-химических и химических методов.

3.7. Трактовать и давать правильную оценку полученным результатам анализа, делать вывод о качестве анализируемых веществ.

3.8. Объяснять особенности хранения лекарственных средств из группы антибиотиков-гликозидов, антибиотиков-аминогликозидов, а также их полусинтетических аналогов, исходя из их физико-химических свойств.

3.9. Изучить и соблюдать правила безопасной работы в химической лаборатории.

#### **4. ПЛАН И ОРГАНИЗАЦИОННАЯ СТРУКТУРА ЗАНЯТИЯ:**

- 4.1. Организационные вопросы – 3 минуты.
- 4.2. Постановка цели занятия и мотивация изучения темы занятия (вступительное слово преподавателя) – 7 минут.
- 4.3. Инструктаж по безопасным условиям проведения лабораторной работы – 5 минут.
- 4.4. Контроль и коррекция исходного уровня знаний-умений – 35 минут.
- 4.5. Организация самостоятельной работы студентов (целевые указания преподавателя, техника безопасности) – 5 минут.
- 4.6. Лабораторная работа и оформление протоколов – 110 минут.
- 4.7. Итоговый контроль: проверка результатов лабораторной работы и протоколов – 10 минут.
- 4.8. Заключительное слово преподавателя, указания к следующему занятию – 5 минут.

#### **5. ЗАДАНИЕ ДЛЯ САМОПОДГОТОВКИ СТУДЕНТОВ:**

- 5.1. Повторить теоретический материал из курсов органической и аналитической химии по данной теме.
- 5.2. Изучить программный материал по теме занятия согласно вопросам, приведенным ниже:

##### **Учебные вопросы для самоподготовки студентов**

1. Антибиотики-аминогликозиды. Общая характеристика, особенности строения, физико-химические свойства. Стрептомицина сульфат. Методы анализа. Применение, механизм действия и хранение.
2. Комбинированные препараты стрептомицина: стрептосалицид, стрептомицин-хлоркальциевый комплекс, пасомицин. Свойства, особенности анализа. Необходимость создания и особенности применения в медицинской практике.

3. Антибиотики-аминогликозиды: неомицина сульфат, мономицина сульфат, гентамицина сульфат и др. Их свойства, анализ и применение.
4. Канамицина сульфат, общие требования к качеству и методы анализа. Полусинтетические производные полученные на основе канамицина: амикацина сульфат (преимущества перед природными аналогами). Применение и форма выпуска, противопоказания.
5. Взаимосвязь «строение-действие» в ряду антибиотиков-аминогликозидов. Форма выпуска. Условия хранения.
6. Обоснуйте условия хранения изучаемых лекарственных средств исходя из их строения и химических свойств.
7. Основные лекарственные формы, созданные на основе изучаемых лекарственных веществ. Форма выпуска, дозировка.

### 5.3. Тестовые задания (примеры)

#

- 1) Какая из приведенных ниже реакций является наиболее специфичной для стрептомицина сульфата?
  - образование меди гидроксамата
  - реакция с реактивом Фелинга
  - реакция с солями диазония
  - образование железа(III) мальтата
  - образование озазонов

#

- 2) В структуре антибиотика стрептомицина сульфата имеется агликон который содержит гуанидиновые остатки. Провизору-аналитику с целью идентификации отмеченных функциональных групп необходимо провести реакцию:
  - с раствором натрия гидроксида, бромной воды и  $\alpha$ -нафтола (реакция Сакагучи)
  - с раствором железа (III) хлорида
  - с реактивом Фелинга
  - с концентрированной серной кислотой и ванилином
  - с реактивом Марки

#

- 3) В химико-аналитической лаборатории аналитик проводит анализ лекарственных веществ антибиотиков-гликозидов. Какое из нижеприведенных соединений относится к этому типу?
  - стрептомицина сульфат
  - тетрациклина гидрохлорид
  - феноксиметилпенициллин

- левомицетин
- цефуроксим

#

4) На фармацевтическом предприятии провизор-аналитик проводит анализ стрептомицина сульфата. С помощью какого количественного метода можно определить это вещество?

- нитритометрия
- ацидиметрия
- комплексонометрия
- фотоколориметрия
- броматометрия

#

5) На фармацевтическом предприятии провизор-аналитик проводит анализ антибиотиков-аминогликозидов. Какое окрашивание образуется при взаимодействии канамицина моносульфата с нингидрином?

- фиолетовое
- черное
- белое
- желтое
- зеленое

#

6) В лаборатории проводят количественное определение стрептомицина сульфата методом, который основывается на мальтозной пробе. Что это за метод?

- потенциометрия
- спектрофотометрия
- полярография
- фотоколориметрия
- флюориметрия

#

7) Аммиак образуется при щелочном гидролизе:

- стрептомицина сульфата
- канамицина сульфата
- оксациллина натриевой соли
- феноксиметилпенициллина
- бензилпенициллина калиевой соли

#

8) Реакцию с орцином даст:

- стрептомицина сульфат

- цефалексин
- феноксиметилпенициллин
- цефалотина натриевая соль
- бензилпенициллина калиевая соль

#

9) Наличие альдегидной группы в сахарной части стрептомицина сульфата подтверждают реакцией:

- с пикриновой кислотой
- с раствором хлорида бария
- с  $\alpha$ -нафтолом и гипобромидом натрия
- с реактивом Фелинга
- с раствором формальдегида

#

10) Гравиметрическое определение сульфатов в гентамицина сульфате основана на реакции осаждения сульфатов солями:

- аммония
- бария
- натрия
- калия
- лития

#### 5.4. Ситуационные задания:

- 1) Наличие альдегидной группы в сахарной части стрептомицина сульфата подтверждают реакцией с реактивом Фелинга. Напишите химизм выбранной реакции, укажите условия проведения и аналитический эффект.
- 2) Какие структурные особенности стрептомицина сульфата используются для его количественного определения фотоэлектроколориметрическим методом? Приведите соответствующие уравнения реакций, формулу расчета количественного содержания.
- 3) Охарактеризуйте лекарственные формы стрептомицина, их фармакологическое действие, преимущества и недостатки перед стрептомицина сульфатом.

#### 5.5. Задачи:

1. Рассчитайте удельное вращение и оцените качество канамицина моносульфата, если средний угол вращения 5% водного раствора препарата равен

+6,31<sup>0</sup>. Длина кюветы 10 см. Удельное вращение должно быть от +112 до +123.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Аксенова Э.Н. и др. Руководство к лабораторным занятиям по фармацевтической химии / Под ред. А.П. Арзамасцева. – Медицина, 1987.
2. Антибактериальные лекарственные средства. Методы стандартизации препаратов. — М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2004.— 944 с.
3. Антибиотики-полипептиды: (Структура, функция и биосинтез) / Под ред. Н. С. Егорова. — Изд-во Моск. ун-та, 1987. — 264 с.
4. Анцупова Т.П., Ендонова Г.Б. Методы анализа биологически активных веществ: Конспект лекций. – Улан-Удэ: Изд-во ВСГТУ, 2007.
5. Беликов В.Г. Фармацевтическая химия: Учебное пособие. – 4-е изд., перераб. и доп. – М.: МЕДпресс-информ, 2007.
6. Глущенко Н.Н., Плетнева Т.В., Попков В.А. Фармацевтическая химия: Учебник / Под ред. Т.В. Плетневой. – М.: Изд. центр «Академия», 2004.
7. Державна Фармакопея України / ДП "Науково-експертний фармакопейний центр". - 1-е вид. - Харків: "РІРЕГ", 2001. - 672 с..
8. Державна Фармакопея України / ДП "Науково-експертний фармакопейний центр". - 1-е вид. - Харків: "РІРЕГ", 2001. - Доповнення 1. - 2004. - 520с.
9. Державна Фармакопея України / ДП «Науково-експертний фармакопейний центр». — 1 -е вид. Доповнення 2. Харків: Державне підприємство «Науково- експертний фармакопейний центр», 2008. — 620 с.
10. Державна Фармакопея України / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». — 1-е вид. — Доповнення 3. — Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2009. - 280 с.
11. Державна Фармакопея України / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». — 1-е вид. — Доповнення 4. — Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2011. - 540 с.
12. Егоров Н.С. Основы учения об антибиотиках: Учебник. 6-е изд., перераб. и доп. / Н.С. Егоров. - М.: Изд-во МГУ; Наука, 2004. - 528 с.
13. Коренман И.М. Методы количественного химического анализа. – М.: Химия, 1989.
14. Крешков А.П., Ярославцев А.А. Курс аналитической химии. / Под ред. Крешкова А.П. – 5-е изд. испр. – М.: Химия, 1982.

15. Кулешова М.И. и др. Анализ лекарственных форм, изготавливаемых в аптеках. – М.: Медицина, 1989.
16. Кунце У., Шведт Г. Основы качественного и количественного анализа: Пер. с нем. – М.: Мир, 1997.
17. Лабораторные работы по фармацевтической химии / Под ред. Беликова В.Г. – М.: Высшая школа, 1989.
18. Ланчини Д., Паренти Ф. Антибиотики. Пер. с англ. — М.: Мир, 1985. — 272с.
19. Максютин Н.П. и др. Анализ фармацевтических препаратов и лекарственных форм. – К.: Здоров'я, 1976.
20. Максютин Н.П. и др. Методы анализа лекарств. – К.: Здоров'я, 1984.
21. Машковский М.Д. Лекарственные средства. 15-е изд., перераб., испр. и доп. – М.: ООО «Издательство Новая Волна», 2005.
22. Мелентьева Г.А. Фармацевтическая химия. – Изд. 2-е, перераб. и доп. – В 2-х томах. – М.: Медицина, 1976.
23. Мелентьева Г.А., Цуркан А.А., Гулимова Т.Е. Анализ фармакопейных препаратов по функциональным группам. – В 4-х частях. – Рязань, 1981.
24. Общие методы анализа лекарственных и парфюмерно-косметических средств и лекарственных препаратов: Учебн. пособ. / И.А. Мазур, Р.С. Синяк, А.А. Крапивной и др.; Под ред. И.А. Мазура. – Запорожье: Издательство ЗГМУ, 2003.
25. Основы аналитической химии. Практическое руководство: Учеб. пособие для вузов / В.И. Фадеева, Т.Н. Шеховцова, В.М. Иванов и др.; Под ред. Ю.А. Золотова. – М.: Высшая школа, 2001.
26. От субстанции к лекарству. / Под ред. В.П. Черных. – Харьков: Изд-во НФаУ; Золотые страницы, 2005.
27. Петренко В.В., Стрілець Л.М., Васюк С.О. та ін. Кількісний аналіз. Титриметричні методи аналізу: Навчальний посібник. – Запоріжжя: ЗДМУ, 2006.
28. Племенков В.В. Введение в химию природных соединений. – Казань, 2001.
29. Погодина Л.И. Анализ многокомпонентных лекарственных форм. – Минск: Высш. шк., 1985.
30. Пособие по химическому анализу лекарств. / Под ред. М.И. Кулешовой. – М.: Медицина, 1974.
31. Посохова К.А., Вікторов О.П. Антибіотики (властивості, застосування, взаємодія): Навчальний посібник. - Тернопіль : ТДМУ, 2005. - 296 с.



32. Руководство к лабораторным занятиям по фармацевтической химии / Под ред. П.Л. Сенова. – М.: Медицина, 1978.
33. Туркевич М.М. Фармацевтична хімія: Підручник. – Вид. 2-ге., перероб. і доп. – К.: Вища школа, 1973.
34. Фармацевтическая химия: Учеб. пособие / Под ред. А.П. Арзамасцева. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004.
35. Фармацевтический анализ лекарственных и парфюмерно-косметических средств. / Под ред. Шаповаловой В.А. – Харьков: ИМП «Рубикон», 1995.
36. Фармацевтична хімія: Підручник. – Вид. 2-ге, випр., доопр. / За заг. ред. П.О. Безуглого. – Вінниця: Нова книга, 2011.
37. Фармацевтичний аналіз: Навч. посібник. / За ред. П.О. Безуглого. – Харків: Вид. НФаУ; «Золоті сторінки», 2001.
38. Харитонов Ю.Я. Аналитическая химия (аналитика): Учеб. для вузов. – В 2 кн. – М.: Высшая школа, 2003.
39. Черных В.П., Зименковский Б.С., Гриценко И.С. Органическая химия: Учебник для студ. вузов. – 2-е изд., испр. и доп. – Харьков: Изд-во НФаУ; Оригинал, 2007.
40. Шаповалов В.А., Черных В.П., Коваленко С.Н. Физико-химические методы анализа лекарственных и парфюмерно-косметических средств: Учебн. пособ. для студентов вузов. – Харьков: Изд-во НФаУ; Оригинал, 2006.
41. Лекционный материал.

## 6. ЛАБОРАТОРНАЯ РАБОТА

**При выполнении лабораторной работы необходимо строго соблюдать правила безопасной работы в химической лаборатории.**

Каждый студент индивидуально проводит анализ качества одного из изучаемых лекарственных средств согласно требований ГФУ или МКК с использованием графологической структуры анализа. Результаты анализа оформляются в виде протокола по установленной форме. Студентом делается вывод о доброкачественности проанализированного лекарственного средства.

**УИРС:** Каждый студент на основе физических, физико-химических и химических свойств решает вопрос идентификации предложенного лекарственного средства как неизвестной задачи. Кроме того, студент проводит количественное определение данного лекарственного средства различными методами, давая им сравнительную характеристику. Результаты анализа оформляются в виде протокола по установленной форме. Студентом делается вывод о доброкачественности проанализированного лекарственного средства.

## **7. НАГЛЯДНЫЕ ПОСОБИЯ, ТЕХНИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА ОБУЧЕНИЯ И КОНТРОЛЯ:**

- 7.1. Табличный фонд по теме занятия.
- 7.2. Набор образцов лекарственных веществ и лекарственных форм.
- 7.3. Набор реактивов и титрованных растворов, необходимых для проведения испытаний согласно ГФУ и МКК.
- 7.4. Набор приборов для инструментального анализа лекарственных средств: рефрактометр, поляриметр, фотоэлектроколориметр, УФ-спектрофотометр, колонка для ионообменной хроматографии, хроматографическая камера и пластинки для тонкослойной хроматографии, потенциометр.
- 7.5. Набор химической посуды для проведения анализа: пробирки, колбы, пипетки, цилиндры, бюретки и др.
- 7.6. Вспомогательное оборудование и инвентарь для анализа: бюксы стеклянные, штативы, водяные бани, газовые горелки, разновес технический, разновес аналитический, весы ручные аптечные, весы аналитические, электроплитки, фарфоровые чашки.
- 7.7. Учебные пособия, Государственная фармакопея Украины.
- 7.8. Технические средства обучения и контроля:
  - карточки для выяснения исходного уровня знаний и умений;
  - контрольные вопросы и тесты.

## **ЗАНЯТИЕ № 6**

**1. ТЕМА:** Анализ качества лекарственных средств из группы антибиотиков-макролидов, полиеновых, полипептидных и противоопухолевых антибиотиков

**2. ЦЕЛЬ:** Овладеть методами анализа лекарственных средств из группы антибиотиков-макролидов, полиеновых, полипептидных и противоопухолевых антибиотиков, а также их полу- и синтетических аналогов

### **3. ЦЕЛЕВЫЕ ЗАДАЧИ:**

3.1. Изучить строение, номенклатуру, синонимы, физико-химические свойства, источники и методы получения лекарственных средств из группы антибиотиков-макролидов, полиеновых, полипептидных и противоопухолевых антибиотиков, а также их полу- и синтетических аналогов.

3.2. Изучить методы анализа рассматриваемой группы лекарственных средств согласно ГФУ и МКК.

3.3. Предложить и обосновать возможные методы идентификации и количественного определения, исходя из строения лекарственных средств изучаемой группы.

3.4. Изучить специфические примеси, а также методы испытаний на чистоту данной группы веществ.

3.5. Рассмотреть особенности проведения анализа лекарственных средств из группы антибиотиков-макролидов, полиеновых, полипептидных и противоопухолевых антибиотиков, а также их полу- и синтетических аналогов с использованием физических, физико-химических и химических методов.

3.6. Научиться проводить анализ качества рассматриваемой группы лекарственных средств с использованием физических, физико-химических и химических методов.

3.7. Трактовать и давать правильную оценку полученным результатам анализа, делать вывод о качестве анализируемых веществ.

3.8. Объяснять особенности хранения лекарственных средств из группы антибиотиков-макролидов, полиеновых, полипептидных и противоопухолевых антибиотиков, а также их полу- и синтетических аналогов, исходя из их физико-химических свойств.

3.9. Изучить и соблюдать правила безопасной работы в химической лаборатории.

#### **4. ПЛАН И ОРГАНИЗАЦИОННАЯ СТРУКТУРА ЗАНЯТИЯ:**

- 4.1. Организационные вопросы – 3 минуты.
- 4.2. Постановка цели занятия и мотивация изучения темы занятия (вступительное слово преподавателя) – 7 минут.
- 4.3. Инструктаж по безопасным условиям проведения лабораторной работы – 5 минут.
- 4.4. Контроль и коррекция исходного уровня знаний-умений – 35 минут.
- 4.5. Организация самостоятельной работы студентов (целевые указания преподавателя, техника безопасности) – 5 минут.
- 4.6. Лабораторная работа и оформление протоколов – 110 минут.
- 4.7. Итоговый контроль: проверка результатов лабораторной работы и протоколов – 10 минут.
- 4.8. Заключительное слово преподавателя, указания к следующему занятию – 5 минут.

## 5. ЗАДАНИЕ ДЛЯ САМОПОДГОТОВКИ СТУДЕНТОВ:

- 5.1. Повторить теоретический материал из курсов органической и аналитической химии по данной теме.
- 5.2. Изучить программный материал по теме занятия согласно вопросам, приведенным ниже:

### Учебные вопросы для самоподготовки студентов

1. Антибиотики-макролиды. Общая характеристика, особенности строения, физико-химические свойства. Эритромицин, олеандомицин, мидекамицин, азитромицин, рокситромицин и их лекарственные формы. Анализ их структуры, реакции идентификации, методы количественного определения, условия хранения.
2. Антибиотики полипептидного строения. Грамицидин, его получение, свойства, анализ и применение. Полимиксины.
3. Противогрибковые антибиотики. Гризеофульвин, леворин, нистатин, амфотерицин Б. Свойства, применение, хранение.
4. Противотуберкулезные антибиотики. Рифамицин и его полусинтетические аналоги: рифампицин, рифабутин. Анализ структуры, свойства, применение, хранение.
5. Противоопухолевые антибиотики производные антрациклинового ряда (нафтацендионы): рубомицин, доксорубицин и другие; производные хинолин-5,8-диона: брунеомицин, оливомидин. Их свойства, применение, хранение.
6. Взаимосвязь «строение-действие» в ряду антибиотиков-макролидов, полиеновых, полипептидных и противоопухолевых антибиотиков.
7. Обоснуйте условия хранения изучаемых лекарственных средств исходя из их строения и химических свойств.
8. Основные лекарственные формы, созданные на основе изучаемых лекарственных веществ. Форма выпуска, дозировка.

### 5.3. Тестовые задания (примеры)

#

- 1) Из предложенных ниже антибиотиков выберите антибиотик полипептидного строения:
  - стрептомицина сульфат
  - грамицидин С
  - пенициллин V
  - левомицетин

➤ цефтриаксон

#

2) Основу какого из перечисленных антибиотиков составляет макроциклическое лактонное кольцо?

- стрептомицина сульфат
- бензилпенициллина натриевая соль
- гентамицина сульфат
- эритромицин
- левомицетин

#

3) Амфотерицин В является высокоэффективным:

- противомаларийным средством
- антиприоновым антибиотиком
- противогрибковым антибиотиком
- противоопухолевым антибиотиком
- противотуберкулезным антибиотиком

#

4) Укажите какой из антибиотиков является лекарственным препаратом противоопухолевого действия?

- оливомицин
- ампициллин натриевая соль
- стрептомицина сульфат
- грамицидин С
- эритромицин

#

5) На фармацевтическом предприятии провизор-аналитик проводит анализ антибиотиков-макролидов. Что лежит в основе структуры этих соединений?

- ароматическое ядро
- β-лактамный цикл
- оксазолидоновый цикл
- макроциклическое лактонное кольцо
- дигидротиазоновый цикл

#

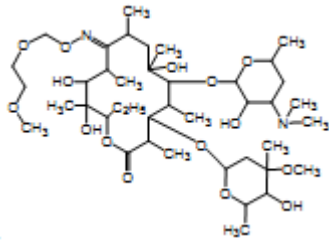
6) Какой из нижеприведенных препаратов относится к антибиотикам-полипептидам?

- полимиксин
- эритромицина фосфат
- мидекамицин
- линкомицина гидрохлорид

➤ гентамицина сульфат

#

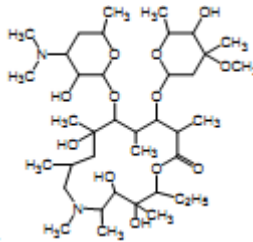
7) Назовите представленное на рисунке вещество:



- азитромицин
- мидекамицин
- рокситромицин
- эритромицин
- цефуроксим

#

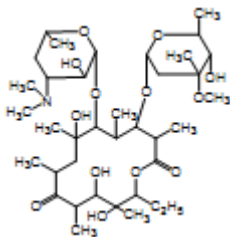
8) Назовите представленное на рисунке вещество:



- азитромицин
- мидекамицин
- рокситромицин
- эритромицин
- цефазолин

#

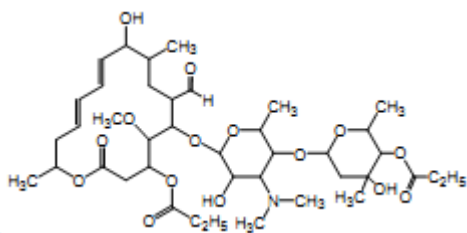
9) Назовите представленное на рисунке вещество:



- азитромицин
- мидекамицин
- рокситромицин
- эритромицин
- оксациллин

#

10) Назовите представленное на рисунке вещество:



- азитромицин
- мидекамицин
- рокситромицин
- эритромицин
- цефтриаксон

#### 5.4. Ситуационные задания:

- 1) Рассмотрите структурные формулы антибиотиков-макролидов: эритромицина, мидекамицина, азитромицина. Укажите связь между химическим строением и фармакологическим действием препаратов.
- 2) Охарактеризуйте группу полиеновых антибиотиков: особенности структуры, анализа, хранения.

#### 5.5. Задачи:

- 1) Рассчитайте удельный показатель поглощения лекарственного препарата, если известно, что для приготовления раствора взята навеска массой 0,0617 г, которую растворили в 50 мл растворителя. 5 мл полученного раствора поместили в мерную колбу вместимостью 100 мл и довели до метки. Оптическая плотность равна 0,425.
- 2) Рассчитайте расстояние от линии старта до центра пятна нистатина, если  $R_f = 0,84$ , а путь, пройденный растворителем, равен 10,0 см.
- 3) Рассчитайте расстояние от линии старта до фронта растворителей, если  $R_f = 0,9$ , а расстояние от линии старта до центра пятна рифампицина равно 9,0 см.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Аксенова Э.Н. и др. Руководство к лабораторным занятиям по фармацевтической химии / Под ред. А.П. Арзамасцева. – Медицина, 1987.
2. Антибактериальные лекарственные средства. Методы стандартизации препаратов. — М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2004.— 944 с.

3. Антибиотики-полипептиды: (Структура, функция и биосинтез) / Под ред. Н. С. Егорова. — Изд-во Моск. ун-та, 1987. — 264 с.
4. Анцупова Т.П., Ендонова Г.Б. Методы анализа биологически активных веществ: Конспект лекций. — Улан-Удэ: Изд-во ВСГТУ, 2007.
5. Беликов В.Г. Фармацевтическая химия: Учебное пособие. — 4-е изд., перераб. и доп. — М.: МЕДпресс-информ, 2007.
6. Глущенко Н.Н., Плетнева Т.В., Попков В.А. Фармацевтическая химия: Учебник / Под ред. Т.В. Плетневой. — М.: Изд. центр «Академия», 2004.
7. Державна Фармакопея України / ДП "Науково-експертний фармакопейний центр". - 1-е вид. - Харків: "РІРЕГ", 2001. - 672 с..
8. Державна Фармакопея України / ДП "Науково-експертний фармакопейний центр". - 1-е вид. - Харків: "РІРЕГ", 2001. - Доповнення 1. - 2004. - 520с.
9. Державна Фармакопея України / ДП «Науково-експертний фармакопейний центр». — 1 -е вид. Доповнення 2. Харків: Державне підприємство «Науково- експертний фармакопейний центр», 2008. — 620 с.
10. Державна Фармакопея України / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». — 1-е вид. — Доповнення 3. — Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2009. - 280 с.
11. Державна Фармакопея України / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». — 1-е вид. — Доповнення 4. — Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2011. - 540 с.
12. Егоров Н.С. Основы учения об антибиотиках: Учебник. 6-е изд., перераб. и доп. / Н.С. Егоров. - М.: Изд-во МГУ; Наука, 2004. - 528 с.
13. Коренман И.М. Методы количественного химического анализа. — М.: Химия, 1989.
14. Крешков А.П., Ярославцев А.А. Курс аналитической химии. / Под ред. Крешкова А.П. — 5-е изд. испр. — М.: Химия, 1982.
15. Кулешова М.И. и др. Анализ лекарственных форм, изготовляемых в аптеках. — М.: Медицина, 1989.
16. Кунце У., Шведт Г. Основы качественного и количественного анализа: Пер. с нем. — М.: Мир, 1997.
17. Лабораторные работы по фармацевтической химии / Под ред. Беликова В.Г. — М.: Высшая школа, 1989.
18. Ланчини Д., Паренти Ф. Антибиотики. Пер. с англ. — М.: Мир, 1985. — 272с.



19. Максютин Н.П. и др. Анализ фармацевтических препаратов и лекарственных форм. – К.: Здоров'я, 1976.
20. Максютин Н.П. и др. Методы анализа лекарств. – К.: Здоров'я, 1984.
21. Машковский М.Д. Лекарственные средства. 15-е изд., перераб., испр. и доп. – М.: ООО «Издательство Новая Волна», 2005.
22. Мелентьева Г.А. Фармацевтическая химия. – Изд. 2-е, перераб. и доп. – В 2-х томах. – М.: Медицина, 1976.
23. Мелентьева Г.А., Цуркан А.А., Гулимова Т.Е. Анализ фармакопейных препаратов по функциональным группам. – В 4-х частях. – Рязань, 1981.
24. Общие методы анализа лекарственных и парфюмерно-косметических средств и лекарственных препаратов: Учебн. пособ. / И.А. Мазур, Р.С. Синяк, А.А. Крапивной и др.; Под ред. И.А. Мазура. – Запорожье: Издательство ЗГМУ, 2003.
25. Основы аналитической химии. Практическое руководство: Учеб. пособие для вузов / В.И. Фадеева, Т.Н. Шеховцова, В.М. Иванов и др.; Под ред. Ю.А. Золотова. – М.: Высшая школа, 2001.
26. От субстанции к лекарству. / Под ред. В.П. Черных. – Харьков: Изд-во НФаУ; Золотые страницы, 2005.
27. Петренко В.В., Стрілець Л.М., Васюк С.О. та ін. Кількісний аналіз. Титриметричні методи аналізу: Навчальний посібник. – Запоріжжя: ЗДМУ, 2006.
28. Племенков В.В. Введение в химию природных соединений. – Казань, 2001.
29. Погодина Л.И. Анализ многокомпонентных лекарственных форм. – Минск: Высш. шк., 1985.
30. Пособие по химическому анализу лекарств. / Под ред. М.И. Кулешовой. – М.: Медицина, 1974.
31. Посохова К.А., Вікторов О.П. Антибіотики (властивості, застосування, взаємодія): Навчальний посібник. - Тернопіль : ТДМУ, 2005. - 296 с.
32. Руководство к лабораторным занятиям по фармацевтической химии / Под ред. П.Л. Сенова. – М.: Медицина, 1978.
33. Туркевич М.М. Фармацевтична хімія: Підручник. – Вид. 2-ге., перероб. і доп. – К.: Вища школа, 1973.
34. Фармацевтическая химия: Учеб. пособие / Под ред. А.П. Арзамасцева. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004.
35. Фармацевтический анализ лекарственных и парфюмерно-косметических средств. / Под ред. Шаповаловой В.А. – Харьков: ИМП «Рубикон», 1995.

36. Фармацевтична хімія: Підручник. – Вид. 2-ге, випр., доопр. / За заг. ред. П.О. Безуглого. – Вінниця: Нова книга, 2011.
37. Фармацевтичний аналіз: Навч. посібник. / За ред. П.О. Безуглого. – Харків: Вид. НФаУ; «Золоті сторінки», 2001.
38. Харитонов Ю.Я. Аналитическая химия (аналитика): Учеб. для вузов. – В 2 кн. – М.: Высшая школа, 2003.
39. Черных В.П., Зименковский Б.С., Гриценко И.С. Органическая химия: Учебник для студ. вузов. – 2-е изд., испр. и доп. – Харьков: Изд-во НФаУ; Оригинал, 2007.
40. Шаповалов В.А., Черных В.П., Коваленко С.Н. Физико-химические методы анализа лекарственных и парфюмерно-косметических средств: Учебн. пособ. для студентов вузов. – Харьков: Изд-во НФаУ; Оригинал, 2006.
41. Лекционный материал.

## 6. ЛАБОРАТОРНАЯ РАБОТА

**При выполнении лабораторной работы необходимо строго соблюдать правила безопасной работы в химической лаборатории.**

Каждый студент индивидуально проводит анализ качества одного из изучаемых лекарственных средств согласно требований ГФУ или МКК с использованием графологической структуры анализа. Результаты анализа оформляются в виде протокола по установленной форме. Студентом делается вывод о доброкачественности проанализированного лекарственного средства.

**УИРС:** Каждый студент на основе физических, физико-химических и химических свойств решает вопрос идентификации предложенного лекарственного средства как неизвестной задачи. Кроме того, студент проводит количественное определение данного лекарственного средства различными методами, давая им сравнительную характеристику. Результаты анализа оформляются в виде протокола по установленной форме. Студентом делается вывод о доброкачественности проанализированного лекарственного средства.

## 7. НАГЛЯДНЫЕ ПОСОБИЯ, ТЕХНИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА ОБУЧЕНИЯ И КОНТРОЛЯ:

- 7.1. Табличный фонд по теме занятия.
- 7.2. Набор образцов лекарственных веществ и лекарственных форм.
- 7.3. Набор реактивов и титрованных растворов, необходимых для проведения испытаний согласно ГФУ и МКК.
- 7.4. Набор приборов для инструментального анализа лекарственных средств: рефрактометр, поляриметр, фотоэлектроколориметр, УФ-

спектрофотометр, колонка для ионообменной хроматографии, хроматографическая камера и пластинки для тонкослойной хроматографии, потенциометр.

- 7.5. Набор химической посуды для проведения анализа: пробирки, колбы, пипетки, цилиндры, бюретки и др.
- 7.6. Вспомогательное оборудование и инвентарь для анализа: бюксы стеклянные, штативы, водяные бани, газовые горелки, разновес технический, разновес аналитический, весы ручные аптечные, весы аналитические, электроплитки, фарфоровые чашки.
- 7.7. Учебные пособия, Государственная фармакопея Украины.
- 7.8. Технические средства обучения и контроля:
  - карточки для выяснения исходного уровня знаний и умений;
  - контрольные вопросы и тесты.

## **ЗАНЯТИЕ № 7**

**1. ТЕМА:** Итоговое занятие по теории и практике по теме: «Анализ качества лекарственных средств из группы антибиотиков, их полу- и синтетических производных»

**2. ЦЕЛЬ:** Сформировать системные знания и закрепить практические навыки по анализу качества лекарственных средств из группы антибиотиков и их полу- и синтетических производных с помощью физических, физико-химических и химических методов анализа

### **3. ЦЕЛЕВЫЕ ЗАДАЧИ:**

3.1. Проверить и закрепить теоретические знания и практические навыки по использованию физических, физико-химических и химических методов для анализа качества лекарственных средств из группы антибиотиков и их полу- и синтетических производных.

3.2. Проверить протоколы лабораторных работ и проанализировать правильность хода анализа лекарственных средств из группы антибиотиков и их полу- и синтетических производных согласно требованиям ГФУ и МКК.

### **4. ПЛАН И ОРГАНИЗАЦИОННАЯ СТРУКТУРА ЗАНЯТИЯ:**

- 4.1. Организационные вопросы – 3 минуты.
- 4.2. Постановка цели занятия и мотивация изучения темы занятия (вступительное слово преподавателя) – 7 минут.

- 4.3. Инструктаж по безопасным условиям проведения лабораторной работы – 5 минут.
- 4.4. Контроль и коррекция уровня знаний-умений – 160 минут.
- 4.5. Заключительное слово преподавателя, указания к следующему занятию – 5 минут.

## **5. ЗАДАНИЕ ДЛЯ САМОПОДГОТОВКИ СТУДЕНТОВ К ИТОГОВОМУ ЗАНЯТИЮ**

### **5.1. Контрольные вопросы**

1. Антибиотики. Общая характеристика, классификация, история открытия антибиотиков и развитие науки об антибиотиках.
2. Развитие химии антибиотиков. Методы получения антибиотиков и пути создания новых антибиотиков (биологический скрининг, модификация «структуры-лидера», направленный синтез). Основные этапы производственного получения. Единицы действия. Условия хранения.
3. Требования, предъявляемые к качеству препаратов из группы антибиотиков. Общие методы их исследования. Определение в антибиотиках аномальной токсичности, стерильности, пирогенности, бактериальных эндотоксинов и депрессорных веществ.
4. Антибиотики алициклического строения. Тетрациклин, окситетрациклин, их полусинтетические производные: метациклин (рондомицин), доксициклин (вибрамицин) и другие. Требования к качеству. Методы анализа, применение, связь между строением и биологическим действием.
5. Антибиотики ароматического строения. Характеристика левомицетина и его эфиров (левомицетина стеарат, левомицетина сукцинат растворимый). Получение, методы анализа. Взаимосвязь между химической структурой изомерных форм левомицетина и его биологическим действием, роль стереоизомерии в проявлении биологического действия. Хранение.
6. Антибиотики гетероциклического ряда.  $\beta$ -Лактамные антибиотики. Общая характеристика. Классификация, их физико-химические свойства. Взаимосвязь «строение-действие» в ряду  $\beta$ -лактамовых антибиотиков.
7. Пенициллины (пенамы). Общая характеристика. Фармакопейные препараты: бензилпенициллина натриевая (калиевая) соль. Феноксиметилпенициллин. Особенности строения, свойства, методы анализа: общие и частные.
8. Препараты пенициллинов пролонгированного действия. Бициллины, бензилпенициллина новокаиновая соль и др. Их свойства, анализ и применение в медицине.

9. Полусинтетические пенициллины, получение на основе 6-аминопенициллановой кислоты. Ампициллин, амоксициллин, ампиокс. Необходимость создания данной группы антибиотиков. Методы анализа, характер действия (отличие от природных пенициллинов), применение и хранение.
10. Определение в препаратах пенициллина прозрачности, цветности, кислотности, потери в весе при высушивании, термостабильности, проходимости через иглу шприца малорастворимых в воде препаратов.
11. Натриевые соли антибиотиков пенициллинов: ампициллина натриевая соль, оксациллина натриевая соль, карбенициллина динатриевая соль, азлоциллина натриевая соль, карфециллина натриевая соль и другие. Общие физико-химические свойства. Методы качественного и количественного определения. Стабильность и хранение.
12. Пенамы – ингибиторы  $\beta$ -лактамаз: амоксиклав, сультамициллин. Особенности строения, характер действия, преимущества перед природными и полусинтетическими пенициллинами.
13. Применение и форма выпуска пенициллинов природного и полусинтетического происхождения. Связь между химическим строением и биологической активностью в ряду пенициллинов (пенамов). Механизмы действия.
14. Антибиотики-линкозамиды. Общая характеристика, особенности строения, физико-химические свойства. Линкомицина гидрохлорид и клиндамицин. Методы анализа. Применение, механизм действия и хранение.
15. Цефалоспорины (цефемы). Общая характеристика, строение, сравнительная устойчивость к химическим реагентам и ферментам. Модификация «структуры-лидера» цефалоспорина C, частичный и направленный синтез на основе 7-АЦК и 7-АДЦК.
16. Антибиотики цефемы – производные 7-аминоцефалоспороновой кислоты (7-АЦК): цефотаксима и цефокситина натриевые соли, цефалотин, цефапирин и другие. Свойства, анализ, применение.
17. Антибиотики цефемы – производные 7-аминодезацетоксицефалоспороновой кислоты (7-АДЦК): цефазолин, цефалексин, цефиксим, цефтриаксона натриевая соль, цефалоридин, цефадроксил, цефаклор, цефрадин и другие. Свойства, анализ, применение.
18. Применение и форма выпуска цефалоспоринов (цефемов). Связь между химическим строением и биологической активностью в ряду цефемов. Механизмы действия.
19. Антибиотики-аминогликозиды. Общая характеристика, особенности строения, физико-химические свойства. Стрептомицина сульфат. Методы анализа. Применение, механизм действия и хранение.

20. Комбинированные препараты стрептомицина: стрептосальюзид, стрептомицин-хлоркальциевый комплекс, пасомицин. Свойства, особенности анализа. Необходимость создания и особенности применения в медицинской практике.
21. Антибиотики-аминогликозиды: неомицина сульфат, мономицина сульфат, гентамицина сульфат и др. Их свойства, анализ и применение.
22. Канамицина сульфат, общие требования к качеству и методы анализа. Полусинтетические производные полученные на основе канамицина: амикацина сульфат (преимущества перед природными аналогами). Применение и форма выпуска, противопоказания.
23. Антибиотики-макролиды. Общая характеристика, особенности строения, физико-химические свойства. Эритромицин, олеандомицин, мидекамицин, азитромицин и их лекарственные формы. Анализ их структуры, реакции идентификации, методы количественного определения, условия хранения.
24. Антибиотики полипептидного строения. Грамицидин, его получение, свойства, анализ и применение. Полимиксины.
25. Противогрибковые антибиотики. Гризеофульвин, леворин, нистатин, амфотерицин В. Свойства, применение, хранение.
26. Противотуберкулезные антибиотики. Рифамицин и его полусинтетические аналоги: рифампицин, рифабутин. Анализ структуры, свойства, применение, хранение.
27. Противоопухолевые антибиотики производные антрациклинового ряда (нафтацендионы): рубомицин, доксорубицин, карминомицин, производные хинолин-5,8-диона: брунеомицин, оливомицин. Их свойства, применение, хранение.

### 5.3. Тестовые задания (примеры)

#

- 1) Антибиотики – это...:
  - химические соединения биологического происхождения, оказывающие повреждающее или губительное действие на микроорганизмы и макроорганизмы;
  - вещества-ингибиторы синтеза РНК или ДНК, относящиеся к химиотерапевтическим антибактериальным средствам;
  - вещества продуцируемые микроорганизмами, высшими растениями, животными тканями в процессе их жизнедеятельности и продукты модификации этих веществ, избирательно подавляющие рост патогенных микроорганизмов, низших грибов, некоторых вирусов и клетки злокачественных образований, при этом, не оказывая токсического действия на макроорганизм;

- биологически активные вещества, выделяемые из официального лекарственного растительного сырья;
- соединения стероидной структуры, обладающие выраженным кардиотоническим действием;

#

2) Выберите правильное определение понятия «единица действия» (ЕД) антибиотиков:

- за ЕД антибиотика принимают минимальное количество антибиотика, подавляющего развитие тест-микроба в определенном объеме питательной среды
- за ЕД антибиотика принимают минимальное количество стандартного тест-микроба, рост которого задерживается при воздействии на него 1 мг или 1 мл соответствующего антибиотика;
- за ЕД принимают минимальное количество антибиотика, подавляющего развитие тест-микробов на площади 1 см<sup>2</sup>
- за ЕД принимают минимальное количество антибиотика, дающее положительную реакцию идентификации

#

3) Приоритет открытия антибиотиков принадлежит:

- Флемингу
- Ермольевой
- Эрлиху
- Романовскому
- Менделееву

#

4) В случае необходимости проведения идентификации субстанций антибиотиков с помощью спектроскопии в УФ- или ИК-области спектра, контрольно-аналитическая лаборатория обязательно должна иметь:

- Образцы субстанций лекарственных препаратов аналогичного фармакологического действия
- Все лекарственные препараты, содержащие данную субстанцию
- Образцы субстанций лекарственных препаратов подобной химической структуры
- Фармакопейный стандартный образец субстанции лекарственного препарата
- Разрешение фирмы-производителя исследуемой субстанции на проведение эксперимента

#

5) Укажите методы определения биологической активности антибиотиков и их лекарственных препаратов, согласно ГФУ:

- иммуноферментный
- диффузия в агар
- турбидиметрический
- физико-химический
- радиометрический

#

6) Реакция антибиотиков тетрациклинового ряда с раствором хлорида окисного железа обусловлена наличием в их структуре:

- фенольного гидроксила
- карбамидной группы
- остатка диметиламина
- метильной группы
- карбонильной группы

#

7) Механизм антимикробного действия антибиотиков тетрациклинового ряда основан на:

- нарушении синтеза белков на уровне рибосом
- нарушении синтеза клеточной стенки
- нарушении проницаемости цитоплазматической мембраны
- нарушении синтеза РНК
- денатурации белка микроорганизма

#

8) Какой реактив использует провизор-аналитик для определения воды в антибиотиках тетрациклинового ряда?

- раствор двуокиси серы, йода и пиридина в метаноле (реактив Фишера)
- меди сульфат безводный
- смесь кислоты уксусной ледяной с ангидридом уксусным (1:2)
- кальция хлорид прокаленный
- спиртовой раствор кислоты пикриновой

#

9) Укажите какие методы могут быть использованы для количественного определения антибиотиков тетрациклинового ряда?

- метод диффузии в агар
- йодометрия
- турбидиметрический
- кислотно-основное титрование
- нитритометрия

#



10) Укажите какой из антибиотиков относится к производным алициклического ряда?

- вибрамицин
- цефазолина натриевая соль
- бензилпенициллина К и Na соли
- карфециллина натриева соль
- брунеомицин

#### 5.4. Ситуационные задания (примеры)

1) При оценке качества субстанции доксициклина гидрохлорида в образцах нескольких серий внешний вид не отвечал требованиям МКК по разделу «Описание» - порошок был влажным и жёлто-коричневого цвета. Какие процессы могли вызвать эти изменения? Назовите получающиеся продукты, укажите их безопасность.

2) Для количественного анализа субстанции окситетрациклина гидрохлорида может быть рекомендован метод кислотно-основного титрования в неводных растворителях. На основе химической структуры и кислотно-основных свойств предлагаемого препарата дайте обоснование применению данного метода в оценке качества:

а) В соответствии с структурой охарактеризуйте кислотно-основные свойства;

б) Дайте обоснование выбору протогенного растворителя для количественного определения препарата в неводных растворителях. Напишите уравнения реакций, укажите условия титрования;

в) Укажите дополнительный реактив, который добавляется при титровании препарата. Напишите схему реакции.

3) Охарактеризуйте куприйодометрический метод количественного определения левомицетина. Приведите уравнения реакций, формулу расчета количественного содержания.

#### 5.5. Задачи (примеры)

1) Установите подлинность одного из производных тетрациклина по удельному вращению, если угол вращения раствора, содержащего 0,25 г анализируемого образца в 25 мл 0,01 М раствора хлороводородной кислоты, при длине кюветы 10 см равен  $-2,68^{\circ}$ . Потеря в массе при высушивании 2,0%. Удельное вращение в пересчете на сухое вещество тетрациклина гидрохлорида от  $-239^{\circ}$  до  $-258^{\circ}$ ; для тетрациклина от  $-265^{\circ}$  до  $-275^{\circ}$ .

2) Рассчитайте предварительный объем титранта – 0,1 моль/л раствора хлорной кислоты ( $K_p=0,9803$ ) необходимый для титрования навески тетрациклина гидрохлорида массой 0,5504 г. 1 мл 0,1 М раствора хлорной кислоты соответствует 0,04809 г тетрациклина г/х, которого в препарате должно не менее 99,0%.

3) При анализе лекарственной формы состава:

Левомецетина 2,0

Новокаина 1,0

Этанола 70% до 100,0

На титрование суммы новокаина и восстановленного левомецетина затрачено 4,59 мл 0,02М раствора нитрита натрия ( $K_p=1,0000$ ); на такой же объем лекарственной формы без восстановления израсходовано 1,85 мл 0,02М раствора нитрита натрия. Рассчитайте содержание новокаина и левомецетина в лекарственной форме. Взятый для анализа объем лекарственной формы 1 мл. М.м. левомецетина = 323,1 г/моль, М.м. новокаина = 272,81/моль.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Аксенова Э.Н. и др. Руководство к лабораторным занятиям по фармацевтической химии / Под ред. А.П. Арзамасцева. – Медицина, 1987.
2. Антибактериальные лекарственные средства. Методы стандартизации препаратов. — М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2004. — 944 с.
3. Антибиотики-полипептиды: (Структура, функция и биосинтез) / Под ред. Н. С. Егорова. — Изд-во Моск. ун-та, 1987. — 264 с.
4. Анцупова Т.П., Ендонова Г.Б. Методы анализа биологически активных веществ: Конспект лекций. – Улан-Удэ: Изд-во ВСГТУ, 2007.
5. Беликов В.Г. Фармацевтическая химия: Учебное пособие. – 4-е изд., перераб. и доп. – М.: МЕДпресс-информ, 2007.
6. Глущенко Н.Н., Плетнева Т.В., Попков В.А. Фармацевтическая химия: Учебник / Под ред. Т.В. Плетневой. – М.: Изд. центр «Академия», 2004.
7. Державна Фармакопея України / ДП "Науково-експертний фармакопейний центр". - 1-е вид. - Харків: "РІРЕГ", 2001. - 672 с..
8. Державна Фармакопея України / ДП "Науково-експертний фармакопейний центр". - 1-е вид. - Харків: "РІРЕГ", 2001. - Доповнення 1. - 2004. - 520с.
9. Державна Фармакопея України / ДП «Науково-експертний фармакопейний центр». — 1-е вид. Доповнення 2. Харків: Державне підприємство «Науково- експертний фармакопейний центр», 2008. — 620 с.
10. Державна Фармакопея України / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». — 1-е вид. — Доповнення 3. — Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2009. - 280 с.

11. Державна Фармакопея України / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». — 1-е вид. — Доповнення 4. — Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2011. - 540 с.
12. Егоров Н.С. Основы учения об антибиотиках: Учебник. 6-е изд., перераб. и доп. / Н.С. Егоров. - М.: Изд-во МГУ; Наука, 2004. - 528 с.
13. Коренман И.М. Методы количественного химического анализа. — М.: Химия, 1989.
14. Крешков А.П., Ярославцев А.А. Курс аналитической химии. / Под ред. Крешкова А.П. — 5-е изд. испр. — М.: Химия, 1982.
15. Кулешова М.И. и др. Анализ лекарственных форм, изготавливаемых в аптеках. — М.: Медицина, 1989.
16. Кунце У., Шведт Г. Основы качественного и количественного анализа: Пер. с нем. — М.: Мир, 1997.
17. Лабораторные работы по фармацевтической химии / Под ред. Беликова В.Г. — М.: Высшая школа, 1989.
18. Ланчини Д., Паренти Ф. Антибиотики. Пер. с англ. — М.: Мир, 1985. — 272с.
19. Максютин Н.П. и др. Анализ фармацевтических препаратов и лекарственных форм. — К.: Здоров'я, 1976.
20. Максютин Н.П. и др. Методы анализа лекарств. — К.: Здоров'я, 1984.
21. Машковский М.Д. Лекарственные средства. 15-е изд., перераб., испр. и доп. — М.: ООО «Издательство Новая Волна», 2005.
22. Мелентьева Г.А. Фармацевтическая химия. — Изд. 2-е, перераб. и доп. — В 2-х томах. — М.: Медицина, 1976.
23. Мелентьева Г.А., Цуркан А.А., Гулимова Т.Е. Анализ фармакопейных препаратов по функциональным группам. — В 4-х частях. — Рязань, 1981.
24. Общие методы анализа лекарственных и парфюмерно-косметических средств и лекарственных препаратов: Учебн. пособ. / И.А. Мазур, Р.С. Синяк, А.А. Крапивной и др.; Под ред. И.А. Мазура. — Запорожье: Издательство ЗГМУ, 2003.
25. Основы аналитической химии. Практическое руководство: Учеб. пособие для вузов / В.И. Фадеева, Т.Н. Шеховцова, В.М. Иванов и др.; Под ред. Ю.А. Золотова. — М.: Высшая школа, 2001.
26. От субстанции к лекарству. / Под ред. В.П. Черных. — Харьков: Изд-во НФаУ; Золотые страницы, 2005.
27. Петренко В.В., Стрілець Л.М., Васюк С.О. та ін. Кількісний аналіз. Титриметричні методи аналізу: Навчальний посібник. — Запоріжжя: ЗДМУ, 2006.
28. Племенков В.В. Введение в химию природных соединений. — Казань, 2001.
29. Погодина Л.И. Анализ многокомпонентных лекарственных форм. — Минск: Высш. шк., 1985.
30. Пособие по химическому анализу лекарств. / Под ред. М.И. Кулешовой. — М.: Медицина, 1974.

31. Посохова К.А., Вікторов О.П. Антибіотики (властивості, застосування, взаємодія): Навчальний посібник. - Тернопіль : ТДМУ, 2005. - 296 с.
32. Руководство к лабораторным занятиям по фармацевтической химии / Под ред. П.Л. Сенова. – М.: Медицина, 1978.
33. Туркевич М.М. Фармацевтична хімія: Підручник. – Вид. 2-ге., перероб. і доп. – К.: Вища школа, 1973.
34. Фармацевтическая химия: Учеб. пособие / Под ред. А.П. Арзамасцева. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004.
35. Фармацевтический анализ лекарственных и парфюмерно-косметических средств. / Под ред. Шаповаловой В.А. – Харьков: ИМП «Рубикон», 1995.
36. Фармацевтична хімія: Підручник. – Вид. 2-ге, випр., доопр. / За заг. ред. П.О. Безуглого. – Вінниця: Нова книга, 2011.
37. Фармацевтичний аналіз: Навч. посібник. / За ред. П.О. Безуглого. – Харків: Вид. НФаУ; «Золоті сторінки», 2001.
38. Харитонов Ю.Я. Аналитическая химия (аналитика): Учеб. для вузов. – В 2 кн. – М.: Высшая школа, 2003.
39. Черных В.П., Зименковский Б.С., Гриценко И.С. Органическая химия: Учебник для студ. вузов. – 2-е изд., испр. и доп. – Харьков: Изд-во НФаУ; Оригинал, 2007.
40. Шаповалов В.А., Черных В.П., Коваленко С.Н. Физико-химические методы анализа лекарственных и парфюмерно-косметических средств: Учебн. пособ. для студентов вузов. – Харьков: Изд-во НФаУ; Оригинал, 2006.
41. Лекционный материал.

### Критерии оценки

Модуль 2	Количество баллов
<i>Смысловой модуль 1</i>	24
Тема 1	-
Тема 2	6
Тема 3	6
Тема 4	6
Тема 5	6
<i>Смысловой модуль 2</i>	30
Тема 6	6
Тема 7	6
Тема 8	6
Тема 9	6
Тема 10	6
<i>Смысловой модуль 3</i>	30
Тема 11	6
Тема 12	6
Тема 13	6
Тема 14	6
Тема 15	6
<i>Смысловой модуль 4</i>	24
Тема 16	6
Тема 17	6
Тема 18	6
Тема 19	6
<b>Всего смысловые модули</b>	
<b>Индивидуальная СРС:</b> выполнение самостоятельной лабораторной работы, оформление протокола.	12
<b>Итоговый контроль усвоения модуля 1</b>	80
<b>ВСЕГО сумма баллов</b>	200

**Примечание:** при усвоении темы по традиционной системе студенту присваиваются баллы "5" – 6 баллов, "4" – 4 балла, "3" – 2 балла, "2" – 0 баллов.

**Максимальное количество баллов** за текущую учебную деятельность студента – 120 баллов.

**Студент допускается к итоговому модульному контролю** при выполнении условий учебной программы и в случае, если за текущую учебную деятельность он набрал не менее \_\_\_\_\_

**Итоговый тестовый контроль засчитывается студенту**, если он демонстрирует владение практическими навыками и набрал при выполнении тестового контроля теоретической подготовки не менее 50 баллов.

Підписано до друку \_\_\_\_\_. Гарнітура Times New Roman  
Папір друкарський. Формат 60×84 1/16. Умовн. друк. арк. 0,9.

Наклад – 100 прим. Замовлення №\_\_\_\_\_.

Надруковано з оригінал-макету в типографії  
Запорізького державного медичного університету  
м.Запоріжжя, пр. Маяковського 24, тел. 34-97-82.