


федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Тверской государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

СОГЛАСОВАНО

Проректор по учебной работе

 Л.А. Мурашова

«» 2023 г.



Программа государственной итоговой аттестации
подготовки кадров высшей квалификации в ординатуре
по специальности

33.08.03 ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ И ФАРМАКОГНОЗИЯ

Разработчики рабочей программы:
Демидова М.А., зав. кафедрой
управления и экономики фармации,
д.м.н., профессор;
Кудряшова М.Н., доцент кафедры
управления и экономики фармации,
к.б.н.

Тверь, 2023 г.

Государственная итоговая аттестация (ГИА) в полном объеме относится к базовой части программы ординатуры и завершается присвоением квалификации.

ГИА включает подготовку к сдаче и сдачу государственного экзамена.

ГИА является обязательной для выпускника и осуществляется после освоения им основной профессиональной образовательной программы высшего образования – программы подготовки кадров высшей квалификации в ординатуре.

Целью ГИА является определение практической и теоретической подготовленности выпускников к выполнению профессиональной деятельности в соответствии с квалификационной характеристикой, а также универсальными и профессиональными компетенциями (*см. матрицу компетенций*) и их способности к самостоятельной профессиональной деятельности.

ГИА осуществляется в форме государственного экзамена и включает:

- 1 этап – письменное тестирование;
- 2 этап – проверка освоения практических навыков;
- 3 этап – собеседование по ситуационным задачам.

1 этап – письменное тестирование

Примеры заданий в тестовой форме

Выберите один или несколько вариантов ответа

* правильные ответы выделены жирным шрифтом

1. Гидразидом по строению является

- а) **изониазид**
- б) этазол
- в) букарбан
- г) фурадонин
- д) анестезин

2. Общим методом количественного определения раствора пероксида водорода, натрия нитрита, железа (II) сульфата, железа восстановленного является

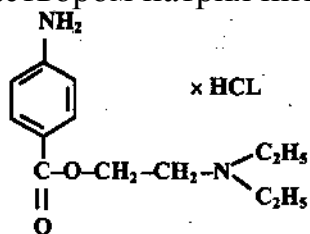
- а) ацидиметрия
- б) алкалиметрия
- в) рефрактометрия
- г) комплексонометрия
- д) **перманганатометрия**

3. Наиболее точным методом количественного определения фталазола является

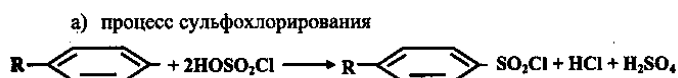
- а) нитритометрия

- б) метод нейтрализации в спиртовой среде
- в) **неводное титрование в среде диметилформамида**
- г) неводное титрование в среде ледяной уксусной кислоты
- д) метод нейтрализации в водной среде

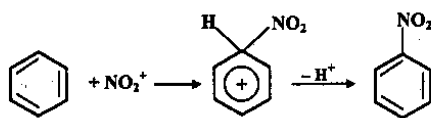
4. Тип реакции взаимодействия указанного лекарственного вещества с 1% раствором натрия нитрита в кислой среде



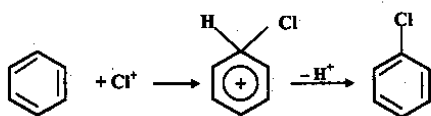
- а) окисление
 - б) осаждение
 - в) **диазотирование**
 - г) солеобразование
 - д) электрофильного замещения
5. Специфическая примесь в кислоте ацетилсалициловой
- а) фенол
 - б) пара-аминофенол
 - в) **салициловая кислота**
 - г) пара-аминосалициловая кислота
 - д) пара-аминобензойная кислота
6. Реактив, позволяющий отличить фтивазид от изониазида
- а) 2,4-динитрохлорбензол
 - б) фосфорномолибденовая кислота
 - в) бромродановый реактив
 - г) **хлористоводородная кислота (при нагревании)**
 - д) пикриновая кислота
7. Для ацетилсалициловой кислоты, фенилсалицилата, новокаина, валидола общей является реакция
- а) с хлорамином
 - б) с бромной водой
 - в) **гидроксамовая реакция**
 - г) образования азокрасителя
 - д) с хлоридом железа (III)
8. Реакция, которая лежит в основе получения сульфаниламидных препаратов (а)



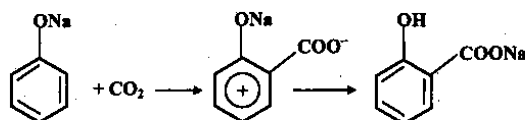
б) процесс нитрования



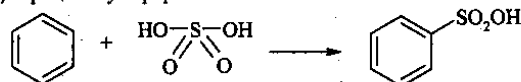
в) процесс галогенирования



г) процесс карбоксилирования фенолята натрия



д) процесс сульфирования бензола



9. Азокраситель не образует лекарственные вещества, производные

- сульфаниламидов
- п-аминобензойной кислоты
- бензойной кислоты**
- о-аминобензойной кислоты
- п-аминофенола

10. Реакция среды, необходимая при количественном определении препаратов - производных первичных ароматических аминов, для повышения воспроизводимости результатов

- щелочная
- нейтральная
- кислая**
- сильно-щелочная
- сильно-кислая

Критерии оценки выполнения заданий в тестовой форме:

- **зачтено** – правильных ответов 71% и более;
- **не зачтено** – правильных ответов 70% и менее.

2 этап - проверка освоения практических навыков

Перечень практических навыков:

- разрабатывать план анализа лекарственной формы в соответствии с агрегатным состоянием и ее составом;
- применять в анализе подлинности лекарственного вещества элементный и функциональный анализ;

- проводить оценку количественного содержания компонентов лекарственной формы химическими и инструментальными методами;
- оценивать чистоту лекарственных веществ, используя химические и инструментальные методы;
- разрабатывать методические инструкции по анализу лекарственных форм с учетом информационно-аналитических данных;
- оформлять необходимую аналитическую документацию по анализу лекарственных средств синтетического и природного происхождения;
- сопоставлять полученные данные аналитического контроля лекарственного средства с показателями нормативной документации и делать заключение о качестве лекарственного средства.

Критерии оценки выполнения практических навыков:

- **зачтено** – обучающийся знает теоретические основы и методику выполнения практической работы, самостоятельно демонстрирует мануальные навыки, анализирует результаты исследования и формулирует выводы (допускаются некоторые малосущественные ошибки, которые студент обнаруживает и быстро исправляет самостоятельно или при коррекции преподавателем);

- **не зачтено** – обучающийся не знает теоретические основы и методику выполнения практической работы, не может самостоятельно провести исследование, делает грубые ошибки в интерпретации полученных результатов, не может сформулировать выводы

3 этап – собеседование по ситуационным задачам

Примеры ситуационных задач

Задача 1. Провизору – аналитику необходимо установить подлинность препарата хлорэтил.

Задание: опишите последовательность проведения испытаний препарата и докажите наличие ковалентносвязанного хлора в молекуле. Приведите химизм реакций.

Эталон ответа:

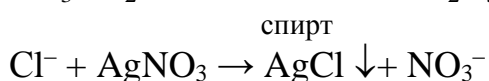
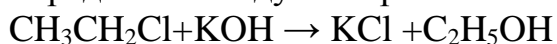
Хлорэтил *Aethylii cloridum* $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{Cl}$ (МНН Ethylchloride) – является галогенпроизводным углеводородов.

Жидкость прозрачная, бесцветная, легко летучая, со своеобразным запахом, трудно растворима в воде, со спиртом и эфиром смешивается в любых соотношениях.

Галогены в органической молекуле связаны ковалентной связью, степень прочности которой зависит от химического строения галогенпроизводного, поэтому для отщепления галогена перевода его в ионизированное состояние необходимы различные условия. Образовавшиеся галогенид-ионы обнаруживают обычными аналитическими реакциями.

Хлорэтил легко разрушается с образованием хлорид-иона при кипячении

со спиртовым раствором щелочи (учитывая низкую температуру кипения, определение ведут с обратным холодильником).



Количественное определение хлорэтила ГФ не предусматривает, но оно может быть выполнено методом аргенито- или меркуриметрии.

Задача 2. Раствор натрия хлорида изотонического должен быть прозрачным.

Задание: как установить это по методике ГФ XI?

Эталон ответа:

Прозрачность и степень мутности жидкостей определяют путем сравнения испытуемой жидкости с растворителем или эталонами. Испытание проводят при освещении электрической лампой матового стекла мощностью 40 Вт на черном фоне при вертикальном расположении пробирок.

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

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

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

Для сравнения берут равные объемы эталонного раствора и испытуемой жидкости (5 или 10 мл). Сравнение проводят в пробирках бесцветного стекла или стекла одинакового оттенка, одного и того же диаметра с притертыми пробками. Пробирки просматривают при подсвечивании электрической лампой 40 Вт.

Задача 3. В контрольно-аналитической лаборатории проведено количественное определение фурацилина фотоэлектродиметрическим методом. Оптическая плотность исследуемого раствора оказалась равной 0,465; оптическая плотность РСО с концентрацией 0,02% составляет 0,233.

Задание:

1. Рассчитайте процентное содержание фурацилина
2. На чем основано количественное определение нитрофуранов ФЭК-методом. Приведите уравнения реакций. Закон Бугера-Ламберта-Бера.
3. Что такое оптическая плотность раствора?
4. Какие приборы используют для фотоэлектродиметрического исследования? Способы расчета концентраций.

Эталон ответа:

$$c = \frac{0,465 \cdot 0,02}{0,233} = 0,0399\%$$

Фотоколориметрия основана на определении оптической плотности окрашенных растворов (т.е. способности поглощать излучение). Исследование проводят в видимой области света (длина волны 380-780 нм, включает 7 цветов). Измерение оптической плотности раствора проводят при длине волны λ_{\max} , которая соответствует максимальному поглощению света исследуемым раствором. При этом достигается наибольшая чувствительность и точность измерения. Для нитрофуранов используют зеленый светофильтр.

Для определения концентрации раствора используют закон Бугера-Ламберта-Бера: $D = \chi \cdot C \cdot l$, где D – оптическая плотность; C – концентрация раствора; l – толщина оптического слоя (толщина кюветы); χ – показатель поглощения.

Различают:

- молярный показатель поглощения (показывает поглощение раствора с концентрацией 1 моль/л; в фармацевтическом анализе этот показатель не используют)
- удельный показатель поглощения

Удельный показатель поглощения показывает поглощение 1% раствора в кювете с толщиной оптического слоя 1 см

Рассчитать концентрацию раствора вещества при фотоколориметрическом анализе можно одним из 3-х способов.

Способы расчета концентраций:

1. По калибровочному графику
2. С использованием РСО – рабочего стандартного образца по формуле:

$$C = \frac{D_x \cdot C_{\text{PCO}}}{D_{\text{PCO}}}$$

3. С использованием значения удельного показателя поглощения по формуле:

$$C = \frac{D_x}{E_{1\text{см}}^{1\%}}$$

Задача 4. В контрольно-аналитической лаборатории проведено количественное определение магния сульфата трилонометрическим методом. На титрование препарата массой 0,2015 г (М.м. 219,08) израсходовано 18,26 мл 0,1 М раствора трилона Б.

Задание:

1. Напишите уравнения реакций. Укажите условия проведения метода.
2. Рассчитайте молярную массу эквивалента, титр, процентное содержание кальция хлорида.
3. Комплексонометрический метод, возможности использования в фармацевтическом анализе. Металлоиндикаторы.

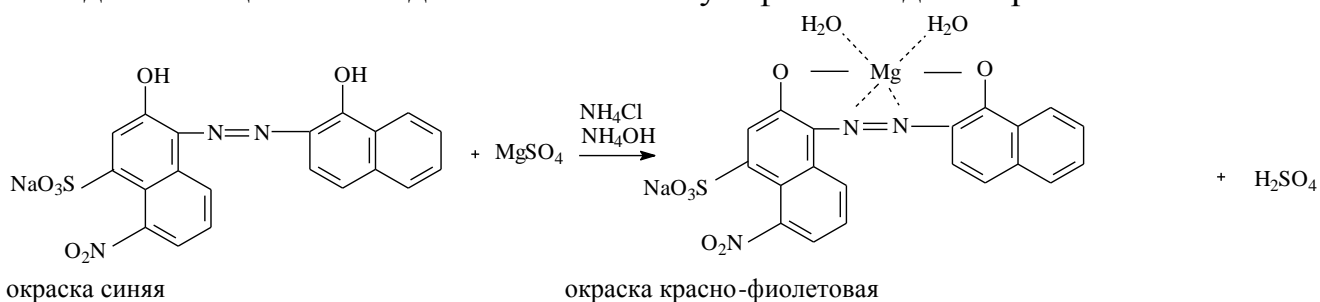
Эталон ответа:

Среда – pH=9,5-10,0 (аммиачный буфер: NH_4OH ; NH_4Cl)

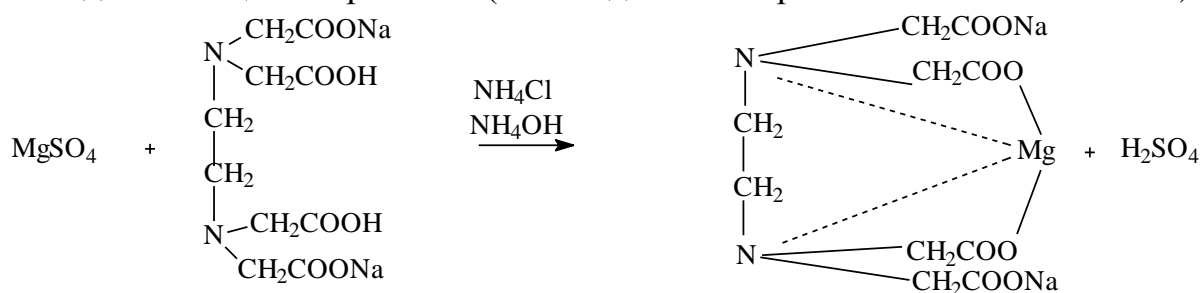
Титрант – Трилон Б

Индикатор – Эрихром черный Т

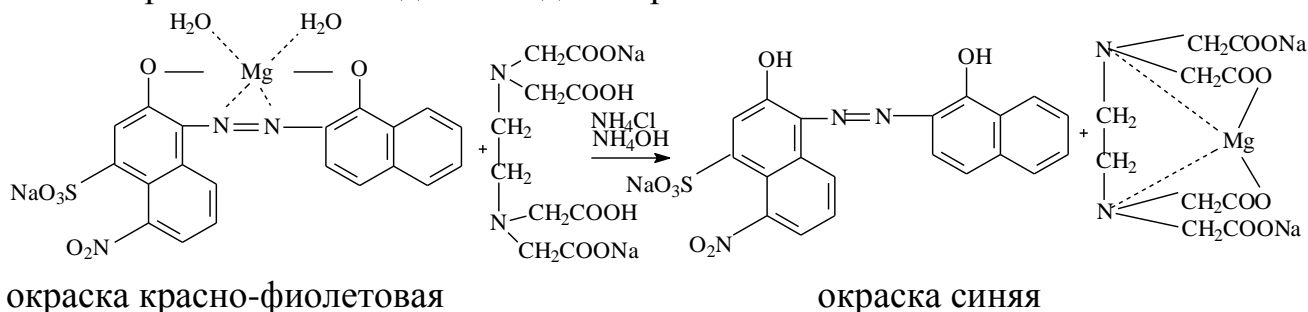
1 стадия. Реакция взаимодействия магния сульфата с индикатором:



2 стадия. Реакция титрования (взаимодействие трилона Б с ионом магния):



3 стадия. Разрушение комплекса металл-индикатор; образование комплекса металл-трилон Б и свободного индикатора:



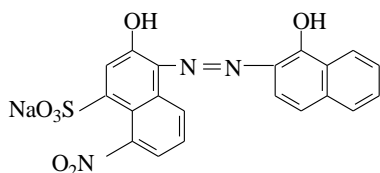
$$C = \frac{18,26 \cdot 0,01095 \cdot 1 \cdot 100\%}{0,2015} = 99,27\%$$

Комплексонометрия – титриметрический метод, основанный на реакциях комплексообразования ионов металлов с комплексоном.

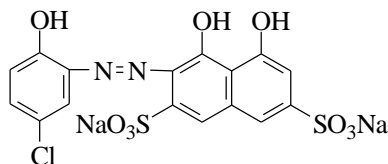
Комплексоны – это органические соединения, отличающиеся наличием в их молекулах основных и кислотных групп, обеспечивающих образование прочных растворимых в воде комплексов (хелатов) с ионами различных металлов.

Титрантом (комплексом) является трилон Б – динатриевая соль этилендиаминтетрауксусной кислоты. Реакция образования комплексов металлов с трилоном Б протекает стехиохимически, что позволяет использовать ее для количественного анализа. Для определения конца титрования используют *металлоиндикаторы* – органические вещества, способные образовывать с ионами металлов окрашенные соединения, цвет которых отличается от окраски свободных индикаторов. Обязательным условием применения металлоиндикаторов является меньшая устойчивость комплекса металл-индикатор по сравнению с комплексом металл-трилон Б.

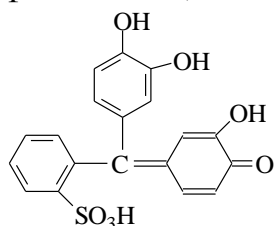
Металлоиндикаторы



Эрихром черный Т (окраска свободного индикатора синяя)



Кислотный хром темно-синий (окраска свободного индикатора сине-фиолетовая)



Пирокатехиновый фиолетовый (окраска свободного индикатора желтая)

Комплексонометрическое титрование протекает в 3 стадии

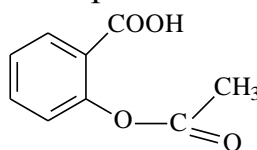
1 стадия. Взаимодействие металла с металлоиндикатором

2 стадия. Взаимодействие металла с комплексоном (трилоном Б)

3 стадия. Разрушение комплекса металлоиндикатор-металл и образование комплекса трилон Б – металл с высвобождением свободного металлоиндикатора.

Комплексонометрию используют для количественного определения солей 2-х и 3-х валентных металлов.

Задача 5. Дана структура лекарственного препарата.



Задание:

1. Проанализировав структуру соединения, приведите его русское, латинское и химическое название. Отметьте структурные особенности соединения и укажите принадлежность к соответствующей им группе веществ.

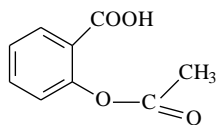
2. Предложите способы идентификации соединения, приведите уравнения химических реакций, укажите эффекты.

3. Предложите методы количественного анализа этого вещества: укажите условия титрования, приведите химизм реакций, методы фиксации точки эквивалентности, формулы расчетов.

Эталон ответа:

Acidum acetylsalicylicum Кислота ацетилсалициловая

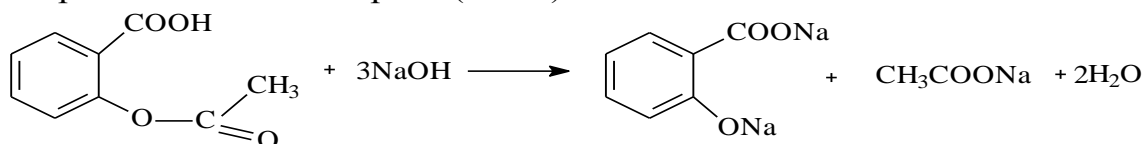
МНН Acetylsalicylic acid



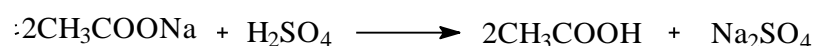
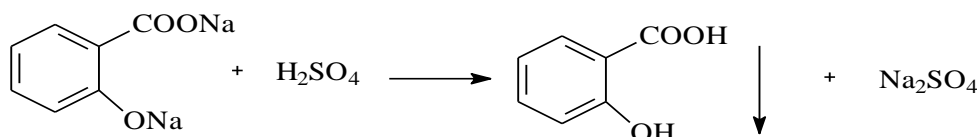
Салициловый эфир уксусной кислоты

Качественное определение

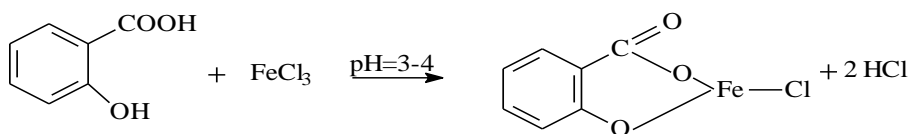
Гидролиз в щелочной среде (ГФ X)



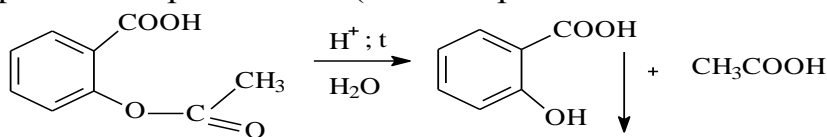
После подкисления разведенной серной кислотой образуется белый кристаллический осадок салициловой кислоты:



Салициловую кислоту, содержащуюся в осадке, идентифицируют с помощью FeCl₃ по образованию фиолетового окрашивания:

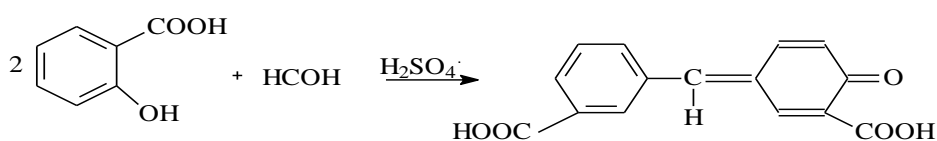


Гидролиз в кислой среде (с концентрированной H₂SO₄) – запах уксусной кислоты, при добавлении к смеси раствора формальдегида появляется розовое окрашивание (цветная реакция на салициловую кислоту).



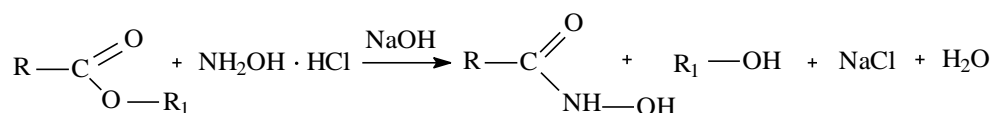
уксусная кислота
специфический запах

Определение салициловой кислоты взаимодействием с реактивом Марки (НСОН в к. H₂SO₄)

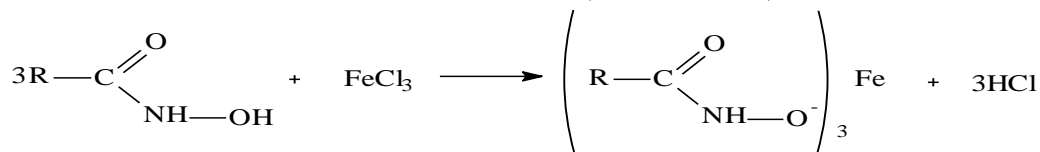


розовое окрашивание

Гидроксамовая проба



бесцветное вещество



красного цвета

гидроксаматы железа

или с $CuSO_4$ – образуются гидроксаматы меди зеленого цвета.

Количественное определение

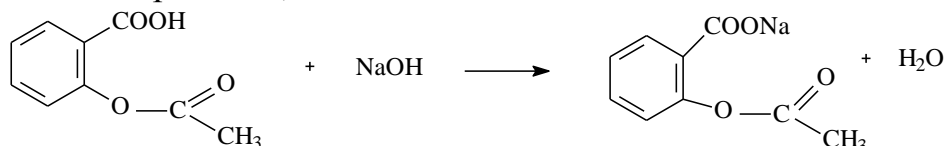
1. Прямая алкалиметрия (фармакопейный метод)

Среда – 90% этиловый спирт

Температура – 8-10°C (для подавления гидролиза ацетилсалициловой кислоты)

Индикатор – фенолфталеин

Титрант – 0,1M NaOH



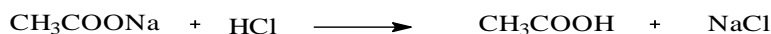
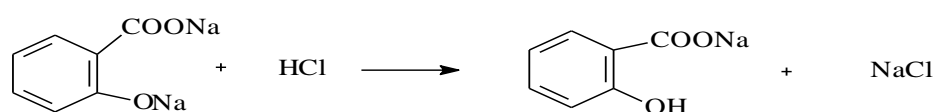
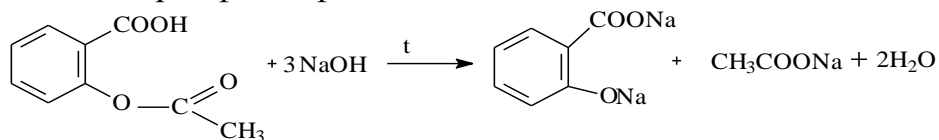
2. Обратная алкалиметрия

Условие: щелочной гидролиз проводят при нагревании

Титранты – 1-й титрант NaOH (избыток)

2-й титрант HCl

Индикатор – фенолфталеин



$$\% = T_{NaOH/AK} \cdot (V_{HCl}^k - V_{HCl}^0) \cdot 100\%/a$$

Критерии оценки собеседования по ситуационным задачам:

- **неудовлетворительно** – выставляется обучающемуся, не показавшему освоение планируемых компетенций, предусмотренных программой, допустившему серьезные ошибки в выполнении предусмотренных программой заданий;

- **удовлетворительно** – заслуживает обучающийся, показавший удовлетворительное освоение компетенций, предусмотренных программой, и профессиональных умений для осуществления профессиональной деятельности;

- **хорошо** – заслуживает обучающийся, показавший хорошее освоение компетенций, предусмотренных программой, способный к самостоятельному пополнению и обновлению знаний в ходе дальнейшего обучения и профессиональной деятельности;

- **отлично** – заслуживает обучающийся показавший отличное освоение планируемых компетенций, предусмотренных программой, всестороннее и глубокое изучение литературы, публикаций, а также умение выполнять задания с привнесением собственного видения проблемы, собственного варианта решения практической задачи, проявивший творческие способности в понимании и применении на практике содержания обучения.

Критерии выставления итоговой оценки:

Соответствует оценке по итогам собеседования при оценке за первые два этапа ГИА «зачтено».

Учебно-методическое и информационное обеспечение ГИА, включая электронно-библиотечные системы

1. Фармацевтическая химия: учебник / под ред. Г.Ф. Раменской. – М. : БИНОМ. Лаборатория знаний, 2015. – 467 с. – Текст : непосредственный.
2. Фармакогнозия. Лекарственное сырьё растительного и животного происхождения : учебное пособие / ред. Г. П. Яковлева. - 2-е изд., испр. и доп. – Санкт- Петербург : СпецЛит, 2013. - 863 с. – Текст : непосредственный.

Электронный ресурс:

1. Плетенева, Т. В. Фармацевтическая химия : учебник / под ред. Т. В. Плетеневой - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2018. - 816 с. - ISBN 978-5-9704-4014-8. - Текст : электронный // URL : <http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970440148.html> (дата обращения: 04.03.2022).

б). Дополнительная литература:

1. Фармацевтическая химия : учеб. пособие / Владимир Георгиевич Беликов . – Изд. 2-е . – М. : МЕДпресс-информ, 2008 . – 615 с. – Текст : непосредственный.

Электронный ресурс:

1. Арзамасцев, А. П. Фармацевтическая химия : учебное пособие / Под ред. А. П. Арзамасцева. - 2-е изд. , испр. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2008. -

640 с. - ISBN 978-5-9704-0744-8. - Текст : электронный // URL :
<http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970407448.html> (дата
обращения: 04.03.2022).

2. Харитонов, Ю. Я. Физическая химия : учебник / Харитонов Ю. Я. -
Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2013. - 608 с. - ISBN 978-5-9704-2390-5. - Текст
: электронный // URL :
<http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970423905.html> (дата
обращения: 04.03.2022).

г) рекомендации обучающимся по подготовке к ГИА

1. Сборник заданий в тестовой форме.
2. Перечень практических навыков.
3. Сборник ситуационных задач с эталонами ответов.