

Министерство науки и высшего образования Российской Федерации  
НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ  
ТОМСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ (НИ ТГУ)

Химический факультет

УТВЕРЖДЕНО:

И.о. декана

А. С. Князев

Оценочные материалы по дисциплине

Современные тенденции развития химической промышленности

по направлению подготовки

**04.04.01 Химия**

Направленность (профиль) подготовки:

**Фундаментальная и прикладная химия веществ и материалов**

Форма обучения

**Очная**

Квалификация

**Магистр**

Год приема

**2024**

СОГЛАСОВАНО:

Руководитель ОП

А.С. Князев

Председатель УМК

В.В. Шелковников

Томск – 2024

## **1. Компетенции и индикаторы их достижения, проверяемые данными оценочными материалами**

Целью освоения дисциплины является формирование следующих компетенций:

ПК-3 Способен к решению профессиональных производственных задач.

Результатами освоения дисциплины являются следующие индикаторы достижения компетенций:

ИПК 3.1 Анализирует имеющиеся нормативные документы по системам стандартизации, разработки и производству химической продукции и предлагает технические средства для решения поставленных задач

ИПК 3.2 Производит оценку применимости стандартных и/или предложенных в результате НИР технологических решений на применимость с учетом специфики изучаемых процессов

## **2. Оценочные материалы текущего контроля и критерии оценивания**

Элементы текущего контроля:

– выполнение и защита кейсов промышленных партнеров.

**Примеры кейсов по разработке аналитических методик в лаборатории фармразработки АО «ПФК Обновление»:**

**Кейсы по очистке от препаратов:**

### **1. Контроль очистки оборудования от лидокаина**

Лидокаин производится в форме инъекционного препарата, дозировка 20 и 100 мг/мл, однако безопасный уровень остаточного содержания лидокаина, допустимого на поверхности оборудования и следовательно, в других препаратах – не более 0,3 мкг/л. Были выявлены и успешно устранены две проблемы:

Проблема самой процедуры очистки оборудования - лидокаин с оборудования смывается легко до уровня 1000-3000 мкг/л, далее резко выходит на плато и не смывается

Проблема методики контроля – чувствительность ВЭЖХ методики 10 мкг/л.

Предложите процедуру успешной очистки оборудования от лидокаина. Подумайте над решением проблемы чувствительности методики.

### **2. Контроль очистки оборудования от дексаметазона натрия фосфата**

Безопасный уровень остаточного содержания дексаметазона натрия фосфата, допустимого на поверхности оборудования и следовательно, в других препаратах – не более 0,1 мкг/л. Проблема:

В процессе концентрирования дексаметазона натрия фосфата из водных растворов ТФЭ\* картриджами смешанного типа (ионно-обращеннофазовый) с картриджей смывается не фосфат дексаметазона, а смесь фосфата и основания дексаметазона, причем превалирует сам дексаметазон. Однако контроль содержания необходимо проводить по дексаметазону натрия фосфату.

Почему получается смесь веществ (смесь фосфата и основания дексаметазона)? Предложите способ предотвращения этого процесса или предложите другую продоподготовку.

\* - ТФЭ (твердофазная экстракция)

## Кейсы по БАДам:

### 3. Определение витамина С в БАД гематоген таблетки

В составе БАДа альбумин (источник железа для организма), витамины С, В6,9 и 12. В процессе пробоподготовки теряется больше половины витамина С. БАД растворяли в воде.

Предложите вариант пробоподготовки, который будет предотвращать потерю витамина С.

#### Дополнительные сведения для решения задачи

Состав:

**Форма выпуска:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой, массой 721 мг

| №                                   | Наименование компонентов   | Количество вещества, мг                      | Количество вещества, % |
|-------------------------------------|--|--|------------------------|
| <i>действующие вещества:</i>        |  |  |                        |
| 1                                   | Железа (II) сульфат*<br><i>в пересчете на элементарное железо</i>  | 79,616<br>16                                 | 11,374                 |
| 2                                   | Альбумин черный пищевой  | 100,000                                      | 14,286                 |
| 3                                   | L-аскорбиновая кислота (витамин С)   | 80,000                                       | 11,429                 |
| 4                                   | Пиридоксина гидрохлорид (витамин В <sub>6</sub> )  | 2,500  | 0,357                  |
| 5                                   | Меди сульфат*<br><i>в пересчете на элементарную медь</i>   | 3,940<br>1,000                               | 0,563                  |
| 6                                   | Фолиевая кислота (витамин В <sub>9</sub> )   | 0,200  | 0,029                  |
| 7                                   | Цианокобаламин* (витамин В <sub>12</sub> ), концентрат 1%-ный<br><i>в пересчете на витамин В<sub>12</sub></i>                                  | 0,300<br>0,003                               | 0,043                  |
| <i>вспомогательные вещества:</i>    |  |  |                        |
| 8                                   | Целлюлоза микрокристаллическая* (Е460i, носитель)  | ≈372,444<br>(до массы таблетки без оболочки) | 53,206                 |
| 9                                   | Поливинилпирролидон Е1201 (носитель)   | 40,000                                       | 5,714                  |
| 10                                  | Поливинилполипирролидон Е1202 (носитель)   | 7,000  | 1,000                  |
| 11                                  | Диоксид кремния аморфный (Е551, агент антислеживающий)   | 7,000  | 1,000                  |
| 12                                  | Магниева соль стеариновой кислоты (Е470, агент антислеживающий)  | 7,000  | 1,000                  |
| <b>Масса таблетки без оболочки:</b> |  | <b>700,00</b>                                | <b>100,00</b>          |
| <i>пленочное покрытие**:</i>        |  | 21,000                                       |                        |
| 13                                  | Гидроксипропилцеллюлоза (Е463, глазирователь)  | 5,970  | 28,430                 |
| 14                                  | Гидроксипропилметилцеллюлоза (Е464, глазирователь)   | 5,970  | 28,430                 |
| 15                                  | Тальк (Е 553iii, агент антислеживающий)  | 3,980  | 18,953                 |
| 16                                  | Железа оксид желтый (Е172, краситель)  | 2,703  | 12,869                 |
| 17                                  | Железа оксид красный (Е172, краситель)   | 0,639  | 3,042                  |
| 18                                  | Железа оксид черный (Е172, краситель)  | 0,639  | 3,042                  |
| 19                                  | Ароматизатор пищевой «Брауни» (носитель пропиленгликоль Е1520, носитель, агент влагоудерживающий триацетин Е1518, вкусоароматические вещества) | 1,099  | 5,233                  |
| <b>Масса таблетки с оболочкой</b>   |  | <b>721,00</b>                                | <b>100,00</b>          |

### 4. Определение витамина В6 в БАД 5-НТР

Методы ВЭЖХ (с разными комбинация колонок и подвижных фаз) и УФ-спектрофотометрия не позволяют количественно определить В6 и 5-гидрокситриптофан.

Предложите альтернативный метод анализа.

### Дополнительные сведения для решения задачи

**Состав:**

**Форма выпуска:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой, массой 512 мг

| №                                | Наименование компонентов  | Количество вещества, мг | Количество вещества, % |
|----------------------------------|---|-------------------------|------------------------|
| <i>действующие вещества:</i>     |   |                         |                        |
| 1                                | Экстракт гриффонии сухой 98 %*<br><i>В пересчете на 5-НТР*</i>  | 306,0000<br>300,0000    | 59,766                 |
| 2                                | Пиридоксина гидрохлорид<br><i>в пересчете на витамин В6</i>     | 1,8230<br>1,5000        | 0,356                  |
| <i>вспомогательные вещества:</i> |   |                         |                        |
| 3                                | Крахмал картофельный*   | 188,1770                | 36,753                 |
| 4                                | Магниева соль стеариновой кислоты (Е470, агент антислеживающий) | 4,0000                  | 0,781                  |
|                                  | <b>Масса таблетки без оболочки:</b>                             | <b>500,0000</b>         |                        |
| <i>пленочное покрытие**:</i>     |   |                         |                        |
| 5                                | Поливиниловый спирт (Е1203, глазирователь)                      | 4,8000                  | 0,938                  |
| 6                                | Тальк (Е553iii, агент антислеживающий)                          | 2,8320                  | 0,553                  |
| 7                                | Диоксид титана (Е171, краситель)                                | 2,4240                  | 0,473                  |
| 8                                | Полиэтиленгликоль (Е1521, стабилизатор)                         | 1,7760                  | 0,347                  |
| 9                                | Индигокармин (Е132, краситель)                                  | 0,1524                  | 0,030                  |
| 10                               | Оксид железа желтый (Е172, краситель)                           | 0,0156                  | 0,003                  |
|                                  | <b>Масса таблетки с оболочкой:</b>                              | <b>512,0000</b>         | <b>100,000</b>         |

Хроматографические условия, которые были использованы, но оказались не эффективными.

Подвижная фаза А: фосфатный буферный раствор (от рН 3 до рН 7, с концентрацией от 15 до 50 мМ), перхлорный буферный раствор (от 2,3 рН до 3,0 рН), растворы кислот (хлорной, фосфорной кислоты).

Подвижная фаза Б: Ацетонитрил.

Используемые колонки: Luna C18 (2) 150\*4,6 мм; Zorbax Eclipse C18 150\*4,6 мм.

**Кейсы по лекарственным препаратам:**

#### **5. Определение содержания карведилола в таблетках**

Метод определения – ВЭЖХ, что требует фильтрации всех растворов через фильтр 0,45 мкм, однако все материалы фильтров (нейлон, птфэ, пвдф, регенерированная целлюлоза) показали сорбцию карведилола. Используемые растворители: вода, растворы кислот, смеси воды/кислоты с метанолом (1:9-1:2).

Подберите пробоподготовку так, чтобы подавить сорбцию карведилола на фильтрах.

### Дополнительные сведения для решения задачи

**Состав лекарственного препарата**

*Действующее вещество:*

|  |           |            |            |
|--|-----------|------------|------------|
| Карведилол<br>(Спецификация производителя) | - 6,25 мг | - 12,50 мг | - 25,00 мг |
|--|-----------|------------|------------|

*Вспомогательные вещества:*

|                    |            |            |            |
|--------------------|------------|------------|------------|
| лактозы моногидрат | - 48,70 мг | - 68,18 мг | - 91,10 мг |
|--------------------|------------|------------|------------|

(EP, USP)

|  |             |             |             |
|--|-------------|-------------|-------------|
| кальция фосфат двузамещенный (кальция гидрофосфат) (E341)<br>(EP, USP) | - 38,55 мг  | - 50,00 мг  | - 70,00 мг  |
| гидроксипропилцеллюлоза (гипролоза) (E463)<br>(USP)                    | - 2,50 мг   | - 3,50 мг   | - 5,30 мг   |
| кроскармеллоза натрия (E468)<br>(BP, EP, USP)                          | - 2,00 мг   | - 3,00 мг   | - 4,50 мг   |
| кальция стеарат<br>(BP, EP, USP)                                       | - 1,00 мг   | - 1,40 мг   | - 2,00 мг   |
| магния стеарат<br>(BP, EP, USP)  | - 0,70 мг   | - 1,00 мг   | - 1,50 мг   |
| кремния диоксид коллоидный (аэросил)<br>(BP, EP, USP)                  | - 0,30 мг   | - 0,42 мг   | - 0,60 мг   |
| Масса таблеток   | - 100,00 мг | - 140,00 мг | - 200,00 мг |

#### Фрагменты аналитической методики

*Подвижная фаза А.* 10,0 мл *триэтиламина Р* растворяют в 1000 мл *воды Р*, доводят рН полученного раствора до значения  $3,00 \pm 0,05$  потенциометрически с помощью *фосфорной кислоты Р*, перемешивают, дегазируют и фильтруют через нейлоновый (Lab-Support, кат. № FBM047NY045 или аналогичного качества) мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм.

*Подвижная фаза Б.* *Ацетонитрил Р* дегазируют и фильтруют через нейлоновый (Lab-Support, кат. № FBM047NY045 или аналогичного качества) мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм.

*Испытуемый раствор.* (Для дозировки 6,25 мг) 100 мг порошка растертых таблеток (не менее 20 шт), помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, прибавляют 15 мл растворителя, обрабатывают ультразвуком в течение 15 мин, охлаждают до комнатной температуры, доводят объем раствора растворителем до метки и перемешивают.

5,0 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, доводят объем раствора растворителем до метки, перемешивают и фильтруют через мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм, отбрасывая первые порции фильтрата.

*Хроматографические условия:*

|                     |  |
|---------------------|--|
| Колонка             | Luna C18 (2), 150 × 4,6 мм, 5 мкм, Phenomenex, кат. № 00F-4252-E0. |
| Температура колонки | 30 °C  |
| Скорость потока     | 1,0 мл/мин   |
| Соотношение фаз     | подвижная фаза А – 65 %, подвижная фаза Б – 35 %                   |
| Детектор            | спектрофотометрический, 240 нм                                     |
| Объем пробы         | 10 мкл   |

#### **6. Определение витамина В12 в лекарственном препарате смеси витаминов**

Таблетки, содержащие витамины В1, В6 и В12. Содержание В12 всего 3 мкг в таблетке. Для определения его содержания берётся большая навеска, массой около 10 таблеток. Использование разных растворителей (водные растворы, смеси с органикой, чистые органические растворители) не позволяло определить больше 80% от номинального содержания. Тест проверки фильтров показал пригодность нейлонового мембранного фильтра.

Предположите причины, почему В12 определяется примерно на уровне 80% от номинального содержания, и предложите варианты решений.

### **Дополнительные сведения для решения задачи**

#### **Состав лекарственного препарата:**

##### *Действующие вещества:*

|   |                       |
|---|-----------------------|
| Бенфотиамин<br>(НД производителя)   | 100,000 мг            |
| Пиридоксина гидрохлорид<br>(НД производителя)                                   | 100,000 мг            |
| Цианокобаламин 1 %-ный<br>(в пересчете на цианокобаламин)<br>(НД производителя) | 0,200 мг<br>2,000 мкг |

##### *Вспомогательные вещества:*

|   |            |
|---|------------|
| целлюлоза микрокристаллическая<br>(BP, EP, USP) | 219,240 мг |
| повидон К-30<br>(EP, USP)                       | 16,200 мг  |
| кальция стеарат<br>(BP, EP, USP)                | 4,590 мг   |
| тальк<br>(BP, EP, USP)                          | 4,580 мг   |
| кроскармеллоза натрия<br>(EP, USP)              | 4,530 мг   |
| полисорбат 80<br>(BP, EP, USP)                  | 0,660 мг   |
| Масса таблетки без оболочки                     | 450,000 мг |

##### *Состав оболочки:*

|  |                                  |
|--|----------------------------------|
| [сухая смесь для пленочного покрытия<br>(НД производителя)<br>состоящая из<br>гипромеллоза (E464)<br>титана диоксид (E171)<br>макрогол 4000 (E1521)] | 7,933 мг<br>4,200 мг<br>1,867 мг |
| или<br>гипромеллоза (E464)<br>(EP, USP)<br>титана диоксид (E171)<br>(BP, EP, USP)<br>макрогол 4000 (E1521)<br>(EP, USP)                              | 7,933 мг<br>4,200 мг<br>1,867 мг |
| Масса таблетки с оболочкой   | 464,000 мг                       |

#### **Фрагменты аналитической методики**

*Подвижная фаза А.* 28 г натрия перхлората Р растворяют в 1000 мл воды Р, доводят рН полученного раствора до значения  $3,00 \pm 0,05$  потенциометрически с помощью хлорной кислоты Р, перемешивают, дегазируют и фильтруют через нейлоновый (Lab-Support, кат. № FBM047NY045 или аналогичного качества) мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм.

*Подвижная фаза Б. Ацетонитрил Р* дегазируют и фильтруют через нейлоновый (Lab-Support, кат. № FBM047NY045 или аналогичного качества) мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм.

*Испытуемый раствор.* 3500 мг порошка растертых таблеток (не менее 20 штук) помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, прибавляют 15 мл *воды Р*, встряхивают на орбитальном шейкере в течение 5 мин со скоростью 250 об/мин, обрабатывают ультразвуком в течение 10 мин, охлаждают до комнатной температуры, доводят объем раствора *водой Р* до метки, перемешивают и фильтруют через нейлоновый (Lab-Support, кат. № WNY2545N или аналогичного качества) мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм, отбрасывая первые 5 мл фильтрата.

#### *Хроматографические условия*

|                         |   |
|-------------------------|---|
| Колонка                 | Zorbax SB-Aq, 150 × 4,6 мм 5 мкм, Agilent Technologies, кат. № 883975-914 |
| Температура колонки     | 30°C  |
| Скорость потока         | 2 мл/мин  |
| Детектор                | диодно-матричный, 360 нм  |
| Объем пробы             | 500 мкл   |
| Скорость отбора пробы   | 200 мкл/мин   |
| Скорость введения пробы | 200 мкл/мин   |
| Длина кюветы            | 60 мм   |
| Насос                   | бинарный (смешивание при высоком давлении)                                |
| Способ элюирования      | градиентный (таблица 1)   |

#### Критерии оценивания:

При решении и защите кейсов оценивается освоение студентом следующий компетенций: ПК-3.

Результаты решения и защиты кейсов оцениваются по двухбалльной системе: «зачтено», «не зачтено»

Оценка «зачтено» выставляется, если даны правильные ответы на все поставленные в кейсе вопросы и студент отвечает на дополнительные вопросы в процессе защиты.

Оценка «не зачтено» выставляется, если кейс решен некорректно, студент при защите затрудняется с ответами на поставленные вопросы.

### **3. Оценочные материалы итогового контроля (промежуточной аттестации) и критерии оценивания**

Промежуточная аттестация проводится в форме зачета. Зачет выставляется на основании результатов текущей аттестации.

Оценка «зачтено» выставляется, если в результате текущей аттестации студент выполнил и защитил более 75% кейсов.

Оценка «не зачтено» выставляется, если студент выполнил и защитил менее 75% кейсовых заданий.

#### **Информация о разработчиках**

Князев Алексей Сергеевич, д.х.н., доцент, кафедра аналитической химии химического факультета доцент