

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
Б.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-обращенофазовый) 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* <i>в пересчете на элементарное железо</i>	79,616 16	11,374
2	Альбумин черный пищевой	100,000	14,286
3	L-акорбиновая кислота (витамин С)	80,000	11,429
4	Пиридоксина гидрохлорид (витамин В ₆)	2,500	0,357
5	Меди сульфат* <i>в пересчете на элементарную медь</i>	3,940 1,000	0,563
6	Фолиевая кислота (витамин В ₉)	0,200	0,029
7	Цианокобаламин* (витамин В ₁₂), концентрат 1%-ный <i>в пересчете на витамин В₁₂</i>	0,300 0,003	0,043
<i>вспомогательные вещества:</i>			
8	Целлюлоза микрокристаллическая* (E460i, носитель)	≈372,444 (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	Магниевая соль стеариновой кислоты (Е470, агент антислеживающий)	7,000	1,000
Масса таблетки без оболочки:			700,00
<i>пленочное покрытие**:</i>			100,00
13	Гидроксипропилцеллюлоза (Е463, глазирователь)	5,970	28,430
14	Гидроксипромилметилцеллюлоза (Е464, глазирователь)	5,970	28,430
15	Тальк (Е 553ii, 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
Масса таблетки с оболочкой			721,00
			100,00

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 %* <i>В пересчете на 5-HTP*</i>	306,0000 300,0000	59,766
2	Пиридоксина гидрохлорид <i>в пересчете на витамин В6</i>	1,8230 1,5000	0,356
<i>вспомогательные вещества:</i>			
3	Крахмал картофельный*	188,1770	36,753
4	Магниевая соль стеариновой кислоты (Е470, агент антислеживающий)	4,0000	0,781
<i>Масса таблетки без оболочки:</i>		500,0000	
<i>пленочное покрытие**:</i>			
5	Поливиниловый спирт (Е1203, глазирователь)	4,8000	0,938
6	Тальк (Е553ii, 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
<i>Масса таблетки с оболочкой:</i>		512,0000	100,000

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

Подвижная фаза А: фосфатный буферный раствор (от pH 3 до pH 7, с концентрацией от 15 до 50 мМ), перхлорный буферный раствор (от 2,3 pH до 3,0 pH), 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 - 6,25 мг - 12,50 мг - 25,00 мг
(Спецификация производителя)

Вспомогательные вещества:

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

(EP, USP)			
кальция фосфат двузамещенный (кальция гидрофосфат) (E341)	- 38,55 мг	- 50,00 мг	- 70,00 мг
(EP, USP)			
гидроксипропилцеллюлоза (гипролоза) (E463)	- 2,50 мг	- 3,50 мг	- 5,30 мг
(USP)			
кроскармеллоза натрия (E468)	- 2,00 мг	- 3,00 мг	- 4,50 мг
(BP, EP, USP)			
кальция стеарат	- 1,00 мг	- 1,40 мг	- 2,00 мг
(BP, EP, USP)			
магния стеарат	- 0,70 мг	- 1,00 мг	- 1,50 мг
(BP, EP, USP)			
кремния диоксид коллоидный (аэросил)	- 0,30 мг	- 0,42 мг	- 0,60 мг
(BP, EP, USP)			
Масса таблетки	- 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 pH 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 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 мембранныго 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 (НД производителя)	100,000 мг
Пиридоксина гидрохлорид (НД производителя)	100,000 мг
Цианокобаламин 1 %-ный (в пересчете на цианокобаламин) (НД производителя)	0,200 мг 2,000 мкг

Вспомогательные вещества:

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

Состав оболочки:

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

Фрагменты аналитической методики

Подвижная фаза A. 28 г натрия перхлората P растворяют в 1000 мл воды P, доводят pH полученного раствора до значения $3,00 \pm 0,05$ потенциометрически с помощью хлорной кислоты P, 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