

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«КАЗАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ**

**СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО
АНАЛИЗА**

Учебное пособие для обучающихся по специальности «Фармация»

КАЗАНЬ - 2019

УДК 615.011.5 (075.8)
ББК 52.81 я 73
С568

Печатается по решению Центрального координационно-методического совета
ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России

Составители:

кандидат фармацевтических наук, доцент Института фармации ФГБОУ ВО
Казанский ГМУ Минздрава России **Тухбатуллина И.К.**
кандидат фармацевтических наук, ассистент Института фармации ФГБОУ ВО
Казанский ГМУ Минздрава России **Ситенкова А.В.**
ассистент Института фармации ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России
Ситенков А.Ю.
ассистент Института фармации ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России
Насибуллин Ш.Ф.
кандидат фармацевтических наук, директор Института фармации ФГБОУ ВО
Казанский ГМУ Минздрава России, доцент **Мустафин Р.И.**

Рецензенты:

кандидат биологических наук, доцент Института фармации
ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России **Шиловская Е.В.**

кандидат химических наук, начальник отдела контроля качества
АО «ТАТХИМФАРМПРЕПАРАТЫ» **Садыкова Е.Р.**

С568 Современные методы фармацевтического анализа. Учебное пособие для обучающихся по специальности «Фармация». / Тухбатуллина И.К., Ситенкова А.В., Ситенков А.Ю., Насибуллин Ш.Ф., Мустафин Р.И. - Казань: КГМУ, 2019. – 83 с.

Учебно-методическое пособие по дисциплине «Современные методы фармацевтического анализа» предназначено для студентов 3 и 5 курсов Института фармации ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, обучающихся по специальности 33.05.01 «Фармация», и позволяет обучающимся ориентироваться в рабочей программе по дисциплине, а также в рамках дистанционного курса «Современные методы фармацевтического анализа» образовательного портала КазГМУ.

СОДЕРЖАНИЕ

Обращение к обучающимся	4
1. Планируемые результаты обучения по дисциплине	5
2. Требования к посещаемости	7
3. Текущий контроль.....	7
4. Промежуточная аттестация	10
5. Структура и содержание дисциплины	12
6. Планы занятий и организация самостоятельной работы	14
7. Организация самостоятельной работы обучающихся.....	66
8. Методические указания для обучающихся по освоению дисциплины	67
9. Список использованной литературы:.....	68
Приложение 1	70
Приложение 2	73

ОБРАЩЕНИЕ К ОБУЧАЮЩИМСЯ

Уважаемые обучающиеся!

Вы приступаете к изучению дисциплины «Современные методы фармацевтического анализа» на базе УМК фармацевтической химии с курсами аналитической и токсикологической химии Института фармации. В ходе освоения данного курса вы сможете сформировать представление об основных физико-химических методах фармацевтического анализа, об их использовании в контроле качества и разработке лекарственных средств. При обучении на данном курсе вы приобретете умения качественно проводить эксперимент и грамотно интерпретировать полученные результаты.

Мы надеемся, что в ходе изучения данной дисциплины у вас сформируются умения и навыки для подготовки к профессиональной деятельности по специальности «Фармация».

Вы будете посещать практические занятия. На практические занятия следует приходить подготовленными. Для организации самостоятельной работы мы подготовили для вас вопросы для самоконтроля, ситуационные задачи. Изучение дисциплины заканчивается зачетом. Помните, что активное участие на занятиях – залог успешной сдачи зачета.

Преподаватели дисциплины:

- кандидат фармацевтических наук, доцент Руслан Ибрагимович Мустафин;
- кандидат фармацевтических наук, ассистент Александра Викторовна Ситенкова;
- ассистент Александр Юрьевич Ситенков;
- ассистент Шамиль Флюрович Насибуллин.

Телефон УМК фармацевтической химии с курсами аналитической и токсикологической химии: 521-37-82.

Дисциплина изучается в 5 и 9 семестрах.

1. ПЛАНИРУЕМЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ОБУЧЕНИЯ ПО ДИСЦИПЛИНЕ

Цель освоения дисциплины (модуля) – формирование у студентов системных знаний, умений и навыков в области стандартизации и оценки качества лекарственных средств (ЛС).

Задачи освоения дисциплины (модуля):

1. Приобретение теоретических знаний качественного и количественного анализа ЛС, прогнозирования возможных превращений ЛС в процессе хранения.

2. Формирование умения организовывать и выполнять анализ ЛС с использованием современных методов фармацевтического анализа.

3. Приобретение умений и компетенций осуществлять контроль качества ЛС в соответствии с законодательными и нормативными документами.

Изучение дисциплины направлено на формирование следующих профессиональных компетенций (ПК):

Код компетенции	<u>ПК-10</u>	<u>ПК-12</u>	<u>ПК-18</u>
<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>
<i>Содержание компетенции</i>	способность к проведению экспертизы лекарственных средств с помощью химических, биологических физико-химических и иных методов	способность к проведению контроля качества лекарственных средств в условиях фармацевтических организаций	способность к организации контроля качества лекарственных средств в условиях фармацевтических организаций
<i>ЗНАТЬ</i>	физико-химические константы лекарственных веществ, способы определения температуры плавления, угла вращения, удельного	особенности анализа отдельных лекарственных форм; понятия распадаемости, растворения, прочности, особенности анализа мягких	понятие валидации; валидационные характеристики методик качественного и количественного анализа

Код компетенции	<u>ПК-10</u>	<u>ПК-12</u>	<u>ПК-18</u>
<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>
	показателя поглощения, температуры кипения	лекарственных форм	
<i>УМЕТЬ</i>	определять общие показатели качества лекарственных веществ: растворимость, температуру плавления, плотность, кислотность и щелочность, прозрачность, цветность, золу, потерю в массе при высушивании	планировать анализ лекарственных средств в соответствии с их формой по нормативным документам и оценивать их качество по полученным результатам	устанавливать количественное содержание лекарственных веществ в субстанции и лекарственных формах физико-химическими методами
<i>ВЛАДЕТЬ</i>	навыками интерпретации результатов анализа лекарственных средств для оценки их качества; стандартными операционными процедурами по определению порядка и оформлению документов для декларации о соответствии готового продукта требованиям нормативных документов	навыками интерпретации результатов анализа лекарственных средств для оценки их качества; стандартными операционными процедурами по определению порядка и оформлению документов для декларации о соответствии готового продукта требованиям нормативных документов	навыками интерпретации результатов анализа лекарственных средств для оценки их качества; стандартными операционными процедурами по определению порядка и оформлению документов для декларации о соответствии готового продукта требованиям нормативных документов

2. ТРЕБОВАНИЯ К ПОСЕЩАЕМОСТИ

Ожидается, что вы будете посещать все учебные мероприятия. Присутствие будет фиксироваться в журналах успеваемости. В случае заболевания или других причин, по которым вы не сможете присутствовать на занятиях, вы должны поставить в известность преподавателя, предоставить медицинскую справку. Отработка пропущенных семинарских занятий потребует выполнения всех видов практических заданий, согласно программе дисциплины на занятиях.

Студенты, которые пропустили более 50% занятий, должны будут пройти дисциплину повторно.

3. ТЕКУЩИЙ КОНТРОЛЬ

Процедура оценивания результатов обучения осуществляется на основе Положения Казанского ГМУ о формах, периодичности и порядке текущего контроля успеваемости и промежуточной аттестации обучающихся. Текущему контролю успеваемости (далее – ТКУ) подлежат следующие виды учебной деятельности студентов по дисциплине «Современные методы фармацевтического анализа»: работа на практических занятиях, результаты самостоятельной работы. ТКУ проводится преподавателем, прикрепленным для реализации образовательной программы в конкретной академической группе или преподавателем, ответственным за виды учебной деятельности обучающихся.

ТКУ по дисциплине «Современные методы фармацевтического анализа» проводится в форме оценки за выполнение тестовых заданий, практических работ, ситуационных задач, устных опросов, коллоквиума. Текущий контроль результатов самостоятельной работы проводится на каждом занятии выборочно для 30-50% студентов. По окончании каждого раздела тематического плана (модуля) ТКУ проводится для всех студентов группы. На практических занятиях преподавателем оценивается любое, особенно успешное действие (например, участие в дискуссии), отметкой фиксируется только полноценный ответ. Студент имеет право аргументировано оспорить выставленную оценку. За каждую учебную задачу или группу задач, показывающих овладение отдельным умением, ставится отдельная отметка.

Оценка успеваемости студентов по отдельной теме выражается по 10-балльной шкале, по разделу (модулю) по 100-балльной шкале. Оценка обязательно отражается в учебном журнале.

Виды текущего контроля:

Т	тестирование	ПР	практическая работа
С	собеседование (устный опрос)	СЗ	ситуационная задача

Критерии оценки по формам текущего контроля

Для оценивания результатов обучения в виде **знаний** используются следующие типы контроля:

– **тестирование**. *Критерии оценки:*

Оценка по тесту выставляется пропорционально доле правильных ответов:

90-100% - оценка «отлично»,

80-89% - оценка «хорошо»,

70-79% - оценка «удовлетворительно»,

Менее 70% правильных ответов – оценка «неудовлетворительно».

– **собеседование (устный опрос)**. *Критерии оценки.*

«Отлично» (10 баллов) ставится за такие знания, когда студент обнаруживает усвоение всего объема программного материала, выделяет главные положения в изученном материале, не допускает ошибок в воспроизведении изученного материала и не затрудняется при ответах на видоизмененные вопросы.

«Отлично» (9 баллов) ставится за знания, когда студент знает весь изученный материал, не допускает серьезных ошибок, легко устраняет отдельные неточности с помощью дополнительных вопросов, отвечает без особых затруднений на вопросы преподавателя.

«Хорошо» (8 баллов) ставится за знания, когда студент, в целом, хорошо знает изученный материал, отвечает, как правило, без особых затруднений на вопросы преподавателя, но допускает отдельные неточности и затруднения в ответах на вопросы преподавателя.

«Удовлетворительно» (7 баллов) ставится за знания, когда студент обнаруживает усвоение основного материала, но испытывает затруднение при его самостоятельном воспроизведении и требует дополнительных и уточняющих вопросов преподавателя,

предпочитает отвечать на вопросы воспроизводящего характера и испытывает затруднение при ответах на видоизмененные вопросы.

«Неудовлетворительно» (6 баллов и менее) ставится, когда у студента имеются фрагментарные представления об изученном материале и большая часть материала не усвоена, либо за полное незнание студентом пройденного материала.

Для оценивания результатов обучения в виде умений используются следующие типы контроля:

– **практическая работа** проводится в виде решения практической стандартной ситуационной задачи с оформлением отчета по результатам ее выполнения (протокол анализа).

Критерии оценки:

Оценивается самостоятельность при выполнении практической работы, активность работы в аудитории, правильность выполнения заданий, уровень подготовки к занятиям. Указывается диапазон баллов в алгоритме ответа к заданию.

«Отлично» (10 баллов) ставится за такие знания, когда студент обнаруживает усвоение всего объема программного материала, выделяет главные положения в изученном материале, не допускает ошибок в воспроизведении изученного материала и не затрудняется при ответах на видоизмененные вопросы.

«Отлично» (9 баллов) ставится за знания, когда студент знает весь изученный материал, не допускает серьезных ошибок, легко устраняет отдельные неточности с помощью дополнительных вопросов, отвечает без особых затруднений на вопросы преподавателя.

«Хорошо» (8 баллов) ставится за знания, когда студент, в целом, хорошо знает изученный материал, отвечает, как правило, без особых затруднений на вопросы преподавателя, но допускает отдельные неточности и затруднения в ответах на вопросы преподавателя.

«Удовлетворительно» (7 баллов) ставится за знания, когда студент обнаруживает усвоение основного материала, но испытывает затруднение при его самостоятельном воспроизведении и требует дополнительных и уточняющих вопросов преподавателя, предпочитает отвечать на вопросы воспроизводящего характера и испытывает затруднение при ответах на видоизмененные вопросы.

«Неудовлетворительно» (6 баллов и менее) ставится, когда у студента имеются фрагментарные представления об изученном

материале и большая часть материала не усвоена, либо за полное незнание студентом пройденного материала.

Для оценивания результатов обучения в виде **навыков** используются следующие типы контроля:

– **ситуационная задача** используется для оценки умений студента применять теоретические знания в конкретной практической ситуации, чаще нестандартной.

Критерии оценки:

Студентам предлагаются задачи различной степени сложности с профессионально-ориентированной ситуацией. Обучающиеся анализируют ситуацию, ищут варианты решения проблемы, предлагают и обосновывают оптимальные пути решения.

«Отлично» (90-100 баллов) – ответ по ситуационной задаче верен, научно аргументирован, со ссылками на пройденные темы.

«Хорошо» (80-89 баллов) – ответ по ситуационной задаче верен, научно аргументирован, но без ссылок на пройденные темы.

«Удовлетворительно» (70-79 баллов) – ответ по ситуационной задаче верен, но не аргументирован, либо ответ неверен, но представлена попытка обосновать его с альтернативных научных позиций, пройденных в курсе.

«Неудовлетворительно» (0-69 баллов) – ответ по ситуационной задаче неверен и не аргументирован.

4. ПРОМЕЖУТОЧНАЯ АТТЕСТАЦИЯ

Промежуточная аттестация – зачет. При проведении промежуточной аттестации (зачета) учитываются результаты ТКУ в течение семестра и применяется балльно-рейтинговая система, утвержденная Положением Казанского ГМУ о формах, периодичности и порядке текущего контроля успеваемости и промежуточной аттестации обучающихся.

Критерии оценки / шкала оценивания зачета:

«Отлично» (90-100 баллов) – оцениваются ответы, содержание которых основано на глубоком всестороннем знании предмета, основной и дополнительной литературы, изложено логично, аргументированно и в полном объеме. Основные понятия, выводы и обобщения сформулированы убедительно и доказательно. Студент

показал глубокие знания теоретических основ методов анализа, а также их применения в фармацевтической практике.

«Хорошо» (80-89 баллов) – оцениваются ответы, основанные на твердом знании предмета, основной литературы, с незначительными пробелами в знаниях дополнительной литературы. Студент дал достаточно полные ответы на теоретический вопрос и на вопросы к тексту, но нет представления о практическом применении методов в фармацевтическом анализе.

«Удовлетворительно» (70-79 баллов) – оцениваются ответы, которые базируются на знании основ предмета, но имеются некоторые пробелы в усвоении материала. Студент испытывает затруднения в изложении и понимании применения методов анализа.

«Неудовлетворительно» (менее 70 баллов) – оцениваются ответы, в которых обнаружено незнание основных проблем и категорий предмета согласно учебной программе, содержание основного материала не усвоено, обобщений и выводов нет.

Пример билета для зачета:

1. Высокоэффективные жидкостные хроматографы, устройство, принцип работы (35б).

2. Тест «Растворение» в анализе суппозиторий на липофильной основе в соответствии с требованиями ГФ XIV(35б).

3. Ситуационная задача. Рассчитайте содержание преднизолона в таблетках по 0,001 г, если точную навеску порошка растертых таблеток 0,0525 г взболтали с 25 мл 95% этанола в мерной колбе вместимостью 50 мл. Затем объем довели этанолом до метки, раствор перемешали и профильтровали. 25 мл фильтрата разбавили этанолом до 50 мл в мерной колбе. Оптическая плотность полученного раствора, измеренная при длине волны 242 нм в кювете с толщиной слоя 1 см, равна 0,45. Раствор сравнения – 95%-этанол. Такое же измерение повторили с 0,001% раствором преднизолона, при этом оптическая плотность (D_s) составила 0,42. Средняя масса таблетки равна 0,050 г. (30б).

Зачетные (теоретические) вопросы (100 баллов)

К каждому билету приложен алгоритм ответа студента и указано количество баллов за каждый пункт алгоритма. Всего 3 вопроса. За 1 и 2 вопросы максимально назначается 35 баллов, за 3 вопрос – 30 баллов.

5. СТРУКТУРА И СОДЕРЖАНИЕ ДИСЦИПЛИНЫ

<i>Разделы / темы</i>	<i>Всего (в акад. час.)</i>	<i>Виды учебных занятий</i>				<i>ДО</i>	<i>СРС</i>	<i>КК</i>
		<i>Аудиторные учебные занятия</i>						
		<i>Л</i>	<i>ИЛ</i>	<i>П</i>	<i>ИП</i>			
Раздел 1. Оптические методы анализа лекарств	16	-		8			8	
Оптические методы анализа. Теоретические основы. Поляриметрия	8	-		4			4	ПК-10 ПК-12 ПК-18
Рефрактометрия в анализе лекарственных средств	8	-		4			4	ПК-10 ПК-12 ПК-18
Раздел 2. Методы разделения. Хроматографические методы анализа лекарств	20	-		10			10	ПК-10 ПК-12 ПК-18
Ионообменная хроматография	10	-		5			5	ПК-10 ПК-12 ПК-18
Тонкослойная хроматография Зачет	10	-		5			5	ПК-10 ПК-12 ПК-18
Итого 5 семестр	36	-		18			18	
Раздел 3. Методы, основанные на поглощении электромагнитного излучения	8	-		8			-	
Спектрофотометрия	-	-		4			-	ПК-10 ПК-12 ПК-18
Инфракрасная спектроскопия	-	-		4			-	ПК-10 ПК-12 ПК-18
Раздел 4. Газовая и жидкостная	16	-		16			-	

хроматография								
Высокоэффективная жидкостная хроматография	-	-		8			-	ПК-10 ПК-12 ПК-18
Газоадсорбционная хроматография Коллоквиум №1 по темам 3.1.-4.2.	-	-		8			-	ПК-10 ПК-12 ПК-18
Раздел 5. Тест «растворение» в анализе лекарственных препаратов	12	-		12			-	
Фармакопейные методы теста «растворение»	-	-		4			-	ПК-10 ПК-12 ПК-18
Тест «растворение» в анализе различных лекарственных форм	-	-		4			-	ПК-10 ПК-12 ПК-18
Зачет	-	-		4			-	
Итого 9 семестр	36	-		36			-	
ВСЕГО	72	-		54			18	

Примечание:

Л – лекция

ИЛ – интерактивная лекция

П – практическое занятие

ИП – интерактивное практическое занятие

ДО – дистанционное обучение

СРС – самостоятельная работа студента

КК – код компетенции

6. ПЛАНЫ ЗАНЯТИЙ И ОРГАНИЗАЦИЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ

5 семестр

Раздел 1. Оптические методы анализа лекарств.

Занятие по теме «Оптические методы анализа лекарств. Теоретические основы. Поляриметрия»

Основные вопросы для обсуждения: Классификация оптических методов анализа. Теоретические основы. Применение в анализе лекарственных веществ. Поляриметрия. Сущность метода. Определение оптического вращения, угол вращения, удельное вращение. Применение поляриметрии в анализе лекарственных средств.

Форма текущего контроля: Собеседование. Решение ситуационной задачи. Оценка практических навыков.

Технологическая карта занятия

1	Организационный момент (проверка присутствия, рассадка по практическим работам)	5 мин.
2	Контроль исходного уровня теоретических знаний (тесты)	20 мин.
3	Ответ на возникшие в ходе подготовки вопросы по теоретической части. Устное собеседование	45 мин.
4	Выполнение студентами практической работы по теме. Оформление протокола.	80 мин.
5	Доклад преподавателю о проделанной студентом работе. Общее обсуждение результатов.	25 мин.
6	Пояснения преподавателя по домашнему заданию	5 мин.
	Итого	180 мин.

Поляриметрический метод анализа основан на способности веществ отклонять плоскость поляризации при прохождении через них поляризованного света.

Вещества, отклоняющие плоскость поляризации света вправо или влево, называются оптически активными.

Если вращение плоскости поляризации происходит вправо (по движению часовой стрелки), то вещество называют право-

вращающим и перед названием его ставят индекс d или знак "+" (плюс); если вращение плоскости поляризации происходит влево (против часовой стрелки), то вещество называют левовращающим и перед названием его ставят индекс l или знак "-" (минус).

Величину отклонения плоскости поляризации от начального положения, выраженную в угловых градусах, называют углом вращения и обозначают греческой буквой α .

Величина угла вращения зависит от природы оптически активного вещества, толщины его слоя, температуры, природы растворителя и длины волны света.

Как правило, определение оптического вращения проводят при 20°C и при длине волны линии D спектра натрия (589,3).

Оптическая активность вещества характеризуется удельным вращением, т.е. вращением плоскости поляризации, вызванного слоем вещества (l) толщиной 1 дм при концентрации C , равной 1 г вещества в 1 мл объема при 20°C . Обозначают удельное вращение знаком $[\alpha]_{D20}$.

Удельное вращение растворов вычисляют по формуле:

$$[\alpha]_{D20} = \frac{\alpha \cdot 100}{l \cdot C}$$

где α - измеренный угол вращения, градусы;

l - толщина слоя раствора, дм;

C - концентрация раствора, %.

Для жидких индивидуальных веществ удельное вращение определяется по формуле:

$$[\alpha]_{D20} = \frac{\alpha}{l \cdot \rho}$$

где α - измеренный угол вращения, градусы;

l - толщина слоя вещества, дм;

ρ - плотность жидкости, г/см³.

Практическая работа: Определение удельного вращения фармацевтических субстанций

Цель работы: определение удельного вращения оптически активных веществ с помощью поляриметра.

Объект исследования: субстанции аскорбиновой кислоты, глюкозы безводной, ментола.

Задачи:

1. Приготовление растворов оптически активных веществ.
2. Измерение угла вращения.
3. Определение удельного вращения плоскости поляризации.

1. Приготовление растворов оптически активных веществ

Приготовление раствора аскорбиновой кислоты: готовят 10% водный раствор аскорбиновой кислоты.

Приготовление раствора глюкозы: 5 г субстанции растворяют в небольшом объеме свежепрокипяченной и охлажденной воды и количественно переносят в мерную колбу вместимостью 50 мл. К раствору прибавляют 2 капли раствора аммиака, доводят объем раствора водой до метки, тщательно перемешивают, отстаивают в течение 40 минут.

Приготовление раствора ментола: готовят 10 % раствор ментола в 95 % спирте.

2. Измерение угла вращения приготовленных растворов

Порядок работы.

1. Окуляр зрительной трубы и лупу шкалы устанавливают (при помощи вращения их оправ) на максимальную резкость изображения так, чтобы вертикальная линия, разделяющая поле зрения на две половины, была четко видна, а в поле зрения лупы ясно были видны штрихи и цифры нижней шкалы и нониуса (верхней шкалы).

2. Установка прибора на 0. Для этого добиваются полной однородности обеих половинок поля зрения с помощью рукоятки передачи. При этом нулевые деления шкалы и нониуса должны совпадать. В противном случае с помощью ключа перемещают нониус до совмещения его нулевого деления с нулевым делением шкалы.

3. Заполнение поляриметрической кюветы. Перед наполнением кювету промывают испытуемым раствором два раза; жидкости наливают столько, чтобы она выступала поверх краев трубки. Выжидают некоторое время, чтобы пузырьки газа поднялись вверх. Закрывают кювету чистым стеклом, как бы срезая выступающую жидкость.

4. Поляриметрическую кювету с испытуемым раствором вкладывают в камеру прибора, при этом изменяется однородность

обеих половинок поля зрения. Вращением рукоятки передачи уравнивают их освещенность.

5. Производят отсчет показаний с точностью до 0,01.

6. Затем повторяют уравнивание освещенностей обеих половин поля зрения, и снова проводят отсчет показаний, повторяя 5 раз. Берут среднеарифметическое и принимают за результат.

3. Расчет удельного вращения

Удельное вращение растворов вычисляют по формуле:

$$[\alpha]_{D^{20}} = \frac{\alpha \cdot 100}{l \cdot C}$$

где α - измеренный угол вращения, градусы;

l - толщина слоя раствора, дм;

C - концентрация раствора, %.

4. Делают вывод о соответствии анализируемых субстанций нормативной документации

Самостоятельная работа по теме «Оптические методы анализа лекарств. Теоретические основы. Поляриметрия»

Требования к выполнению самостоятельной работы: изучить литературу по теме занятия и ответить на поставленные вопросы.

- Изучить устройство поляриметра и принцип его работы;
- Выполнить исследовательскую работу в форме решения ситуационной задачи (см. приложение);

Вопросы для самостоятельной работы студента:

1. Оптические методы анализа. Классификация. Применение в анализе лекарственных средств.

2. Поляриметрия. Оптическая активность. Поляризованный свет, плоскость поляризации.

3. Оптическое вращение. Правовращающие и левовращающие изомеры.

4. Угол вращения плоскости поляризации.

5. Удельное вращение вещества.

6. Расчетная формула определения удельного вращения растворов.

7. Расчетная формула определения удельного вращения жидких индивидуальных веществ.

8. Поляриметры, виды, устройство, принцип работы.
9. Применение поляриметрии в фармацевтическом анализе.
10. Поляриметрия. Преимущества и недостатки метода.

Основная учебная литература:

1. Фармацевтическая химия [Электронный ресурс]: Учебное пособие. / Под ред. А.П. Арзамасцева. - 2-е изд., испр. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. -

<http://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970407448.html>

2. Беликов В. Г. Фармацевтическая химия [Текст]: Учебное пособие для студентов, обуч. по спец. 060108 (040500) – Фармация. / В.Г. Беликов. - Изд. 2-е. - М.: МЕДпресс-информ, 2008. - 615, [1] с.

Дополнительная учебная литература:

1. Вергейчик Е.Н. Фармацевтическая химия [Текст]: Учебник. / Е.Н. Вергейчик. - Москва: МЕДпресс-информ, 2016. - 442, [2] с.

2. Краснов Е. А. Фармацевтическая химия в вопросах и ответах [Электронный ресурс]. / Е.А. Краснов, Р.А. Омарова, А.К. Бошкаева. - М.: Литтерра, 2016. -

<http://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785423501495.html>

Периодические издания:

«Фармация»

«Химико-фармацевтический журнал»

«Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии»

Интернет-ресурсы:

1. Электронный каталог Научной библиотеки КГМУ
http://library.kazangmu.ru/jirbis2/index.php?option=com_irbis&view=irbis&Itemid=108

2. Электронно-библиотечная система Казанского ГМУ (ФС по интеллектуальной собственности №2012620798, дата регистрации 17.08.2012 г.) <http://old.kazangmu.ru/lib/>

3. Электронная библиотека «Консультант студента» (договор №2/2017/А от 06.03.2017 г., срок доступа: 06.03.2017 г. - 06.01.2018 г.)
<http://www.studmedlib.ru>.

Занятие по теме «Рефрактометрия в анализе лекарственных средств»

Основные вопросы для обсуждения: Теоретические основы метода. Типы рефрактометров. Показатель преломления и его зависимость от различных факторов. Фактор показателя преломления. Экспериментальный расчет фактора. Анализ одно- и многокомпонентных лекарственных форм.

Форма текущего контроля: Собеседование. Тесты. Решение ситуационной задачи. Оценка практических навыков.

Технологическая карта занятия:

1	Организационный момент (проверка присутствия, рассадка по практическим работам)	5 мин.
2	Контроль исходного уровня теоретических знаний (тесты)	20 мин.
3	Ответ на возникшие в ходе подготовки вопросы по теоретической части. Устное собеседование	45 мин.
4	Выполнение студентами УИР по теме. Оформление протокола.	80 мин.
5	Доклад преподавателю о проделанной студентом работе. Общее обсуждение результатов.	25 мин.
6	Пояснения преподавателя по домашнему заданию	5 мин.
	Итого	180 мин.

Рефрактометрия – метод анализа, основанный на явлении преломления света при прохождении из одной среды в другую. Преломление света обусловлено различной скоростью распространения света в различных средах.

Показатель преломления – величина, которую определяют как отношение синуса угла падения (α_1) к синусу угла преломления (α_2) света или как отношение скорости распространения света в одной среде (V_1) к скорости распространения света в другой среде (V_2).

$$n = \frac{\sin \alpha_1}{\sin \alpha_2} = \frac{V_1}{V_2}$$

Метод рефрактометрии применяется во внутриаптечном контроле для анализа концентратов, полуфабрикатов, внутриаптечной заготовки, лекарственных форм индивидуального изготовления (порошки, микстуры и т.д.), содержащих 1, 2 и более компонентов. В фармакопейном анализе метод рефрактометрии

применяется для установления подлинности и анализа чистоты фармацевтических субстанций.

Для определения концентрации раствора по показателю преломления существует два подхода:

1. Использование рефрактометрических таблиц, в которых приводятся значения показателей преломления и соответствующих им концентраций.

2. Расчет концентрации по формуле:

$$C_x = \frac{n - n_0}{F_x}$$

где n_0 – показатель преломления растворителя (для воды $n=1,3330$);

F_x – фактор показателя преломления вещества X, равен величине прироста показателя преломления при увеличении концентрации на 1%;

C_x – концентрация раствора вещества X в %.

Тесты (примеры заданий)

При ответе на задания из предложенных вариантов ответов укажите один правильный

	Вопрос	Варианты ответов	
1	РЕФРАКТОМЕТРИЯ – ЭТО МЕТОД АНАЛИЗА ОСНОВАННЫЙ НА:	а) изменении угла вращения плоскости поляризации б) поглощении веществом электромагнитного излучения в) преломлении света при его прохождении из одной среды в другую г) измерении температуры плавления	Ответ: в
2	ВЫБЕРИТЕ ВЕРНУЮ РАСЧЕТНУЮ ФОРМУЛУ ФАКТОРА ПОКАЗАТЕЛЯ ПРЕЛОМЛЕНИЯ:	а) $n = n_0 + C \times F$ б) $n = n_0 - C \times F$ в) $F = (n + n_0) / C$ г) $F = (n - n_0) / C$	Ответ: г
3	КАКИЕ СПОСОБЫ РАСЧЕТА КОНЦЕНТРАЦИИ ПРИМЕНЯЮТСЯ В РЕФРАКТОМЕТРИИ:	а) по стандарту б) по формуле расчета концентрации или по рефрактометрическим таблицам	Ответ: д

	Вопрос	Варианты ответов	
		в) по стандарту, по калибровочному графику, по формуле расчета концентрации д) по формуле расчета концентрации, по рефрактометрическим таблицам, по калибровочному графику	
4.	РЕФРАКТОМЕТРИЯ В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ АНАЛИЗЕ ПРИМЕНЯЕТСЯ В КАЧЕСТВЕ МЕТОДА:	а) качественного анализа б) количественного анализа в) качественного и количественного анализа г) определения примесей	Ответ: в
5.	ПРИ КАКОЙ ДЛИНЕ ВОЛНЫ СВЕТА ПРОВОДИТСЯ ИЗМЕРЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЯ ПРЕЛОМЛЕНИЯ:	а) 400 нм б) 598,3 нм в) 589,3 нм г) показатель преломления не зависит от длины волны света	Ответ: в
6.	ПРЕЛОМЛЕНИЕ СВЕТА – ЭТО ИЗМЕНЕНИЕ ЕГО НАПРАВЛЕНИЯ, ОБУСЛОВЛЕННОЕ:	а) различной величиной поглощения света в различных средах б) различной скоростью распространения света в различных средах в) различным углом вращения плоскости поляризации в различных средах г) различной концентрацией веществ в различных средах	Ответ: б
7.	ОТ ЧЕГО НЕ ЗАВИСИТ ПОКАЗАТЕЛЬ ПРЕЛОМЛЕНИЯ:	а) температуры, концентрации вещества в растворе б) природы вещества, длины волны света в) типа рефрактометра, на котором проводится измерение г) зависит от всего вышеперечисленного	Ответ: в
8.	ВЫБЕРИТЕ ВЕРНУЮ РАСЧЕТНУЮ ФОРМУЛУ ПОКАЗАТЕЛЯ ПРЕЛОМЛЕНИЯ:	а) $n = n_0 + C \times F$ б) $n = n_0 - C \times F$ в) $F = (n + n_0) / C$ г) $F = (n - n_0) / C$	Ответ: а

	Вопрос	Варианты ответов	
9.	ПО КАКОЙ ФОРМУЛЕ РАССЧИТЫВАЮТ ПОПРАВКУ ПОКАЗАТЕЛЯ ПРЕЛОМЛЕНИЯ ПРИ ИЗМЕНЕНИИ ТЕМПЕРАТУРЫ:	а) $n_1 = n_{20} + (20 - t) \times 0,0002$ б) $n_1 = n_{20} - (20 - t) \times 0,0002$ в) $n_1 = n_{20} + (20 - t) \times 0,002$ г) рассчитывается в зависимости от природы вещества, по формуле А или Б	Ответ: а
10.	ФАКТОР ПОКАЗАТЕЛЯ ПРЕЛОМЛЕНИЯ ЭТО:	а) величина прироста показателя преломления при увеличении концентрации на каждый процент б) величина уменьшения показателя преломления при увеличении концентрации на каждый процент, в) величина прироста показателя преломления при увеличении температуры на каждый градус по Цельсию, г) величина прироста показателя преломления при увеличении объема на каждый миллилитр	Ответ: а

Практическая работа: Количественный анализ растворов методом рефрактометрии

Цель работы: определить концентрацию растворов рефрактометрическим методом.

Объекты исследования: 5% раствор натрия хлорида; 25% раствор магния сульфата, 10% раствор кальция хлорида, 10 % раствор глюкозы.

Задачи:

1. Определить показатель преломления растворов.
2. Рассчитать концентрацию растворов по рефрактометрическим таблицам.
3. Рассчитать концентрацию растворов по формуле:

$$C_x = \frac{n - n_0}{F_x}$$

4. Сделать вывод о количественном содержании препаратов в растворе.

Самостоятельная работа по теме «Рефрактометрия в анализе лекарственных средств»

Требования к выполнению самостоятельной работы:

- Изучить литературу по теме занятия и ответить на поставленные вопросы.
- Изучить устройство рефрактометра и принцип его работы;
- Выполнить исследовательскую работу в форме решения ситуационной задачи (см. приложение);

Вопросы для самостоятельной работы студента:

1. Рефрактометрия. Теоретические основы.
2. Показатель преломления.
3. Зависимость показателя преломления от концентрации и температуры.
4. Фактор показателя преломления. Физический смысл.
5. Экспериментальный расчет фактора.
6. Применение рефрактометрии в фармацевтическом анализе.
7. Способы расчета концентрации растворов методом рефрактометрии.
8. Условия проведения рефрактометрического анализа.
9. Применение рефрактометрии для анализа многокомпонентных лекарственных форм.
10. Рефрактометрия. Преимущества и недостатки метода.

Основная учебная литература:

1. Фармацевтическая химия [Электронный ресурс]: Учебное пособие. / Под ред. А.П. Арзамасцева. - 2-е изд., испр. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.

<http://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970407448.html>

2. Беликов В.Г. Фармацевтическая химия [Текст]: Учебное пособие для студентов, обуч. по спец. 060108 (040500) – Фармация. / В.Г. Беликов. - Изд. 2-е. - М.: МЕДпресс-информ, 2008. - 615, [1] с.

Дополнительная учебная литература:

1. Вергейчик Е.Н. Фармацевтическая химия [Текст]: Учебник. / Е.Н. Вергейчик. - Москва: МЕДпресс-информ, 2016. - 442, [2] с.

2. Краснов Е.А. Фармацевтическая химия в вопросах и ответах [Электронный ресурс]. / Е.А. Краснов, Р.А. Омарова, А.К. Бошкаева. -

Периодические издания:

«Фармация»

«Химико-фармацевтический журнал»

«Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии»

Интернет-ресурсы:

1. Электронный каталог Научной библиотеки КГМУ http://library.kazangmu.ru/jirbis2/index.php?option=com_irbis&view=irbis&Itemid=108

2. Электронно-библиотечная система Казанского ГМУ (ФС по интеллектуальной собственности №2012620798, дата регистрации 17.08.2012 г.) <http://old.kazangmu.ru/lib/>

3. Электронная библиотека «Консультант студента» (договор №2/2017/А от 06.03.2017 г. срок доступа: 06.03.2017 г.-06.01.2018 г.) <http://www.studmedlib.ru>.

Раздел 2. Методы разделения. Хроматографические методы анализа лекарств

Занятие по теме «Ионообменная хроматография»

Основные вопросы для обсуждения: Ионообменная хроматография. Ионообменное равновесие. Иониты. Методы ионообменной хроматографии. Аппаратура и подготовка ионита.

Форма текущего контроля: Собеседование. Решение ситуационных задач. Оценка практических навыков.

Технологическая карта занятия:

1	Организационный момент (проверка присутствия, рассадка по практическим работам)	5 мин.
2	Контроль исходного уровня теоретических знаний (тесты)	20 мин.
3	Ответ на возникшие в ходе подготовки вопросы по теоретической части. Устное собеседование	45 мин.
4	Выполнение студентами УИР по теме. Оформление протокола.	80 мин.
5	Доклад преподавателю о проделанной студентом работе. Общее обсуждение результатов.	25 мин.

6	Пояснения преподавателя по домашнему заданию	5 мин.
	Итого	180 мин.

Хроматография – метод разделения и анализа смесей веществ, основанный на различном распределении компонентов между двумя фазами - неподвижной (носитель) и подвижной (элюент).

Ионообменная хроматография основана на ионном обмене (обратимый обмен между ионами анализируемого раствора и ионогенными группами неподвижной фазы).

В качестве подвижной фазы в ионообменной хроматографии используют иониты (аниониты или катиониты). Аниониты – высокомолекулярные полизарядные вещества, способные обмениваться анионами с анализируемым раствором. Катиониты способны обмениваться катионами с анализируемым раствором электролита.

Практическая работа: Ионообменная хроматография. Количественное определение натрия цитрата для инъекций.

Цель работы: Провести количественный анализ субстанции натрия цитрат для инъекций методом ионообменной хроматографии.

Объект исследования: субстанция натрия цитрата для инъекций.

Задачи:

1. Проведение ионного обмена.
2. Алкалиметрическое титрование.

1. Проведение ионного обмена.

Методика: около 0,5 г субстанции (точная навеска) растворяют в свежeproкипяченной и охлажденной воде в мерной колбе емкостью 50 мл и доводят объем раствора водой до метки. 5 мл полученного раствора количественно переносят на колонку с катионитом КУ-1 или КУ-2 в Н-форме. Жидкости дают стечь со скоростью 20-25 капель в минуту. Колонку промывают свежeproкипяченной и охлажденной водой (50-70 мл) до нейтральной реакции на метиловый оранжевый. Фильтрат и промывную воду собирают в колбу.

2. Алкалиметрическое титрование.

Методика: Собранный в колбу фильтрат титруют 0,05 М раствором натрия гидроксида (индикатор – фенолфталеин). Ионный обмен и титрование проводят не менее 3-х раз. Рассчитывают средний объем, затраченный на титрование. Массу натрия цитрата рассчитывают по формуле:

$$m(\text{Na цитрата}) = \frac{V(\text{NaOH}) \cdot K(\text{NaOH}) \cdot T\left(\frac{\text{NaOH}}{\text{Na}} \text{ цитрата}\right) \cdot V_{\text{м.к.}}}{V_{\text{пип}}}$$

$$m(\text{б. в. в} - \text{ва}) = \frac{m(\text{вл.}) \cdot (100 - \% \text{ влаги})}{100}$$

1 мл 0,05 М раствора натрия гидроксида соответствует 4,301 мг $\text{C}_6\text{H}_5\text{Na}_3\text{O}_7$.

Вывод: сделать вывод, соответствует ли требованиям НД по показателю количественное содержание.

Самостоятельная работа по теме «Ионообменная хроматография»

Требования к выполнению самостоятельной работы:

- изучить литературу по теме занятия;
- решить ситуационные задачи;
- ответить на вопросы по теме занятия.

Вопросы для самостоятельной работы студента:

1. Хроматография. Определение, основные понятия.
2. Классификация хроматографических методов анализа по принципу протекающих физико-химических процессов.
3. Классификация хроматографических методов анализа по способу разделения.
4. Ионообменная хроматография, сущность метода.
5. Что такое ионный обмен?
6. Что из себя представляют иониты?
7. Элюент, элюат. Дать определение.
8. Напишите схематично реакцию катионного обмена.
9. Напишите схематично реакцию анионного обмена.

10. Применение ионообменной хроматографии.

Основная учебная литература:

1. Фармацевтическая химия [Электронный ресурс]: Учебное пособие. / Под ред. А.П. Арзамасцева. - 2-е изд., испр. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. -

<http://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970407448.html>

2. Беликов В.Г. Фармацевтическая химия [Текст]: Учебное пособие для студентов, обуч. по спец. 060108 (040500) – Фармация. / В.Г. Беликов. - Изд. 2-е. - М.: МЕДпресс-информ, 2008. - 615, [1] с.

Дополнительная учебная литература:

1. Вергейчик Е.Н. Фармацевтическая химия [Текст]: Учебник. / Е.Н. Вергейчик. - Москва: МЕДпресс-информ, 2016. - 442, [2] с.

2. Краснов Е.А. Фармацевтическая химия в вопросах и ответах [Электронный ресурс]. / Е.А. Краснов, Р.А. Омарова, А.К. Бошкаева. – М.: Литтерра, 2016. -

<http://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785423501495.html>

Периодические издания

«Фармация»

«Химико-фармацевтический журнал»

«Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии»

Интернет-ресурсы:

1. Электронный каталог Научной библиотеки КГМУ
http://library.kazangmu.ru/jirbis2/index.php?option=com_irbis&view=irbis&Itemid=108

2. Электронно-библиотечная система Казанского ГМУ (ФС по интеллектуальной собственности №2012620798, дата регистрации 17.08.2012 г.) <http://old.kazangmu.ru/lib/>

3. Электронная библиотека «Консультант студента» (договор №2/2017/А от 06.03.2017 г. срок доступа: 06.03.2017г.-06.01.2018г.)
<http://www.studmedlib.ru>.

Занятие по теме: «Тонкослойная хроматография»

Основные вопросы для обсуждения: Тонкослойная хроматография. Теоретические основы метода. Методические варианты. Сорбенты. Растворители. Техника эксперимента.

Форма текущего контроля: Собеседование. Тесты. Решение ситуационной задачи. Оценка практических навыков.

Технологическая карта занятия:

1	Организационный момент (проверка присутствия, рассадка по практическим работам)	5 мин.
2	Контроль исходного уровня теоретических знаний (тесты)	20 мин.
3	Ответ на возникшие в ходе подготовки вопросы по теоретической части. Устное собеседование	45 мин.
4	Выполнение студентами УИР по теме. Оформление протокола	80 мин.
5	Доклад преподавателю о проделанной студентом работе. Общее обсуждение результатов	25 мин.
6	Пояснения преподавателя по домашнему заданию	5 мин.
	Итого	180 мин.

В *тонкослойной хроматографии* неподвижная фаза наносится в виде тонкого слоя на стеклянную, алюминиевую или пластмассовую подложку. В качестве неподвижной фазы могут быть силикагель, оксид алюминия, целлюлоза, силикат магния, ионообменные смолы, полиамид и другие сорбенты. Проведение анализа методом тонкослойной хроматографии состоит из следующих операций:

1. подготовка образца,
2. нанесение образца,
3. проведение хроматографического разделения,
4. детектирование.

Детектирование можно проводить при помощи УФ-света или химическим способом при помощи реактивов.

Для характеристики подвижности анализируемого вещества используют величину R_f - отношение расстояния от стартовой линии до центра пятна вещества к расстоянию, пройденному фронтом растворителя (подвижной фазы).

Тесты (примеры заданий)

При ответе на задания из предложенных вариантов ответов укажите один правильный

	Вопрос	Варианты ответов	
1	ПО ТЕХНИКЕ ВЫПОЛНЕНИЯ (ХАРАКТЕРУ ПРОЦЕССА) ТСХ ЯВЛЯЕТСЯ	а) колоночной; б) планарной; в) капиллярной	Ответ: б
2	ПО АГРЕГАТНОМУ СОСТОЯНИЮ ТСХ ЯВЛЯЕТСЯ	а) газо-твердофазная хроматография; б) жидкостно-жидкостная хроматография; в) жидкостно-гелевая хроматография; г) жидкостно-твердофазная хроматография	Ответ: г
3	ДВИЖЕНИЕ ЭЛЮЕНТА ПО ПЛАСТИНКЕ ПРОИСХОДИТ ЗА СЧЕТ	а) диффузии; б) осмоса; в) капиллярных сил	Ответ: в
4	ЧТО ТАКОЕ R_f	а) расстояние от линии старта до пятна анализируемого соединения; б) расстояние от линии фронта до пятна анализируемого соединения; в) отношение расстояния от стартовой линии до центра пятна вещества к расстоянию, пройденному растворителем; г) фактор сродства анализируемого соединения к сорбенту	Ответ: в
5	ЧТО ТАКОЕ ЭЛЮЕНТ:	а) подвижная фаза; б) неподвижная фаза; в) сорбент; г) хроматографическая зона	Ответ: а
6	В РАСПРЕДЕЛИТЕЛЬНОЙ НОРМАЛЬНОЙ ТСХ ОСНОВНЫМ МЕХАНИЗМОМ РАЗДЕЛЕНИЯ КОМПОНЕНТОВ АНАЛИЗИРУЕМОЙ СМЕСИ ЯВЛЯЕТСЯ	а) адсорбция; б) экстракция, межфазное распределение; в) экстракция, межфазные распределения, гидрофобное взаимодействие; г) электростатические взаимодействия	Ответ: б

	Вопрос	Варианты ответов	
7	В РАСПРЕДЕЛИТЕЛЬНОЙ ОБРАЩЕННО-ФАЗОВОЙ ТСХ ОСНОВНЫМ МЕХАНИЗМОМ РАЗДЕЛЕНИЯ КОМПОНЕНТОВ АНАЛИЗИРУЕМОЙ СМЕСИ ЯВЛЯЕТСЯ	а) адсорбция; б) экстракция, межфазное распределение; в) экстракция, межфазные распределения, гидрофобное взаимодействие; г) электростатические взаимодействия	Ответ: в
8	В ИОНООБМЕННОЙ ТСХ ОСНОВНЫМ МЕХАНИЗМОМ РАЗДЕЛЕНИЯ КОМПОНЕНТОВ АНАЛИЗИРУЕМОЙ СМЕСИ ЯВЛЯЕТСЯ	а) адсорбция; б) экстракция, межфазное распределение; в) экстракция, межфазные распределения, гидрофобное взаимодействие; г) электростатические взаимодействия	Ответ: г
9	В ЭКСКЛЮЗИОННОЙ ГЕЛЬ-ПРОНИКАЮЩЕЙ ТСХ ОСНОВНЫМ МЕХАНИЗМОМ РАЗДЕЛЕНИЯ КОМПОНЕНТОВ АНАЛИЗИРУЕМОЙ СМЕСИ ЯВЛЯЕТСЯ	а) адсорбция; б) экстракция, межфазное распределение; в) исключение из пор адсорбента; г) электростатические взаимодействия	Ответ: в
Укажите правильную последовательность ответов			
10	УКАЖИТЕ ПРАВИЛЬНУЮ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ ОПЕРАЦИЙ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ АНАЛИЗА МЕТОДОМ ТСХ	а) нанесение образцов; б) подготовка пробы; в) подготовка хроматографической камеры; г) подготовка пластины; д) идентификация; е) элюция (проявление) хроматограммы; ж) детектирование (визуализация); з) удаление элюента с пластины; и) количественная оценка	Ответ: б, г, а, в, е, з, ж, д, и

Практическая работа: Определение посторонних примесей в фуразолидоне методом тонкослойной хроматографии

Цель работы: провести определение посторонних примесей методом тонкослойной хроматографии.

Объект исследования: субстанция фуразолидона.

Задачи:

1. Нанесение пробы анализируемого вещества и свидетеля.
2. Проведение хроматографирования.
3. Определение содержания посторонних примесей.

1. Нанесение пробы анализируемого вещества и свидетеля

Навеску массой 0,02 г лекарственного вещества растворяют в 20 мл ацетонитрила. Полученный раствор объемом 0,05 мл (50 мкг) наносят на пластинку со слоем силикагеля F. Рядом в качестве свидетеля наносят 0,001 мл (0,1 мкг), 0,025 мл (0,25 мкг) и 0,005 мл (0,5 мкг) 0,01% раствора 5-нитрофуруролдиацетата стандарта в ацетонитриле.

2. Проведение хроматографирования.

Пластинку с нанесенными пробами помещают в камеру со смесью растворителей толуол-спирт метиловый (99:1) и хроматографируют восходящим методом. Когда фронт подвижной фазы дойдет до конца пластинки, ее вынимают из камеры, сушат на воздухе, выдерживают 5 мин. при температуре 105°C и опрыскивают 0,8% раствором фенилгидразина гидрохлорида.

3. Определение содержания посторонних примесей.

Суммарное содержание посторонних примесей, оцененное по совокупности величины и интенсивности окраски их пятен на хроматограмме препарата в сравнении с пятнами на хроматограммах свидетеля, не должно превышать 1%.

Самостоятельная работа по теме: «Тонкослойная хроматография»

Требования к выполнению самостоятельной работы: изучить литературу по теме занятия и ответить на поставленные вопросы; выполнить исследовательскую работу в форме решения ситуационной задачи (см. приложение).

Вопросы для самостоятельной работы студента:

1. Тонкослойная хроматография. Теоретические основы
2. Классификация видов тонкослойной хроматографии по механизму разделения.
3. Адсорбенты и пластины, используемые в тонкослойной хроматографии.
4. Тонкослойная хроматография. Техника проведения анализа.
5. Способы проведения тонкослойной хроматографии.
6. Способы обработки пластин в тонкослойной хроматографии.
7. Параметры тонкослойной хроматографии.
8. Как проводится выбор элюента в тонкослойной хроматографии.
9. Применение тонкослойной хроматографии в фармацевтическом анализе.
10. Тонкослойная хроматография. Преимущества и недостатки метода.

Основная учебная литература:

1. Фармацевтическая химия [Электронный ресурс]: Учебное пособие. / Под ред. А.П. Арзамасцева. - 2-е изд., испр. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. -

<http://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970407448.html>

2. Беликов В.Г. Фармацевтическая химия [Текст]: Учебное пособие для студентов, обуч. по спец. 060108 (040500) – Фармация. / В.Г. Беликов. - Изд. 2-е. - М.: МЕДпресс-информ, 2008. - 615, [1] с.

Дополнительная учебная литература:

1. Вергейчик Е.Н. Фармацевтическая химия [Текст]: Учебник. / Е.Н. Вергейчик. - Москва: МЕДпресс-информ, 2016. - 442, [2] с.

2. Краснов Е.А. Фармацевтическая химия в вопросах и ответах [Электронный ресурс]. / Е.А. Краснов, Р.А. Омарова, А.К. Бошкаева. - М.: Литтерра, 2016. -

<http://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785423501495.html>

Периодические издания:

- «Фармация»
- «Химико-фармацевтический журнал»
- «Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии»

Интернет-ресурсы:

1. Электронный каталог Научной библиотеки КГМУ. http://library.kazangmu.ru/jirbis2/index.php?option=com_irbis&view=irbis&Itemid=108
2. Электронно-библиотечная система Казанского ГМУ (ФС по интеллектуальной собственности № 2012620798, дата регистрации 17.08.2012 г.) <http://old.kazangmu.ru/lib/>
3. Электронная библиотека «Консультант студента» (договор №2/2017/А от 06.03.2017 г., срок доступа: 06.03.2017г.-06.01.2018г.) <http://www.studmedlib.ru>.

9 семестр

Раздел 3. Методы, основанные на поглощении электромагнитного излучения

Занятие по теме «Спектрофотометрия»

Основные вопросы для обсуждения: Спектрофотометрия. Преимущества и недостатки метода. Условия фотометрического определения. Методы определения концентрации вещества.

Форма текущего контроля: Собеседование. Тесты. Решение ситуационной задачи. Оценка практических навыков.

Технологическая карта занятия:

1	Организационный момент (проверка присутствия, рассадка по практическим работам)	5 мин.
2	Контроль исходного уровня теоретических знаний (тесты)	20 мин.
3	Ответ на возникшие в ходе подготовки вопросы по теоретической части. Устное собеседование	45 мин.
4	Выполнение студентами УИР по теме. Оформление протокола	80 мин.
5	Доклад преподавателю о проделанной студентом работе. Общее обсуждение результатов	25 мин.
6	Пояснения преподавателя по домашнему заданию	5 мин.
	Итого	180 мин.

Абсорбционная *спектрофотометрия* основана на измерении электромагнитного излучения, поглощаемого веществом, в определенной области спектра (УФ-область - от 190 до 380 нм, видимая область - от 380 до 780 нм).

Основные термины:

Пропускание (T) – отношение интенсивности света, прошедшего через раствор (I), к интенсивности падающего света (I₀).

$$T = \frac{I}{I_0}$$

Оптическая плотность (A) – десятичный логарифм отношения интенсивности света, падающего на раствор, к интенсивности света, прошедшего через раствор.

$$A = \lg \frac{I_0}{I}$$

Молярный показатель поглощения (ε) – оптическая плотность раствора с концентрацией 1 М и толщиной поглощающего слоя 1 см.

Удельный показатель поглощения (E^{1%}_{1см}) – оптическая плотность раствора с концентрацией 1% и толщиной слоя 1 см.

Спектр поглощения – графическое выражение зависимости поглощения (оптическая плотность, пропускание) от длины волны.

Закон Бугера-Ламберта-Бера:

Оптическая плотность раствора прямо пропорциональна концентрации и толщине поглощающего слоя:

$$A = \varepsilon \cdot C \cdot l,$$

где A – оптическая плотность анализируемого раствора,

ε – молярный показатель поглощения,

C – концентрация анализируемого раствора (моль/л),

l – толщина поглощающего слоя (толщина кюветы).

Применение спектрофотометрии в фармацевтическом анализе

Испытание на подлинность:

1. Сравнение спектров испытуемого раствора и раствора стандартного образца: должно наблюдаться совпадение положений максимумов, минимумов, плеч и точек перегиба.

2. Сравнение спектра испытуемого раствора с описанием положений максимумов, минимумов, плеч и точек перегиба.

Расхождение между наблюдаемыми указанными длинами волн ± 2 нм.

Количественное определение.

Способы расчета концентрации:

1. По калибровочному графику.

2. По удельному показателю поглощения:

$$C_x = \frac{A_x}{E_{1\text{см}}^{1\%} \cdot l}$$

A_x – оптическая плотность анализируемого раствора,
 $E_{1\text{см}}^{1\%}$ – удельный показатель поглощения раствора,
 l – толщина кюветы.

3. По оптической плотности стандартного образца:

$$C_x = \frac{A_x \cdot C_{\text{ст}}}{A_{\text{ст}}}$$

A_x – оптическая плотность анализируемого раствора,
 $A_{\text{ст}}$ – оптическая плотность раствора стандартного образца,
 $C_{\text{ст}}$ – концентрация раствора стандартного образца.

Тесты (примеры заданий)

При ответе на задания из предложенных вариантов ответов укажите один правильный

	Вопрос	Варианты ответов	
1	СПЕКТРОФОТОМЕТРИЯ - ЭТО...	а) физический метод, основанный на взаимодействии электромагнитного излучения с веществом, б) гетерогенный процесс, при котором сорбент и находящийся с ним в контакте раствор обратим и стехиометрически обменивается одноименно заряженными ионами, в) метод, основанный на использовании зависимости между электропроводностью (электрической проводимостью) растворов электролитов и их концентрацией, г) метод, основанный на использовании зависимости между массой вещества, прореагировавшего при электролизе в электрохимической ячейке и количеством электричества, прошедшего при электролизе	Ответ: а
2	ОПТИЧЕСКАЯ ОБЛАСТЬ СПЕКТРА ВКЛЮЧАЕТ В СЕБЯ:	а) УФ, ИК, рентгеновскую область, б) микроволновую, рентгеновскую область, в) УФ, видимую, ИК область, г) УФ, ИК, область гамма излучений.	Ответ: в

3	К МОЛЕКУЛЯРНОЙ СПЕКТРОСКОПИИ ОТНОСЯТСЯ:	<p>а) излучение рентгеновского диапазона, соответствующее изменению энергии внутренних электронов;</p> <p>б) рентгеноабсорбционный анализ (основана на поглощении излучения рентгеновского диапазона невозбужденными свободными атомами),</p> <p>в) абсорбционная спектроскопия в УФ- и видимой областях (основан на измерении поглощения света молекулами или ионами),</p> <p>г) турбидиметрия (основана на измерении ослабления интенсивности излучения при его прохождении через дисперсную систему).</p>	Ответ: в
4	К УФ-ОБЛАСТИ СПЕКТРА ОТНОСИТСЯ ОБЛАСТЬ:	<p>а) 200 – 380 нм,</p> <p>б) 750 – 2500 нм,</p> <p>в) 380 – 750 нм,</p> <p>г) 10^{-8} – 10^{-10} м</p>	Ответ: а
5	ЗАКОН БУГЕРА-ЛАМБЕРТА-БЭРА ГОВОРИТ О ТОМ, ЧТО:	<p>а) оптическая плотность прямо пропорциональна концентрации поглощающего вещества,</p> <p>б) оптическая плотность раствора прямо пропорциональна толщине поглощающего слоя и концентрации,</p> <p>в) оптическая плотность прямо пропорциональна толщине поглощающего слоя,</p> <p>г) если анализируемый раствор содержит несколько веществ, не взаимодействующих друг с другом, то при данной длине волны оптическая плотность раствора равна сумме оптических плотностей каждого компонента.</p>	Ответ: б
6	ОПТИЧЕСКАЯ ПЛОТНОСТЬ ОДНОМОЛЯРНОГО РАСТВОРА ПРИ ТОЛЩИНЕ ПОГЛОЩАЮЩЕГО СЛОЯ 1 СМ - ЭТО	<p>а) толщина поглощающего слоя,</p> <p>б) удельный показатель погашения,</p> <p>в) коэффициент пропорциональности,</p> <p>г) молярный показатель погашения.</p>	Ответ: б

7	ЗАКОН АДДИТИВНОСТИ ГОВОРИТ О:	<p>а) если анализируемый раствор содержит несколько веществ, не взаимодействующих друг с другом, то при данной длине волны оптическая плотность раствора равна сумме оптических плотностей каждого компонента (при той же длине волны),</p> <p>б) оптическая плотность прямо пропорциональна концентрации поглощающего вещества,</p> <p>в) оптическая плотность раствора прямо пропорциональна толщине поглощающего слоя и концентрации,</p> <p>г) оптическая плотность прямо пропорциональна толщине поглощающего слоя.</p>	Ответ: а
8	ГРАФИЧЕСКАЯ ЗАВИСИМОСТЬ ОПТИЧЕСКОЙ ПЛОТНОСТИ А ОТ ДЛИНЫ ВОЛНЫ СВЕТОВОГО ПОТОКА I - ЭТО...	<p>а) спектр поглощения,</p> <p>б) объемная емкость ионитов,</p> <p>в) хроматограмма,</p> <p>г) относительное время удерживания.</p>	Ответ: а
9	К ПРЕИМУЩЕСТВАМ СПЕКТРОФОТОМЕТРИИ ОТНОСИТСЯ:	<p>а) монохроматичность излучения (измерения проводят при определенной длине волны),</p> <p>б) проводятся измерения в УФ-, видимой и ближней ИК области спектра (можно фотометрировать как окрашенные, так и бесцветные растворы),</p> <p>в) получают непрерывный спектр поглощения,</p> <p>г) можно анализировать многокомпонентные системы без разделения входящих в их состав веществ,</p> <p>д) все перечисленное выше.</p>	Ответ: д
10	ГРАНИЦЫ «ВИДИМОЙ ОБЛАСТИ» СПЕКТРА ЛЕЖАТ В ПРЕДЕЛАХ	<p>а) 190- 380 нм</p> <p>б) 380-780 нм</p> <p>в) 780-2500 нм</p> <p>г) 190-1100 нм</p>	Ответ: б

Практическая работа: Применение спектрофотометрии в фармацевтическом анализе парацетамола

Цель работы: количественное определение парацетамола в таблетках 500 мг

Объект исследования: таблетки парацетамола 500 мг

1. Приготовление раствора стандартного образца парацетамола.
2. Приготовление раствора из таблеток парацетамола 500 мг.
3. Количественное определение парацетамола в таблетках 500 мг.

1. Приготовление раствора стандартного образца парацетамола

Около 0,05 г (т.н.) парацетамола помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 60 мл воды, перемешивают до растворения, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают (раствор А). 1 мл раствора А помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают (раствор Б).

2. Приготовление раствора из таблеток парацетамола 500 мг

Около 0,055 г (т.н.) порошка растертых таблеток парацетамола помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 60 мл воды, перемешивают 10 мин, доводят объем раствора водой до метки, перемешивают. Раствор фильтруют через бумажный фильтр, отбрасывая первые 20 мл фильтрата. 1 мл фильтрата помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают.

3. Количественное определение парацетамола в таблетках 500 мг

Определяют оптическую плотность раствора стандартного образца и оптическую плотность раствора анализируемой пробы при длине волны 243 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм.

Определяют содержание парацетамола (X, г) в одной таблетке по формуле:

$$g = \frac{A_x \cdot a_{ст} \cdot 100 \cdot 100 \cdot P}{A_{ст} \cdot a \cdot 100 \cdot 100}$$

где A_x и $A_{ст}$ - оптические плотности анализируемого и стандартного растворов, соответственно,

$a_{ст}$ - навеска парацетамола для приготовления раствора стандартного образца,

P - средняя масса 1 таблетки,

а - навеска порошка растертых таблеток.

Содержание парацетамола должно быть от 0,475 до 0,525 г, считая на среднюю массу одной таблетки.

Самостоятельная работа по теме «Спектрофотометрия»

Требования к выполнению самостоятельной работы: изучить литературу по теме занятия и ответить на поставленные вопросы.

Выполнить исследовательскую работу в форме решения ситуационной задачи (см. приложение).

Вопросы для самостоятельной работы студента:

1. Спектрофотометрия. Определение. Теоретические основы.
2. Оптическая плотность и светопропускание. Связь между ними.
3. Законы светопоглощения.
4. Удельный и молярный показатель поглощения, физический смысл величин.
5. Спектр поглощения. Характеристики спектра.
6. Спектрофотометрия. Преимущества и недостатки метода.
7. Применение спектрофотометрии в фармацевтическом анализе: испытание на подлинность.
8. Применение спектрофотометрии в фармацевтическом анализе: испытание на чистоту и стабильность.
9. Применение спектрофотометрии в фармацевтическом анализе: количественное определение.
10. Способы определения концентрации растворов в спектрофотометрии.

Основная учебная литература:

1. Фармацевтическая химия [Электронный ресурс]: Учебное пособие. / Под ред. А.П. Арзамасцева. - 2-е изд., испр. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.

<http://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970407448.html>

2. Беликов В.Г. Фармацевтическая химия [Текст]: Учебное пособие для студентов, обуч. по спец. 060108 (040500) – Фармация. / В.Г. Беликов. - Изд. 2-е. - М.: МЕДпресс-информ, 2008. - 615, [1] с.

Дополнительная учебная литература:

1. Вергейчик Е.Н. Фармацевтическая химия [Текст]: Учебник. / Е.Н. Вергейчик. - Москва: МЕДпресс-информ, 2016. - 442, [2] с.
2. Краснов Е.А. Фармацевтическая химия в вопросах и ответах [Электронный ресурс] / Е.А. Краснов, Р.А. Омарова, А.К. Бошкаева. - М.: Литтерра, 2016. -
<http://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785423501495.html>

Периодические издания

- «Фармация»
- «Химико-фармацевтический журнал»
- «Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии»

Интернет-ресурсы:

1. Электронный каталог Научной библиотеки КГМУ. http://library.kazangmu.ru/jirbis2/index.php?option=com_irbis&view=irbis&Itemid=108
2. Электронно-библиотечная система Казанского ГМУ (ФС по интеллектуальной собственности № 2012620798, дата регистрации 17.08.2012 г.) <http://old.kazangmu.ru/lib/>
3. Электронная библиотека «Консультант студента» (договор №2/2017/А от 06.03.2017 г. срок доступа: 06.03.2017 г. - 06.01.2018 г.) <http://www.studmedlib.ru>.

Занятие по теме «Инфракрасная спектроскопия»

Основные вопросы для обсуждения: Инфракрасная спектроскопия. Теоретические основы метода. Особенности ИК-спектров поглощения. Идентификация некоторых соединений по ИК-спектрам. Применение в фармацевтическом анализе.

Форма текущего контроля: Собеседование. Решение ситуационной задачи. Оценка практических навыков.

Технологическая карта занятия:

1	Организационный момент (проверка присутствия, рассадка по практическим работам)	5 мин.
2	Контроль исходного уровня теоретических знаний (тесты)	20 мин.
3	Ответ на возникшие в ходе подготовки вопросы по теоретической части. Устное собеседование	45 мин.
4	Выполнение студентами УИР по теме. Оформление протокола.	80 мин.
5	Доклад преподавателю о проделанной студентом работе. Общее	25 мин.

	обсуждение результатов.	
6	Пояснения преподавателя по домашнему заданию	5 мин
	Итого	180 мин

ИК-спектроскопия основана на поглощении электромагнитного излучения ИК-области веществом. Частоты колебаний в ИК-области имеют большие числовые значения, поэтому для удобства используют не частоты, а волновые числа, которые измеряются в обратных сантиметрах (см^{-1}). Одинаковые связи (функциональные группы) в разных соединениях поглощают примерно в одних и тех же волновых числах – характеристические полосы.

Валентные колебания – колебания атомов по линии связи. Деформационные колебания – колебания атомов в сторону от линии связи. При интерпретации спектров определяют наличие связей и функциональных групп.

В фармацевтическом анализе ИК-спектроскопия используется для определения подлинности.

Пробоподготовка: прессуют диски с калия бромидом или готовят суспензию с вазелиновым маслом.

Идентификация соединений проводится двумя способами:

1. Сравнивают ИК-спектры анализируемого и стандартного образцов, полученных в области от 4000 до 400 см^{-1} . Положения полос поглощения спектра анализируемого образца должны соответствовать положениям полос на спектре стандартного образца.

2. Сравнивают ИК-спектр анализируемого образца с эталонным спектром, приведенным в нормативной документации. Положение полос поглощения в спектре анализируемого образца должно соответствовать положениям полос в эталонном спектре с допустимым отклонением $\pm 0,5\%$.

Практическая работа: Исследование подлинности лекарственных препаратов методом ИК-спектроскопии

Цель работы: провести идентификацию лекарственных препаратов методом ИК-спектроскопии.

Объекты исследования: субстанции аскорбиновой кислоты, глутаминовой кислоты, диклофенака натрия.

Задачи:

1. Оценить качество субстанции аскорбиновой кислоты в дисках с калия бромидом с использованием эталонного спектра.

2. Оценить качество субстанции глутаминовой кислоты в дисках с калия бромидом с использованием спектра стандартного образца.

3. Оценить качество субстанции диклофенака натрия при помощи НПВО-приставки с использованием эталонного спектра.

1. Оценить качество субстанции аскорбиновой кислоты в дисках с калия бромидом с использованием эталонного спектра.

Навеску анализируемой субстанции 1-3 мг тщательно растирают с 150-200 мг сухого калия бромида. Из растертой смеси готовят диск на прессе при давлении 800 МПа.

На приборе получают спектр в диапазоне от 4000 до 400 см⁻¹. Сравнивают спектр образца аскорбиновой кислоты со спектром, приведенным в нормативной документации.

2. Оценить качество субстанции глутаминовой кислоты в дисках с калия бромидом с использованием спектра стандартного образца.

Прессуют диски субстанции глутаминовой кислоты и стандартного образца глутаминовой кислоты с калия бромидом, как описано выше. Получают спектры анализируемого и стандартного образцов. Сравнивают полученные спектры на соответствие полос поглощения.

3. Оценить качество субстанции диклофенака натрия при помощи НПВО-приставки с использованием эталонного спектра.

Субстанцию диклофенака натрия помещают на кристалл НПВО-приставки ИК-спектрометра так, чтобы кристалл был полностью покрыт порошком субстанции, получают спектр в диапазоне 4000 до 400 см⁻¹. Сравнивают спектр образца диклофенака натрия со спектром, приведенным в нормативной документации.

Самостоятельная работа по теме: «Инфракрасная спектроскопия»

Требования к выполнению самостоятельной работы: изучить литературу по теме занятия и ответить на поставленные вопросы. Выполнить исследовательскую работу.

Вопросы для самостоятельной работы студента:

1. ИК-спектроскопия. Теоретические основы метода.
2. Виды колебаний атомов.

3. Что такое характеристические полосы на ИК-спектрах?
4. Что такое волновое число?
5. Какая область ИК-спектра называется областью «отпечатков пальцев» молекулы?
6. Закон Бугера-Ламберта-Бера в ИК-спектроскопии.
7. Приборы в ИК-спектроскопии.
8. Подготовка образцов для ИК-спектроскопии.
9. Применение ИК-спектроскопии в фармацевтическом анализе.
10. Применение ИК-спектроскопии для идентификации лекарственных средств.

Основная учебная литература:

1. Фармацевтическая химия [Электронный ресурс]: Учебное пособие. / Под ред. А.П. Арзамасцева. - 2-е изд., испр. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.
-
<http://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970407448.html>

2. Беликов В.Г. Фармацевтическая химия [Текст]: Учебное пособие для студентов, обуч. по спец. 060108 (040500) – Фармация. / В.Г. Беликов. - Изд. 2-е. - М.: МЕДпресс-информ, 2008. - 615, [1] с.

Дополнительная учебная литература:

1. Вергейчик Е.Н. Фармацевтическая химия [Текст]: Учебник. / Е.Н. Вергейчик. - Москва: МЕДпресс-информ, 2016. - 442, [2] с.
2. Краснов Е.А. Фармацевтическая химия в вопросах и ответах [Электронный ресурс] / Е.А. Краснов, Р.А. Омарова, А.К. Бошкаева. - М.: Литтерра, 2016.
-
<http://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785423501495.html>

Периодические издания

- «Фармация»
- «Химико-фармацевтический журнал»
- «Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии»

Интернет-ресурсы:

1. Электронный каталог Научной библиотеки КГМУ.
http://library.kazangmu.ru/jirbis2/index.php?option=com_irbis&view=irbis&Itemid=108

2. Электронно-библиотечная система Казанского ГМУ (ФС по интеллектуальной собственности № 2012620798, дата регистрации 17.08.2012 г.) <http://old.kazangmu.ru/lib/>

3. Электронная библиотека «Консультант студента» (договор №2/2017/А от 06.03.2017 г. срок доступа: 06.03.2017г.-06.01.2018г.) <http://www.studmedlib.ru>.

Раздел 4. Газовая и жидкостная хроматография

Занятие по теме «Высокоэффективная жидкостная хроматография»

Основные вопросы для обсуждения: Высокоэффективная жидкостная хроматография. Теоретические основы методов. Адсорбенты. Подвижная фаза. Критерии разделения. Техника эксперимента и аппаратура. Детектирование. Применение в фармацевтическом анализе.

Форма текущего контроля: Собеседование. Решение ситуационной задачи. Оценка практических навыков.

Технологическая карта занятия

1	Организационный момент (проверка присутствия, рассадка по практическим работам)	5 мин.
2	Контроль исходного уровня теоретических знаний (тесты)	20 мин.
3	Ответ на возникшие в ходе подготовки вопросы по теоретической части. Устное собеседование	45 мин.
4	Выполнение студентами УИР по теме. Оформление протокола.	80 мин.
5	Доклад преподавателю о проделанной студентом работе. Общее обсуждение результатов.	25 мин.
6	Пояснения преподавателя по домашнему заданию	5 мин.
	Итого	180 мин.

Высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ) – метод колоночной хроматографии, в котором подвижной фазой служит жидкость, движущаяся через хроматографическую колонку, заполненную неподвижной фазой – сорбентом.

Хроматограмма – кривая зависимости сигнала детектора от объема подвижной фазы или от времени.

Базовая линия – сигнал от подвижной фазы на хроматограмме.

Пик – часть хроматограммы, регистрирующая отклик детектора.

Площадь пика – площадь хроматограммы, заключенная между кривой, описывающей пик, и его основанием.

Высота пика – расстояние от максимума пика до его основания, измеренное параллельно оси отклика детектора.

Время удерживания вещества – время от момента ввода пробы вещества до момента *регистрации* максимальной амплитуды хроматографического пика.

Модули жидкостного хроматографа:

- емкости с растворителями, образующими подвижную фазу;
- насосная система;
- смеситель;
- инжектор для ввода пробы;
- термостат;
- хроматографическая колонка;
- детектор;
- система сбора и обработки данных;
- емкости для сбора элюата.

Хроматографическая колонка изготавливается из нержавеющей стали, заполняется сорбентом. Длина колонки – 10-25 см, внутренний диаметр – 2-6 мм.

Детекторы: спектрофотометрические (в том числе диодно-матричные), флуоресцентные, рефрактометрические, электрохимические (кондуктометрические, амперометрические), масс-спектрометрические, Фурье-ИК-детекторы, детекторы светорассеивания, детекторы радиоактивности и др.

Подвижная фаза: в нормально-фазовой хроматографии – неполярные растворители (гексан, циклогексан), в обращенно-фазовой хроматографии – полярные органические растворители (ацетонитрил, метанол) и вода.

Режимы работы:

- изократический режим – соотношение компонентов подвижной фазы остается постоянным на протяжении всего анализа;
- градиентный режим – состав подвижной фазы изменяется во время получения хроматограммы, в соответствии с заданной программой.

Описание условий хроматографирования в нормативной документации:

- размер колонки;
- вид и размер частиц сорбента;
- температура колонки;
- состав подвижной фазы;
- скорость потока;
- детектор и условия детектирования;
- объем вводимой пробы;
- время хроматографирования.

В фармацевтическом анализе ВЭЖХ используется для качественного и количественного анализа в испытаниях: «Подлинность», «Посторонние примеси», «Растворение», «Однородность дозирования», «Количественное определение».

Проведение качественного анализа возможно двумя методами:

Метод сравнения – сравнение параметров удерживания компонентов на хроматограмме анализируемого образца с параметрами удерживания стандартных образцов, хроматографируемых в аналогичных условиях.

1. Метод добавок – добавление к анализируемому образцу раствора стандартного образца известной концентрации. Сравнивают хроматограммы без добавления и с добавлением стандарта.

Для количественного анализа используются методы:

1. Метод абсолютной градуировки (калибровки) – предварительное установление зависимости количества введенного вещества и площадью или высотой пика.

2. Метод внутренней нормализации (нормирования) – приведение к 100% всей суммы площадей пиков на хроматограмме, рассчитывают содержание компонента по формуле:

$$C_x = \frac{S_x}{\sum S_i} \cdot 100\%$$

где C_x – содержание компонента в %,

S_x – площадь пика компонента,

$\sum S_i$ – сумма площадей всех пиков на хроматограмме.

3. Метод внутреннего стандарта – сравнение площади пика анализируемого вещества с площадью пика стандартного вещества, введенного в пробу в известном количестве. Пик стандартного вещества должен хорошо отличаться от пиков компонентов

анализируемой пробы. Содержание анализируемого вещества вычисляют по формуле:

$$C_x = f_x \cdot \frac{C_{ст} \cdot S_x}{S_{ст}}$$

где C_x – концентрация анализируемого вещества в пробе,
 S_x – площадь пика анализируемого вещества на хроматограмме,
 $S_{ст}$ – площадь пика вещества-стандарта,
 $C_{ст}$ – концентрация вещества-стандарта в пробе,
 f_x – коэффициент пропорциональности.

Практическая работа: Количественный анализ лекарственного препарата «Цитрамон П».

Цель работы: провести количественный анализ лекарственного препарата «Цитрамон П» по содержанию парацетамола, кофеина и кислоты ацетилсалициловой методом высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Объект исследования: «Цитрамон П» таблетки.

Задачи:

1. Приготовление подвижной фазы.
2. Приготовление рабочих стандартных растворов.
3. Подготовка исследуемого образца и выполнение хроматографического анализа.

1. Приготовление подвижной фазы.

Приготовление раствора А: в мерную колбу объемом 1 л наливают 900 мл воды очищенной, 1,5 мл ортофосфорной кислоты, 100 мл ацетонитрила, доводят объем до метки водой очищенной. Перемешивают и отфильтровывают через мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм.

Приготовление раствора Б: в мерную колбу объемом 1 л наливают 300 мл воды очищенной, 1,5 мл ортофосфорной кислоты, 500 мл ацетонитрила, доводят до метки водой очищенной. Перемешивают и отфильтровывают через мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм.

2. Приготовление рабочих стандартных растворов.

Приготовление рабочего стандартного раствора кофеина: около 0,15 г (т.н.) кофеина помещают в мерную колбу на 25 мл, добавляют 10 мл ацетонитрила, помещают в ультразвуковую баню на 10-15 мин., доводят объем до метки ацетонитрилом, перемешивают (раствор

кофеина А). 1 мл раствора кофеина А переносят в мерную колбу на 100 мл, доводят объем до метки подвижной фазой А.

Приготовление рабочего стандартного раствора парацетамола: около 0,05 г (т.н.) парацетамола помещают в мерную колбу на 100 мл, прибавляют 10 мл ацетонитрила, помещают в ультразвуковую баню на 10-15 мин., доводят объем до метки подвижной фазой А.

Приготовление рабочего стандартного раствора кислоты ацетилсалициловой: около 0,05 г (т.н.) кислоты ацетилсалициловой помещают в мерную колбу на 100 мл, прибавляют 10 мл ацетонитрила, помещают в ультразвуковую баню на 10-15 минут, доводят объем до метки подвижной фазой А.

3. Подготовка исследуемого образца и выполнение хроматографического анализа.

Определяют среднюю массу таблетки "Цитрамона П". 10 таблеток тщательно растирают в фарфоровой ступке. Около 0,55 г (т.н.) порошка растертых таблеток переносят в мерную колбу на 50 мл, прибавляют 40 мл ацетонитрила, помещают в ультразвуковую баню на 20-25 минут, доводят объем до метки ацетонитрилом, помещают в ультразвуковую баню на 5 минут. Суспензию выдерживают 5 минут без перемешивания. 2,5 мл надосадочной жидкости помещают в мерную колбу на 25 мл, доводят объем до метки подвижной фазой А, перемешивают, фильтруют через бумажный фильтр.

Параметры хроматографирования: хроматограф с градиентным насосом на два растворителя, спектрофотометрическим детектором с переменной длиной волны.

Хроматографическая колонка, размером 250×4,6 мм, заполненная обращенно-фазным сорбентом С18 с диаметром частиц 5 мкм.

Подвижная фаза: линейный градиент от 100% раствора А до 100% раствора Б за 20 минут.

Скорость потока: 1,0 мл/мин.

Температура: 40°С.

Детектирование: по поглощению в УФ-области спектра при длине волны 280 нм.

Инжектируемый объем: 20 мкл.

Включают хроматограф, устанавливают необходимые параметры, колонку уравнивают подвижной фазой А до достижения стабильной базовой линии.

Микрошприцем вводят в инжектор хроматографа раствор стандартного образца кофеина и элюируют в режиме линейного градиента от соотношения растворов А и Б 100:0 до соотношения растворов А и Б 0:100 за 20 минут. Регистрируют хроматограмму. Хроматографирование повторяют еще дважды. По трем значениям определяют среднее время удерживания и площадь хроматографического пика кофеина.

Аналогично проводят хроматографирование растворов стандартных образцов парацетамола и кислоты ацетилсалициловой.

После определения параметров для стандартных образцов вводят в хроматограф испытуемый раствор таблеток "Цитрамон П". Регистрируют хроматограмму.

Вычисляют содержание кофеина, парацетамола и кислоты ацетилсалициловой в таблетках "Цитрамон П" по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot P \cdot 5}{S_0 \cdot a_1}$$

где S_1 - площадь хроматографического пика соответствующего компонента на хроматограмме испытуемого раствора,

S_0 - площадь хроматографического пика соответствующего компонента на хроматограмме стандартного образца,

a_1 - навеска порошка растертых таблеток, г,

a_0 - навеска стандартного образца соответствующего компонента,

P - средняя масса таблетки "Цитрамон П".

Самостоятельная работа по теме «Высокоэффективная жидкостная хроматография»

Требования к выполнению самостоятельной работы: изучить литературу по теме занятия и ответить на поставленные вопросы.

Выполнить исследовательскую работу в форме решения ситуационной задачи (см. приложение).

Вопросы для самостоятельной работы студента:

1. Высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ).
Определение, теоретические основы.
2. Подвижная и неподвижная фазы в ВЭЖХ.
3. Режимы работы в ВЭЖХ.
4. Хроматограмма. Основные параметры.

5. Высокоэффективные жидкостные хроматографы, устройство, принцип работы.
6. Детекторы в ВЭЖХ. Классификация, принцип детектирования.
7. Применение метода ВЭЖХ в фармацевтическом анализе.
8. Качественный анализ методом ВЭЖХ.
9. Количественный анализ методом ВЭЖХ.
10. ВЭЖХ. Преимущества и недостатки метода.

Основная учебная литература:

1. Фармацевтическая химия [Электронный ресурс]: Учебное пособие. / Под ред. А.П. Арзамасцева. - 2-е изд., испр. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.

<http://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970407448.html>

2. Беликов В.Г. Фармацевтическая химия [Текст]: Учебное пособие для студентов, обуч. по спец. 060108 (040500) – Фармация. / В.Г. Беликов. - Изд. 2-е. - М.: МЕДпресс-информ, 2008. - 615, [1] с.

Дополнительная учебная литература:

1. Вергейчик Е.Н. Фармацевтическая химия [Текст]: Учебник. / Е.Н. Вергейчик. - Москва: МЕДпресс-информ, 2016. - 442, [2] с.

2. Краснов Е.А. Фармацевтическая химия в вопросах и ответах [Электронный ресурс]. / Е.А. Краснов, Р.А. Омарова, А.К. Бошкаева. - М.: Литтерра, 2016.

<http://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785423501495.html>

Периодические издания:

«Фармация»

«Химико-фармацевтический журнал»

«Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии»

Интернет-ресурсы:

1. Электронный каталог Научной библиотеки КГМУ
http://library.kazangmu.ru/jirbis2/index.php?option=com_irbis&view=irbis&Itemid=108

2. Электронно-библиотечная система Казанского ГМУ (ФС по интеллектуальной собственности №2012620798, дата регистрации 17.08.2012 г.) <http://old.kazangmu.ru/lib/>

3. Электронная библиотека «Консультант студента» (договор №2/2017/А от 06.03.2017 г. срок доступа: 06.03.2017 г.-06.01.2018 г.) <http://www.studmedlib.ru>.

Занятие по теме «Газоадсорбционная хроматография»

Основные вопросы для обсуждения: Газоадсорбционная хроматография. Аппаратурное оформление процесса. Цель процесса. Применение в фармацевтическом анализе.

Форма текущего контроля: Собеседование. Решение ситуационных задач.

Технологическая карта занятия

1	Организационный момент (проверка присутствия, рассадка по практическим работам)	5 мин.
2	Контроль исходного уровня теоретических знаний (тесты)	20 мин.
3	Ответ на возникшие в ходе подготовки вопросы по теоретической части. Устное собеседование	45 мин.
4	Выполнение студентами работы в виде решения ситуационных задач.	80 мин.
5	Доклад преподавателю о проделанной студентом работе. Общее обсуждение результатов.	25 мин.
6	Пояснения преподавателя по домашнему заданию	5 мин.
	Итого	180 мин.

Газовая хроматография – метод разделения летучих соединений, основанный на различии в распределении компонентов анализируемой смеси в системе несмешивающихся и движущихся относительно друг друга фаз, где в качестве подвижной фазы выступает газ, а в качестве неподвижной фазы – твердый сорбент (газоадсорбционная хроматография) или жидкость, нанесенная на твердый носитель или внутренние стенки колонки (газожидкостная хроматография).

Основные узлы газового хроматографа:

- баллон с газом-носителем,
- блок подготовки газов,
- испаритель,
- термостат,
- хроматографическая колонка,

- детектор,
- регистратор.

Хроматографические колонки могут быть насадочными или капиллярными.

В качестве подвижной фазы может быть азот, гелий, аргон или водород.

Детекторы: пламенно-ионизационный, детектор по теплопроводности, термоионный, электронно-захватный, масс-спектрометрический и др.

Параметры хроматографического разделения:

- эффективность хроматографической колонки – способность системы предотвращать размывание зон адсорбции разделяемых веществ. Измеряется числом теоретических тарелок (N):

$$N = 5,545 \left(\frac{t}{W_{0,5}} \right)^2$$

где N – число теоретических тарелок,

t – время удерживания компонента смеси, мин.,

$W_{0,5}$ – ширина пика на половине высоты, мин.

Эффективность хроматографической колонки тем выше, чем уже хроматографический пик при тех же временах удерживания.

Высота, эквивалентная теоретическим тарелкам (H):

$$H = \frac{L}{N}$$

где L – длина колонки,

N – число теоретических тарелок.

- селективность – мера взаимного распределения двух и более компонентов смеси в ходе их хроматографического разделения. Количественная характеристика – фактор разделения (коэффициент разделения, фактор селективности):

$$\alpha = \frac{K_2}{K_1}$$

где α – фактор разделения,

K_1 и K_2 – коэффициенты распределения компонентов смеси.

В фармацевтическом анализе газовая хроматография используется для оценки чистоты, установления подлинности и количественного определения лекарственных средств в тестах: «Посторонние примеси», «Однородность дозирования»,

«Растворение», «Количественное определение», «Остаточные органические растворители».

Методы проведения качественного и количественного анализа см. тему «Высокоэффективная жидкостная хроматография».

Самостоятельная работа по теме «Газоадсорбционная хроматография»

Требования к выполнению самостоятельной работы: изучить литературу по теме занятия и ответить на поставленные вопросы.

Выполнить исследовательскую работу в форме решения ситуационной задачи (см. приложение).

Вопросы для самостоятельной работы студента:

1. Газовая хроматография. Теория метода. Основные понятия.
2. Газовая хроматография. Классификация методов.
3. Газовая хроматография. Подвижная и неподвижная фазы.
4. Параметры хроматографического разделения.
5. Эффективность хроматографической колонки.
6. Газожидкостные хроматографы, устройство, принцип работы.
7. Детекторы в газовой хроматографии. Классификация, принцип детектирования.
8. Качественный анализ методом газовой хроматографии.
9. Количественный анализ методом газовой хроматографии.
10. Газовая хроматография. Преимущества и недостатки метода.

Основная учебная литература:

1. Фармацевтическая химия [Электронный ресурс]: Учебное пособие. / Под ред. А.П. Арзамасцева. - 2-е изд., испр. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.

<http://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970407448.html>

2. Беликов В.Г. Фармацевтическая химия [Текст]: Учебное пособие для студентов, обуч. по спец. 060108 (040500) – Фармация. / В.Г. Беликов. - Изд. 2-е. - М.: МЕДпресс-информ, 2008. - 615, [1] с.

Дополнительная учебная литература:

1. Вергейчик Е.Н. Фармацевтическая химия [Текст]: Учебник. / Е.Н. Вергейчик. - Москва: МЕДпресс-информ, 2016. - 442, [2] с.

2. Краснов Е.А. Фармацевтическая химия в вопросах и ответах [Электронный ресурс] / Е.А. Краснов, Р.А. Омарова, А.К. Бошкаева. - М.: Литтерра, 2016. - <http://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785423501495.html>

Периодические издания

«Фармация»

«Химико-фармацевтический журнал»

«Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии»

Интернет-ресурсы:

1. Электронный каталог Научной библиотеки КГМУ http://library.kazangmu.ru/jirbis2/index.php?option=com_irbis&view=irbis&Itemid=108

2. Электронно-библиотечная система Казанского ГМУ (ФС по интеллектуальной собственности №2012620798, дата регистрации 17.08.2012 г.) <http://old.kazangmu.ru/lib/>

3. Электронная библиотека «Консультант студента» (договор №2/2017/А от 06.03.2017 г. срок доступа: 06.03.2017 г.-06.01.2018 г.) <http://www.studmedlib.ru>.

Раздел 5. Тест «Растворение» в анализе лекарственных препаратов

Занятие по теме «Фармакопейные методы теста «Растворение»»

Основные вопросы для обсуждения: Теоретические основы метода. Оборудование для проведения теста «Растворение» методами I, II, III, IV. Техника эксперимента.

Форма текущего контроля: Собеседование. Тесты. Решение ситуационной задачи. Оценка практических навыков.

Технологическая карта занятия

1	Организационный момент (проверка присутствия, рассадка по практическим работам)	5 мин.
2	Контроль исходного уровня теоретических знаний (тесты)	20 мин.

3	Ответ на возникшие в ходе подготовки вопросы по теоретической части. Устное собеседование	45 мин.
4	Выполнение студентами УИР по теме. Оформление протокола.	80 мин.
5	Доклад преподавателю о проделанной студентом работе. Общее обсуждение результатов.	25 мин.
6	Пояснения преподавателя по домашнему заданию	5 мин.
	Итого	180 мин.

Тест «Растворение» предназначен для определения количества действующего вещества, которое в условиях, указанных в нормативной документации, за определенный промежуток времени должно высвободиться в среду растворения из лекарственной формы.

Оборудование:

- Аппарат I «Вращающаяся корзинка» – сосуд для растворения с полусферическим дном, двигатель, поддерживающий необходимую скорость вращения, перемешивающий элемент с прикрепленной на нижнем конце цилиндрической корзинкой, водяная баня.

- Аппарат II «Лопастная мешалка» – сосуд для растворения с полусферическим дном, двигатель, поддерживающий необходимую скорость вращения, перемешивающий элемент с прикрепленной на нижнем конце лопастной мешалкой, водяная баня.

- Аппарат III «Проточная ячейка» – резервуар для среды растворения, насос, перекачивающий среду растворения через проточную ячейку, проточная ячейка (диаметром 12,0 или 22,6 мм), водяная баня.

Температура среды растворения должна быть $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$. В качестве среды растворения могут применяться: вода очищенная, раствор хлористоводородной кислоты 0,1 М, буферные растворы с рН 6,8-7,8 (допустимое отклонение рН $\pm 0,05$), другие растворы, указанные в нормативной документации.

Объем среды растворения для аппаратов I и II составляет 900 мл (если иное не указано в нормативной статье, но не менее 500 мл). Среда растворения должна быть деаэрирована.

Скорость вращения для аппарата I – 100 об/мин, аппарата II – 50 об/мин.

Отбор проб: для препаратов 1 группы (таблетки, таблетки, покрытые оболочкой, капсулы и другие твердые дозированные лекарственные формы) – через 45 минут после начала испытаний; для

препаратов 2 группы (таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, кишечнорастворимые капсулы и другие кишечнорастворимые твердые дозированные лекарственные формы) – 2 отдельных временных интервала для кислотной и щелочной стадии; для препаратов 3 группы – не менее 3 временных интервалов.

Тесты (примеры заданий)

При ответе на задания из предложенных вариантов ответов укажите один правильный

	Вопрос	Варианты ответов	
1	ТЕСТ «РАСТВОРЕНИЕ» – ЭТО	а) определение растворимости твердой дозированной лекарственной формы в среде растворения, б) метод определения количественного содержания лекарственного вещества в среде растворения, в) количественное определение лекарственного вещества, которое за определенный промежуток времени должно высвободиться в среду растворения из твердой дозированной лекарственной формы, г) метод качественного анализа твердой дозированной лекарственной формы в среде растворения.	Ответ: в
2	КАКИЕ СРЕДЫ РАСТВОРЕНИЯ ИСПОЛЬЗУЮТСЯ В ТЕСТЕ «РАСТВОРЕНИЕ» ПРИ АНАЛИЗЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ С МОДИФИЦИРОВАННЫМ ВЫСВОБОЖДЕНИЕМ НА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ ПРОИЗВОДСТВЕ:	а) 0,1 М раствор хлористоводородной кислоты, б) ацетатный буферный раствор, в) фосфатный буферный раствор, г) биорелевантные среды, д) среды растворения, указанные в фармакопейных статьях предприятия, е) все из перечисленного.	Ответ: е

3	АППАРАТ III ПО ГФ XIV СОСТОИТ ИЗ	<p>а) резервуара для среды растворения, насоса, проточной ячейки, водяной бани,</p> <p>б) сосуда для среды растворения с полусферическим дном, двигателя с регулятором скорости, перемешивающего элемента, водяной бани,</p> <p>в) резервуара для среды растворения, перемешивающего элемента, проточной ячейки, водяной бани,</p> <p>г) резервуара для среды растворения, двигателя с регулятором скорости, проточной ячейки, водяной бани.</p>	Ответ: а
4	АППАРАТ IV ПО USP ЭТО:	<p>а) лопастная мешалка,</p> <p>б) вращающаяся корзинка,</p> <p>в) качающийся цилиндр,</p> <p>г) проточная ячейка.</p>	Ответ: г
5	КАКИЕ АППАРАТЫ МОГУТ ПРИМЕНЯТЬСЯ ДЛЯ АНАЛИЗА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ С МОДИФИЦИРОВАННЫМ ВЫСВОБОЖДЕНИЕМ ПО ГФ XIV	<p>а) лопастная мешалка, вращающаяся корзинка,</p> <p>б) проточная ячейка,</p> <p>в) лопастная мешалка, вращающаяся корзинка, проточная ячейка,</p> <p>г) лопастная мешалка, вращающаяся корзинка, качающийся цилиндр.</p>	Ответ: в
6	ПРИ КАКОЙ ТЕМПЕРАТУРЕ ДОЛЖЕН ПРОВОДИТЬСЯ ТЕСТ «РАСТВОРЕНИЕ» ПРИ АНАЛИЗЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ С МОДИФИЦИРОВАННЫМ ВЫСВОБОЖДЕНИЕМ:	<p>а) при $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ (если иначе не указано в частной фармакопейной статье),</p> <p>б) при $38,5 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ (если иначе не указано в частной фармакопейной статье),</p> <p>в) при $38,5 \pm 1^{\circ}\text{C}$ (если иначе не указано в частной фармакопейной статье),</p> <p>г) при $37 \pm 1^{\circ}\text{C}$ (если иначе не указано в частной фармакопейной статье).</p>	Ответ: а

7	КАКОВЫ СТАНДАРТНЫЕ ДИАМЕТРЫ ЯЧЕЕК, ИСПОЛЬЗУЕМЫХ В АППАРАТЕ III ПО ГФ XIV:	а) 22,6 и 40,0 мм, б) 12,6 и 22,6 мм, в) 12,0 и 22,6 мм, д) 12,0 и 22,0 мм.	Ответ: в
8	АППАРАТ II ПО USP ЭТО	а) лопастная мешалка, б) вращающаяся корзинка, в) качающийся цилиндр, г) проточная ячейка.	Ответ: а
9	ДЛЯ ЧЕГО ДОБАВЛЯЮТ В ПРОТОЧНУЮ ЯЧЕЙКУ СТЕКЛЯННЫЕ ШАРИКИ:	а) для создания турбулентного потока, б) для создания ламинарного потока, в) для имитирования моторики ЖКТ, г) для уменьшения внутреннего объема ячейки.	Ответ: б
10	МЕТОД I СОГЛАСНО ГФ XIV ЭТО:	а) лопастная мешалка, б) вращающаяся корзинка, в) качающийся цилиндр, г) проточная ячейка.	Ответ: б

Практическая работа: Тест «Растворение» для лекарственного препарата «Парацетамол таблетки 500 мг»

Цель работы: провести тест «Растворение» препарата «Парацетамол таблетки 500 мг»

Объект исследования: таблетки парацетамола 500 мг

Задачи:

1. Проведение теста «Растворение»
2. Приготовление раствора стандартного образца парацетамола.
3. Расчет содержания парацетамола, перешедшего в среду растворения.

Определение проводят в соответствии с ОФС 42-0003-04, используя прибор типа «Вращающаяся корзинка». Среда растворения - вода, объем - 1000 мл, скорость вращения корзинки - 100 об/мин, время растворения - 45 мин.

1. Проведение теста «Растворение»

Одну таблетку помещают в корзинку, которую приводят во вращение. Через 45 минут отбирают пробу раствора и фильтруют через фильтр.

1 мл фильтрата помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают.

Измеряют оптическую плотность полученного раствора на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 243 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм. Параллельно измеряют оптическую плотность раствора стандартного образца парацетамола. В качестве раствора сравнения используют воду.

2. Приготовление раствора стандартного образца парацетамола

Около 0,05 г (точная навеска) парацетамола помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 60 мл воды, перемешивают до растворения, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают (раствор А). 1 мл раствора А помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают (раствор Б).

3. Расчет содержания парацетамола, перешедшего в среду растворения.

Содержание парацетамола, перешедшего в раствор, в процентах вычисляют по формуле:

$$X = \frac{D_1 \cdot 1000 \cdot 100 \cdot a_0 \cdot 100}{D_0 \cdot V \cdot 100 \cdot 100 \cdot P} = \frac{D_1 \cdot a_0 \cdot 1000}{D_0 \cdot V \cdot P}$$

где D_1 - оптическая плотность испытуемого раствора,

D_0 - оптическая плотность раствора стандартного образца,

a_0 - навеска, взятая для приготовления раствора стандартного образца парацетамола, в г,

V - объем фильтрата, взятый для определения, в мл,

P - содержание парацетамола в таблетке, в г.

В раствор через 45 минут должно перейти не менее 75 % парацетамола.

Самостоятельная работа по теме «Фармакопейные методы теста «растворение»

Требования к выполнению самостоятельной работы: изучить литературу по теме занятия и ответить на поставленные вопросы.

Вопросы для самостоятельной работы студента:

1. Тест «Растворение» согласно Государственной Фармакопее XIV.
2. Аппараты теста «Растворение».
3. Аппарат «Вращающаяся корзинка». Устройство и принцип работы.
4. Аппарат «Лопастная мешалка». Устройство и принцип работы.
5. Аппарат «Проточная ячейка». Устройство и принцип работы.
6. Среды растворения.
7. Условия проведения теста «Растворение».
8. Группы препаратов для проведения теста «Растворение».
9. Интерпретация результатов теста «Растворение».
10. Биорелевантные среды.

Основная учебная литература:

1. Фармацевтическая химия [Электронный ресурс]: Учебное пособие. / Под ред. А.П. Арзамасцева. - 2-е изд., испр. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.

<http://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970407448.html>

2. Беликов В.Г. Фармацевтическая химия [Текст]: Учебное пособие для студентов, обуч. по спец. 060108 (040500) – Фармация. / В.Г. Беликов. - Изд. 2-е. - М.: МЕДпресс-информ, 2008. - 615, [1] с.

Дополнительная учебная литература:

1. Вергейчик Е.Н. Фармацевтическая химия [Текст]: Учебник. / Е.Н. Вергейчик. - Москва: МЕДпресс-информ, 2016. - 442, [2] с.

2. Краснов Е.А. Фармацевтическая химия в вопросах и ответах [Электронный ресурс] / Е.А. Краснов, Р.А. Омарова, А.К. Бошкаева. - М.: Литтерра, 2016.

<http://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785423501495.html>

Периодические издания:

«Фармация»

«Химико-фармацевтический журнал»

«Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии»

Интернет-ресурсы:

1. Электронный каталог Научной библиотеки КГМУ http://library.kazangmu.ru/jirbis2/index.php?option=com_irbis&view=irbis&Itemid=108
2. Электронно-библиотечная система Казанского ГМУ (ФС по интеллектуальной собственности №2012620798, дата регистрации 17.08.2012 г.) <http://old.kazangmu.ru/lib/>
3. Электронная библиотека «Консультант студента» (договор №2/2017/А от 06.03.2017 г. срок доступа: 06.03.2017 г.-06.01.2018 г.) <http://www.studmedlib.ru>.

Занятие по теме «Тест «Растворение» в анализе различных лекарственных форм»

Основные вопросы для обсуждения: Проведение теста «Растворение» для оценки таблетированных лекарственных форм. Биорелевантные среды в тесте «Растворение». Биовейвер. Биофармацевтическая классификационная система

Форма текущего контроля: Собеседование. Решение ситуационной задачи. Оценка практических навыков.

Технологическая карта занятия:

1	Организационный момент (проверка присутствия, рассадка по практическим работам)	5 мин.
2	Контроль исходного уровня теоретических знаний (тесты)	20 мин.
3	Ответ на возникшие в ходе подготовки вопросы по теоретической части. Устное собеседование	45 мин.
4	Выполнение студентами УИР по теме. Оформление протокола.	80 мин.
5	Доклад преподавателю о проделанной студентом работе. Общее обсуждение результатов.	25 мин.
6	Пояснения преподавателя по домашнему заданию	5 мин.
	Итого	180 мин.

- Тест «Растворение» для суппозиторий на липофильной основе проводится с использованием прибора «Проточная ячейка» как в открытом, так и в закрытом цикле.

- Тест «Растворение» для трансдермальных пластырей проводится на аппарате «Лопастная мешалка», который путем внесения дополнительных элементов может быть модифицирован в

три самостоятельных прибора: прибор 1 – содержит держатель для трансдермального пластыря, прибор 2 – оснащен диском для закрепления на его поверхности трансдермального пластыря, прибор 3 – вместо лопастной мешалки содержит цилиндр из нержавеющей стали. В качестве среды растворения могут использоваться: вода, буферные растворы с рН 5,5-7,5, раствор натрия хлорида 0,9%, органические растворители. Объем среды растворения – 500 мл, температура $32 \pm 0,5^\circ\text{C}$. Скорость вращения мешалки – 100 об/мин.

- Тест «Растворение» для резинок жевательных лекарственных проводится на одном из приборов: Прибор А – камера, имитирующая процесс жевания, вертикальный поршень, два горизонтальных поршня с уплотнительными O-образными кольцами и прокладками; Прибор Б – ячейка для испытания, вертикальный шток с верхней жевательной поверхностью, камеры-основания с нижней жевательной поверхностью, устройство для выполнения жевательных движений, устройство, вращающее вертикальный шток.

В качестве среды растворения, как правило, используют фосфатный буфер с рН 6,0, температура $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$.

Практическая работа: Тест «Растворение» для препаратов 2 группы

Цель работы: провести тест «Растворение» таблеток диклофенака натрия, покрытых кишечнорастворимой оболочкой.

Объект исследования: таблетки диклофенака натрия, покрытые кишечнорастворимой оболочкой.

Задачи:

1. Приготовление стандартного раствора диклофенака натрия.
2. Проведение кислотной стадии теста «Растворение»
3. Проведение щелочной стадии теста «Растворение»
4. Расчет количества диклофенака натрия, высвободившегося в среду растворения на кислотной и щелочной стадиях.

1. Приготовление стандартных растворов диклофенака натрия

Методика: около 0,075 г (точная навеска) диклофенака натрия помещают в мерную колбу на 100 мл, прибавляют 10 мл этанола, встряхивают до полного растворения, доводят объем раствора буферным раствором с рН 7,4 до метки и перемешивают (раствор А).

1 мл раствора А помещают в мерную колбу на 50 мл, доводят объем 0,01 М раствором натрия гидроксида до метки и перемешивают (раствор Б).

1 мл раствора А помещают в мерную колбу на 50 мл, доводят объем буферным раствором с рН 7,4 до метки и перемешивают (раствор В).

2. Проведение кислотной стадии теста «Растворение»

Методика: среда растворения – 0,1 М раствор хлористоводородной кислоты, объем среды растворения – 900 мл, скорость вращения корзинки – 100 об/мин, время растворения 60 мин.

В корзинку помещают одну таблетку. Через 60 мин. после начала испытания корзинку извлекают из сосуда. Таблетку из корзинки переносят в мерную колбу вместимостью 100мл, прибавляют 10 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида, выдерживают в ультразвуковой бане в течение 5 мин., прибавляют 10 мл этанола, встряхивают в течение 3 мин., доводят раствор водой до метки. Фильтруют через фильтр с диаметром пор 0,45 мкм, отбрасывая первые порции фильтрата. 15 мл фильтрата помещают в мерную колбу на 250 мл, доводят до метки 0,01 М раствором гидроксида натрия. Измеряют оптическую плотность полученного раствора на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 276 нм.

Параллельно измеряют оптическую плотность стандартного раствора Б диклофенака натрия. Количество диклофенака натрия, не перешедшего в раствор (X), в граммах вычисляют по формуле:

$$X = \frac{A_x \cdot 100 \cdot 250 \cdot a_{ст} \cdot P}{A_{ст} \cdot 100 \cdot 50 \cdot 15 \cdot 100}$$

A_x – оптическая плотность испытуемого раствора,

$A_{ст}$ – оптическая плотность стандартного раствора,

a_0 – навеска диклофенака натрия, в граммах,

P – содержание диклофенака натрия в стандартном растворе, в %.

Количество диклофенака натрия, перешедшего в раствор в процентах (H) вычисляют по формуле:

$$H = \frac{(L - X) \cdot 100}{L}$$

L – заявленное количество диклофенака натрия в одной таблетке, в граммах.

В раствор должно перейти не более 10 % диклофенака натрия.

3. Проведение щелочной стадии теста «Растворение»

Методика: среда растворения фосфатный буферный раствор с рН 7,4, объем среды растворения – 1000 мл, скорость вращения корзинки 100 об/мин., время растворения – 45 мин.

В корзинку помещают одну таблетку. После 45 мин. после начала испытания отбирают пробу раствора и фильтруют через фильтр с диаметром пор 0,45 мкм, отбрасывая первые порции фильтрата. 15 мл фильтрата помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, доводят объем раствора буферным раствором с рН 7,4 до метки и перемешивают. Измеряют оптическую плотность полученного раствора на спектрофотометре в максимуме поглощения при длине волны 276 нм.

Параллельно измеряют оптическую плотность стандартного раствора В диклофенака натрия.

Количество диклофенака натрия, не перешедшего в раствор (X), в граммах вычисляют по формуле:

$$X = \frac{A_x \cdot 1000 \cdot 100 \cdot 25 \cdot a_{ст} \cdot P}{A_{ст} \cdot 100 \cdot 50 \cdot 15 \cdot 100 \cdot 0,025}$$

где A_x – оптическая плотность испытуемого раствора,

$A_{ст}$ – оптическая плотность стандартного раствора,

a_0 – навеска диклофенака натрия, в граммах,

P – содержание диклофенака натрия в стандартном растворе, в %.

В раствор через 45 мин должно перейти не менее 75% (Q) диклофенака натрия.

Делают заключение о качестве лекарственной формы.

Самостоятельная работа по теме «Тест «Растворение» в анализе различных лекарственных форм»

Требования к выполнению самостоятельной работы: изучить литературу по теме занятия и ответить на поставленные вопросы.

Вопросы для самостоятельной работы студента:

1. Тест «Растворение» в анализе таблеток.
2. Тест «Растворение» в анализе капсул.
3. Тест «Растворение» в анализе микроразмерных лекарственных форм.

4. Тест «Растворение» в анализе суппозитория. Приборы.
5. Тест «Растворение» в анализе суппозитория. Среда растворения и условия проведения.
6. Тест «Растворение» в анализе модифицированных лекарственных форм.
7. Тест «Растворение» в анализе трансдермальных пластырей. Приборы.
8. Тест «Растворение» в анализе трансдермальных пластырей. Среда растворения и условия проведения.
9. Тест «Растворение» в анализе резинок жевательных лекарственных. Приборы.
10. Тест «Растворение» в анализе резинок жевательных лекарственных. Среда растворения и условия проведения.

Основная учебная литература:

1. Фармацевтическая химия [Электронный ресурс]: Учебное пособие. / Под ред. А.П. Арзамасцева. - 2-е изд., испр. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. <http://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970407448.html>
2. Беликов В.Г. Фармацевтическая химия [Текст]: Учебное пособие для студентов, обуч. по спец. 060108 (040500) – Фармация. / В.Г. Беликов. - Изд. 2-е. - М.: МЕДпресс-информ, 2008. - 615, [1] с.

Дополнительная учебная литература:

1. Вергейчик Е.Н. Фармацевтическая химия [Текст]: Учебник. / Е.Н. Вергейчик. - Москва: МЕДпресс-информ, 2016. - 442, [2] с.
2. Краснов Е.А. Фармацевтическая химия в вопросах и ответах [Электронный ресурс]. / Е.А. Краснов, Р.А. Омарова, А.К. Бошкаева. - М.: Литтерра, 2016. -
<http://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785423501495.html>

Периодические издания:

- «Фармация»
- «Химико-фармацевтический журнал»
- «Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии»

Интернет-ресурсы:

1. Электронный каталог Научной библиотеки КГМУ
http://library.kazangmu.ru/jirbis2/index.php?option=com_irbis&view=irbis&Itemid=108
2. Электронно-библиотечная система Казанского ГМУ (ФС по интеллектуальной собственности №2012620798, дата регистрации 17.08.2012 г.) <http://old.kazangmu.ru/lib/>
3. Электронная библиотека «Консультант студента» (договор №2/2017/А от 06.03.2017 г. срок доступа: 06.03.2017 г.-06.01.2018 г.)
<http://www.studmedlib.ru>.

Занятие по теме «Контроль по всем разделам дисциплины»

Форма текущего контроля: Итоговое тестирование, зачет (собеседование).

Тесты представлены в дистанционном курсе «Современные методы фармацевтического анализа» на образовательном портале и в компьютерном классе УЛК 5 КазГМУ для тестирования и работы в режиме обучения.

7. ОРГАНИЗАЦИЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ ОБУЧАЮЩИХСЯ

1. Прочитать, изучить, выучить, проанализировать главы, параграфы в рекомендуемой основной и дополнительной литературе.
2. Провести реферирование журнальных статей, материалов интернета.
3. Выписать из справочников, словарей термины и понятия, их определение.
4. Ответить на ряд вопросов.
5. Раскрыть содержание основных понятий и терминов.
6. Подготовить и изучить схемы, таблицы.
7. Написать реферат или сообщение.
8. Выполнить определённую работу в тетради, на компьютере и т.п.
9. Выполнить определённые задания, решить ситуационные задачи, практические ситуации.

10. Ответить, объяснить, проанализировать; сделать выводы, предложения, рекомендации по таблицам, схемам, задачам, практическим ситуациям, тестам, графикам и т.п.

Материалы для самостоятельной работы студентов представлены в дистанционном курсе «Современные методы фармацевтического анализа» на образовательном портале КазГМУ.

8. МЕТОДИЧЕСКИЕ УКАЗАНИЯ ДЛЯ ОБУЧАЮЩИХСЯ ПО ОСВОЕНИЮ ДИСЦИПЛИНЫ

Требования по проведению практической работы. Занятие состоит из проведения входного тестового контроля знаний, устного опроса, выполнения практической ситуационной задачи и обсуждения результатов.

Требования к проведению тестирования, устного опроса. Тестирование и устный опрос проводятся по заранее известному студентам перечню вопросов, индивидуально с каждым студентом. Последний должен, получив тесты, внимательно прочитать установку теста: выбрать один правильный ответ, несколько правильных ответов, дополнить, найти соответствие и т.п. Далее ответить на вопрос в течение минуты, указав номер вопроса и букву ответа. При устном опросе студент должен внимательно выслушать вопрос, ответить четко с написанием расчетных формул и химизмов реакций (при необходимости) и их пояснениями. Ответ должен соответствовать алгоритму. Дополнительного времени на подготовку студент не получает. Возможно групповое обсуждение спорных вопросов.

Требования к проведению практической ситуационной задачи. Приступая к выполнению практической ситуационной задачи, студент должен застегнуть халат, надеть медицинскую шапочку и организовать свое рабочее место (подготовить необходимые реактивы и посуду). Необходимо строго соблюдать технику безопасности. Задание должно выполняться согласно представленным методикам и результаты должны быть отражены в протоколе анализа. По окончании работы каждый студент докладывает результаты практической ситуационной задачи преподавателю, затем проводится групповое обсуждение полученных результатов.

Требования к ведению рабочей тетради и к оформлению решения ситуационной задачи. Студент оформляет отдельную общую тетрадь по практическим занятиям, в которой представляет результаты решения практической ситуационной задачи в виде протокола анализа. Обязательно указывает номер протокола, дату анализа, название темы, методики анализа, химизмы реакций, расчеты, а в конце протокола пишет заключение. Преподаватель проверяет оформление протокола и ставит подпись в рабочей тетради.

Требования по проведению зачета. Зачет проводится в виде собеседования, возможно дополнительное проведение тестового контроля знаний, решение ситуационных задач и проверка практических умений.

9. СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Фармацевтическая химия: Учебное пособие для студентов мед. вузов, обучающихся по специальности 040500 – Фармация. / Под ред. А.П. Арзамасцева. – 3-е изд., испр. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 635 с.

2. Руководство к лабораторным занятиям по фармацевтической химии: Учебное пособие для студентов фармацевт. вузов и фак. / Под ред. А.П. Арзамасцева. – 3-е изд., перераб. и доп. – М.: Медицина, 2004. – 380 с.: ил. (Учеб. лит. для студентов фармац. вузов и фак.).

3. Беликов В. Г. Фармацевтическая химия: Учебное пособие. / В.Г. Беликов. - Изд. 2-е. - М.: МЕДпресс-информ, 2008. - 616, с.: ил.

4. Вергейчик Е.Н. Фармацевтическая химия: Учебник. / Е.Н. Вергейчик. - Москва: МЕДпресс-информ, 2016. - 442 с.

5. Лабораторные работы по фармацевтической химии. / Под ред. Е.Н. Вергейчика, Е.В. Компанцевой. – 2-е изд., перераб. и доп. – Пятигорск, 2003. – 341 с.

6. Фармацевтическая химия: Учебник. / Под ред. Г.В. Раменской. - 2-е изд. - М.: Лаборатория знаний, 2017. - 467 с.: ил.

7. Руководство к лабораторным занятиям по фармацевтической химии: практикум. / Под ред. Г.В. Раменской. - М.: Лаборатория знаний, 2016. - 352 с.: ил.

8. Сливкин А.И., Селеменев В.Ф., Суховерхова Е.А. Физико-химические и биологические методы оценки качества

лекарственных средств: Учебное пособие. / Под ред. В.Г. Артюхова, А.И. Сливкина. - Воронеж: Издательство Воронежского государственного университета, 1999. - 368 с.

9. Фармацевтическая химия. Сборник задач: Учебное пособие. / А.И. Сливкин [и др.]; Под ред. Г.В. Раменской. - М. : ГЭОТАР- Медиа, 2017. - 400 с.

10. Халиуллин Ф.А. Инфракрасная спектроскопия в фармацевтическом анализе: Учебное пособие. / Ф.А. Халиуллин, А.Р. Валиева, В.А. Катаев. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. - 160 с.

11. Руководство по инструментальным методам исследований при разработке и экспертизе качества лекарственных препаратов. / Под ред. Быковского С.Н., проф., д.х.н. Василенко И.А., к.м.н. Харченко М.И., к. фарм. н. Белова А.Б., к. фарм. н. Шохина И.Е., к.п.н. Дориной Е.А. - М. Изд-во Перо, 2014. - 656 с. : ил.

12. Усачев Б.И. Учебно-методический комплекс дисциплины "Хроматографические методы анализа объектов окружающей среды" [Электронный ресурс]. / Б.И. Усачев, И.А. Бизенков; Федер. агентство по образованию, Урал. гос. ун-т им. А.М. Горького, ИОНЦ "Экология и природопользование" [и др.]. — Екатеринбург: [б.и.], 2008. <http://elar.urfu.ru/handle/10995/1400>.

13. Тест "Растворение" в разработке и регистрации лекарственных средств. Научно-практическое руководство для фармацевтической отрасли. / Под ред. Шохина И.Е. - М. Изд-во Перо, 2015. - 320 с.: ил.

14. Государственная Фармакопея Российской Федерации 14 издания <http://femb.ru/femb/pharmacopea.php>.

ПРИЛОЖЕНИЕ 1

Вопросы к зачету по дисциплине 5 семестр

1. Оптические методы анализа. Классификация. Применение в фармацевтическом анализе.
2. Поляриметрия. Оптическая активность. Поляризованный свет, плоскость поляризации.
3. Поляриметрия. Правовращающие и левовращающие изомеры. Угол вращения плоскости поляризации.
4. Поляриметрия. Удельное вращение вещества. Расчетные формулы.
5. Поляриметры, виды, устройство, принцип работы.
6. Применение поляриметрии в фармацевтическом анализе.
7. Поляриметрия. Преимущества и недостатки метода.
8. Рефрактометрия. Теоретические основы метода.
9. Рефрактометрия. Показатель преломления. Зависимость показателя преломления от концентрации и температуры.
10. Рефрактометрия. Фактор показателя преломления.
11. Применение рефрактометрии в фармацевтическом анализе.
12. Рефрактометрия. Преимущества и недостатки метода.
13. Способы расчета концентрации растворов методом рефрактометрии.
14. Условия проведения рефрактометрического анализа.
15. Хроматография. Определение, основные понятия.
16. Хроматография. Классификация хроматографических методов.
17. Ионообменная хроматография, сущность метода.
18. Ионообменная хроматография. Что такое ионный обмен? Иониты. Применение ионообменной хроматографии в фармацевтическом анализе.
19. Тонкослойная хроматография. Теоретические основы метода.
20. Тонкослойная хроматография. Классификация.
21. Адсорбенты и пластины, используемые в тонкослойной хроматографии.
22. Тонкослойная хроматография. Техника проведения анализа.
23. Способы проведения тонкослойной хроматографии.
24. Способы обработки пластин в тонкослойной хроматографии.
25. Параметры тонкослойной хроматографии.

26. Применение тонкослойной хроматографии в фармацевтическом анализе.

27. Тонкослойная хроматография. Преимущества и недостатки метода.

9 семестр

1. Спектрофотометрия. Определение. Теоретические основы метода.

2. Спектрофотометрия. Спектр поглощения. Характеристики спектра.

3. Спектрофотометрия. Преимущества и недостатки метода.

4. Применение спектрофотометрии в фармацевтическом анализе: испытание на подлинность.

5. Применение спектрофотометрии в фармацевтическом анализе: испытание на чистоту и стабильность.

6. Применение спектрофотометрии в фармацевтическом анализе: количественное определение.

7. Способы определения концентрации растворов в спектрофотометрии.

8. ИК-спектроскопия. Теоретические основы метода.

9. Подготовка образцов для ИК-спектроскопии.

10. Применение ИК-спектроскопии в фармацевтическом анализе.

11. Высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ). Определение, теоретические основы метода.

12. ВЭЖХ. Подвижная и неподвижная фазы. Режимы работы.

13. ВЭЖХ. Хроматограмма. Основные параметры.

14. Высокоэффективные жидкостные хроматографы, устройство, принцип работы.

15. Детекторы в ВЭЖХ. Классификация, принцип детектирования.

16. Применение метода ВЭЖХ в фармацевтическом анализе.

17. Качественный анализ методом ВЭЖХ.

18. Количественный анализ методом ВЭЖХ.

19. ВЭЖХ. Преимущества и недостатки метода.

20. Газовая хроматография. Теория метода. Основные понятия.

21. Газовая хроматография. Классификация методов.

22. Газовая хроматография. Подвижная и неподвижная фазы.

23. Газовая хроматография. Параметры хроматографического разделения.

24. Газожидкостные хроматографы, устройство, принцип работы.
25. Газовая хроматография. Применение в фармацевтическом анализе.
26. Газовая хроматография. Преимущества и недостатки метода.
27. Тест «Растворение» согласно ГФХІV.
28. Аппараты теста «Растворение» в соответствии с требованиями ГФ ХІV.
29. Аппарат «Вращающаяся корзинка». Устройство и принцип работы.
30. Аппарат «Лопастная мешалка». Устройство и принцип работы.
31. Аппарат «Проточная ячейка». Устройство и принцип работы.
32. Аппараты теста «Растворение» в соответствии с требованиями USP.
33. Среды растворения в соответствии с требованиями ГФ ХІV.
34. Условия проведения теста «Растворение» в соответствии с требованиями ГФ ХІV.
35. Группы препаратов для проведения теста «Растворение» в соответствии с требованиями ГФ ХІV.
36. Интерпретация результатов теста «Растворение» в соответствии с требованиями ГФ ХІV.
37. Биорелевантные среды для проведения теста «Растворение».
38. Тест «Растворение» в анализе суппозиторий на липофильной основе в соответствии с требованиями ГФ ХІV.
39. Тест «Растворение» в анализе трансдермальных пластырей в соответствии с требованиями ГФ ХІV.
40. Тест «Растворение» в анализе резинок жевательных лекарственных в соответствии с требованиями ГФХІV.

ПРИЛОЖЕНИЕ 2

Ситуационные задачи

«Оптические методы анализа лекарств. Теоретические основы. Поляриметрия»

1. Рассчитайте удельное вращение кислоты глутаминовой, если угол вращения поляризованного света 5% раствора в разведённой соляной кислоте составил $+3,18^\circ$, длина кюветы 20,5 см.

2. Рассчитайте удельное вращение этинилэстрадиола, если угол вращения поляризованного света 1% раствора в диоксане составил $+0,06^\circ$, длина кюветы 19,89 см.

3. Рассчитайте удельное вращение бензилпенициллина калиевой соли, если угол вращения поляризованного света 2%-раствора составил $+5,32^\circ$, длина кюветы 9,85 см.

4. Рассчитайте удельное вращение камфоры, если угол вращения поляризованного света 10% раствора в 95%-спирте составил $-3,99^\circ$, длина кюветы 9,98 см.

5. Рассчитайте удельное вращение эфедрина гидрохлорида, если угол вращения поляризованного света 5% раствора составил $-3,59^\circ$, длина кюветы 20,5 см.

6. Рассчитайте удельное вращение левомицетина стеарата, если угол вращения поляризованного света 5%-раствора в 95%-спирте составил $+1,92^\circ$, длина кюветы 20,2 см.

7. Рассчитайте интервал возможных значений угла вращения для 5%-раствора левомицетина в 95%-спирте при длине кюветы 10,1 см, если согласно ФС удельное вращение может принимать значения от $+18^\circ$ до $+21^\circ$.

8. Рассчитайте интервал возможных значений угла вращения для 1%-раствора метилтестостерона в 95%-спирте при длине кюветы 19,99 см, если согласно ФС удельное вращение может принимать значения от $+82^\circ$ до $+85^\circ$.

9. Рассчитайте интервал возможных значений угла вращения для 20%-раствора морфина гидрохлорида при длине кюветы 9,98 см, если, согласно ФС, удельное вращение может принимать значения от $+97^\circ$ до $+99^\circ$.

10. Рассчитайте интервал возможных значений угла вращения для 1%-раствора окситетрациклина гидрохлорина в 0,1н растворе хлористоводородной кислоты при длине кюветы 10,05 см, если,

согласно ФС, удельное вращение может принимать значения от -188° до -200° .

11. Рассчитайте интервал возможных значений угла вращения для 5%-раствора платифилина гидротартрата при длине кюветы 20,08 см, если согласно ФС удельное вращение может принимать значения от -38° до -40° .

12. Рассчитайте концентрацию аскорбиновой кислоты, если угол вращения раствора $+1,1^\circ$, длина кюветы 10,1 см, а величина удельного вращения $+2,2^\circ$.

13. Рассчитайте концентрацию камфоры в камфорном спирте, если угол вращения раствора $-4,51^\circ$, длина кюветы 20,05 см, а величина удельного вращения -44° .

14. Рассчитайте концентрацию кокаина гидрохлорида, если угол вращения раствора $-2,92^\circ$, длина кюветы 20,01 см, а величина удельного вращения -73° .

«Рефрактометрия в анализе лекарственных средств»

1. Пользуясь рефрактометрическими таблицами, определите концентрации растворов гексаметилентетрамина, если показатели преломления растворов составили 1,3452; 1,3486; 1,3713; 1,3387.

2. Показатели преломления анализируемых растворов кальция хлорида составили 1,3464; 1,3582 и 1,3878. Определите концентрации данных растворов, пользуясь рефрактометрическими таблицами.

3. Показатель преломления анализируемого раствора натрия барбитала, приготовленного массо-объемным способом, равен 1,3586, а показатель преломления воды - 1,333. Рассчитайте концентрацию раствора, если фактор показателя преломления натрия барбитала - 0,00182.

4. Рассчитайте концентрацию раствора кофеин-бензоата натрия, приготовленного массо-объемным способом, если показатель преломления раствора - 1,3663, воды - 1,333. Фактор показателя преломления кофеин-бензоата натрия - 0,00112.

5. Рассчитайте концентрацию раствора калия йодида, если показатель преломления анализируемого раствора - 1,3462, воды - 1,333. Фактор показателя преломления калия йодида для всех концентраций - 0,00130.

6. Рассчитайте концентрацию раствора магния сульфата, если показатель преломления анализируемого раствора - 1,3551,

показатель преломления воды - 1,333, фактор показателя преломления - 0,00089.

7. Рассчитайте концентрацию раствора глюкозы, если показатель преломления раствора глюкозы, измеренный при 18°C, равен 1,3475, показатель преломления воды, измеренный при такой же температуре, равен 1,3332, фактор показателя преломления - 0,00142.

8. Рассчитайте концентрацию раствора глюкозы, используя рефрактометрические таблицы, если показатель преломления раствора глюкозы, измеренный при 18°C, равен 1,3475.

9. Рассчитайте концентрацию раствора натрия бромида, если показатель преломления раствора натрия бромида, измеренный при 24°C, равен 1,3459, показатель преломления воды, измеренный при такой же температуре, равен 1,3335, фактор показателя преломления - 0,00132.

10. Рассчитайте концентрацию раствора натрия бромида, используя рефрактометрические таблицы, если показатель преломления раствора натрия бромида, измеренный при 24°C, равен 1,3459.

«Спектрофотометрия»

1. Рассчитайте содержание тестостерона пропионата в растворе для инъекций, если 0,5 мл препарата довели до метки этанолом в мерной колбе вместимостью 50 мл. Оптическая плотность 1,0 мл полученного раствора составила 0,44. Измеренная в аналогичных условиях оптическая плотность 0,2 мл стандартного образца тестостерона пропионата, содержащего 0,0005 г/мл препарата, составила 0,46.

2. Рассчитайте содержание фуразолидона в таблетках, если навеску порошка растертых таблеток массой 0,1004 г растворили в мерной колбе вместимостью 25 мл. 0,6 мл полученного раствора довели водой до метки в мерной колбе вместимостью 100 мл. Оптическая плотность этого раствора при 360 нм в кювете с толщиной слоя 0,5 см составила 0,49. Удельный показатель поглощения стандартного образца фуразолидона в тех же условиях равен 985. Средняя масса 1 таблетки - 0,101.

3. Рассчитайте содержание левомецетина в таблетках, если навеску порошка растертых таблеток массой 0,1204 г растворили в мерной колбе вместимостью 100 мл (раствор А). Оптическая плотность раствора, полученного доведением до метки 10 мл

раствора А в мерной колбе вместимостью 100 мл, при 278 нм равна 0,285. Удельный показатель поглощения стандартного образца левомицетина в тех же условиях равен 298. Масса 20 таблеток - 2,5610 г.

4. Рассчитайте удельный показатель поглощения рибофлавина (среднее значение), если навеску массой 0,1000 г растворили и довели водой до метки в мерной колбе вместимостью 500 мл (раствор А). В мерные колбы вместимостью 200 мл вносили последовательно 1,0; 2,0; ...; 6,0 мл раствора А, довели водой до метки. Оптическая плотность полученных растворов при длине волны 267 нм в кювете с толщиной слоя 10,1 мм равна, соответственно, 0,086; 0,171; 0,257; 0,343; 0,430 и 0,515.

5. Оцените качество раствора цианокобаламина для инъекций по 100 мг согласно требованиям ФС (цианокобаламина должно быть 0,09-0,11 мг/мл), если оптическая плотность 10 мл препарата, доведенного водой до метки в мерной колбе вместимостью 50 мл, при длине волны 361 нм в кювете с толщиной слоя 1 см равна 0,435. Удельный показатель поглощения стандартного образца цианокобаламина в указанных условиях равен 207.

6. Соответствует ли содержание ретинола ацетата требованиям ФС (не менее 97,0 и не более 100,0 %), если навеску массой 0,02936 г растворили и довели до метки этанолом в мерной колбе вместимостью 100 мл, 1 мл полученного раствора довели до метки этанолом в мерной колбе вместимостью 100 мл. Оптическая плотность указанного раствора при длине волны 326 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм равна 0,448. Удельный показатель поглощения стандартного образца ретинола ацетата в тех же условиях равен 1550.

7. Определите содержание рибофлавина в 1 таблетке 0,005 г, если в соответствии с требованиями ФС навеску порошка растертых таблеток 0,8200 г растворили в воде в мерной колбе вместимостью 500 мл, 10 мл полученного раствора перенесли в мерную колбу вместимостью 50 мл и довели объем раствора водой до метки. Величина оптической плотности полученного раствора - 0,510 при толщине слоя 10 мм. Удельный показатель поглощения рибофлавина - 850. Средняя масса 1 таблетки - 0,305 г.

8. Определите содержание рутина в таблетках Аскорутин, если 0,3025 г порошка растертых таблеток растворили в спирте в мерной колбе на 100 мл, раствор профильтровали, 5 мл фильтрата перенесли в мерную колбу на 50 мл и довели до метки ацетоном. С 2 мл

полученного разведения провели реакцию с цитратно-борным реактивом. Параллельно провели реакцию с 2 мл раствора государственного стандартного образца рутина, содержащего 0,1 мг вещества в 1 мл. Оптическую плотность полученных растворов измеряли на спектрофотометре при длине волны 420 нм в кювете с толщиной слоя 1 см. Оптическая плотность исследуемого раствора составила 0,51, оптическая плотность государственного стандартного образца рутина - 0,55. Средняя масса 1 таблетки равна 0,335 г. Оцените качество таблеток по содержанию рутина, если его должно быть 0,04625-0,05375 г в пересчете на среднюю массу таблетки.

9. Сделайте заключение о качестве преднизолона, если оптическая плотность 0,001% раствора в 95%-спирте при длине волны 241 нм составила 0,530; оптическая плотность стандартного раствора (0,001%) при той же длине волны - 0,520. Согласно ФС, содержание преднизолона должно быть от 96,0 до 104,0%.

10. Для количественного определения навеску порошка растертых таблеток кортизона ацетата по 0,025 г массой 0,110 г нагревали с 95%-спиртом в мерной колбе вместимостью 100 мл, охлаждали и доводили объем раствора спиртом до метки. После отстаивания 5 мл раствора перенесли в другую мерную колбу вместимостью 100 мл и довели спиртом до метки. Оптическая плотность полученного раствора при длине волны 238 нм и толщине слоя кюветы 1 см составила 0,480. Удельный показатель поглощения равен 390. Средняя масса 1 таблетки - 0,112 г. По ФС в 1 таблетке должно быть от 0,022 до 0,028 г кортизона ацетата. Сделайте заключение о качестве таблеток.

11. Рассчитайте содержание фурацилина (в г) в 200 мл раствора, если оптическая плотность стандартного раствора с концентрацией 0,02% составила 0,356, а оптическая плотность испытуемого раствора - 0,368. Для анализа взято по 1 мл исследуемого и стандартного растворов.

12. Вычислите содержание левомицетина в водном растворе, если при измерении на спектрофотометре (кювета 10 мм) оптическая плотность составила 0,59, а удельный показатель поглощения - 295.

13. Определите удельный показатель поглощения рибофлавина при длине волны 444 нм, если оптическая плотность раствора, содержащего 10^{-5} г препарата в 1 мл, равна 0,328 при толщине поглощающего слоя 10 мм.

14. Рассчитайте удельный показатель поглощения витамина В₁₂ при 278 нм, если массу препарата 0,0500 г растворили в 100 мл воды очищенной. Аликвоту объемом 4 мл поместили в мерную колбу вместимостью 100 мл, довели до метки тем же растворителем. Оптическая плотность оказалась равной 0,31.

15. Рассчитайте содержание бутадиона в 1 таблетке, если оптическая плотность испытуемого раствора - 0,321, стандартного раствора - 0,338. Масса навески препарата составила 0,0802 г, а масса рабочего стандартного образца - 0,0506 г. Средняя масса таблетки - 0,2521. Для анализа навеску препарата растворяли в 200 мл 0,1 М раствора гидроксида натрия и далее использовали разведение 1:50.

«Высокоэффективная жидкостная хроматография»

1. Рассчитайте содержание диклофенака натрия в растворе для инъекций 25 мг/мл, если растворы для ВЭЖХ-анализа готовили по следующим схемам:

Раствор стандартного образца диклофенака натрия: 0,125 г (т.н.) субстанции стандартного образца диклофенака натрия помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в 15-25 мл воды, после чего объем раствора доводят до метки тем же растворителем (раствор А). 5 мл полученного раствора А помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, доводят до метки подвижной фазой и перемешивают (раствор Б).

Испытуемый раствор: 1 мл препарата помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, затем объем раствора доводят водой до метки (раствор А). После хроматографирования по 20 мкл испытуемого раствора и раствора стандартного образца диклофенака натрия получены следующие результаты: площадь пика диклофенака натрия на хроматограмме испытуемого раствора - 15367; площадь пика диклофенака натрия на хроматограмме раствора стандартного образца - 15491.

2. Рассчитайте содержание ацикловира в таблетках по 0,05 г, если растворы для ВЭЖХ-анализа готовили следующим образом:

Испытуемый раствор: В мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 0,19780 г порошка растертых таблеток, добавляют 25-30 мл ледяной уксусной кислоты, после чего объем раствора доводят до метки подвижной фазой (раствор А). 5 мл раствора А помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, доводят до метки подвижной фазой.

Раствор стандартного образца ацикловира: В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 0,05000 г стандартного образца ацикловира, растворяют в 15-20 мл подвижной фазы, после чего объем раствора доводят до метки подвижной фазой (раствор А). 5 мл раствора А помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят до метки подвижной фазой (раствор Б). После хроматографирования по 20 мкл испытуемого раствора и раствора стандартного образца получены результаты: площадь пика ацикловира на хроматограмме испытуемого раствора - 19497, площадь пика на хроматограмме раствора стандартного образца - 19898. Средняя масса одной таблетки - 0,192.

3. Рассчитайте содержание морфина гидрохлорида (г/мл) в растворе для инъекций "Омнопон 2%", если растворы для ВЭЖХ-анализа готовили по схеме:

Испытуемый раствор. 1 мл препарата помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, доводят объем раствора до метки подвижной фазой.

Раствор стандартного образца морфина гидрохлорида. 0,3000 г морфина гидрохлорида помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, прибавляют 10 мл подвижной фазы и встряхивают в течение 10 минут. Доводят объем раствора подвижной фазой до метки и перемешивают (раствор А). 1 мл раствора А помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, доводят объем раствора подвижной фазой до метки и перемешивают. После хроматографирования по 10 мкл испытуемого раствора и раствора стандартного образца морфина гидрохлорида получены следующие результаты: площадь пика морфина гидрохлорида на хроматограмме испытуемого раствора - 1218; площадь пика морфина гидрохлорида на хроматограмме раствора стандартного образца - 1134.

4. Рассчитайте содержание пироксикама в капсулах по 20 мг, если растворы для анализа методом ВЭЖХ готовили по схеме:

Испытуемый раствор. Помещают 0,1510 г содержимого капсул в мерную колбу вместимостью 50 мл, доводят объем водой до метки.

Раствор стандартного образца. В мерную колбу на 100 мл помещают 0,2000 г стандартного образца пироксикама, растворяют в 15-20 мл воды, объем раствора доводят водой до метки (раствор А). 1 мл раствора А помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят до метки подвижной фазой и перемешивают (раствор Б). После хроматографирования получены результаты: площадь пика

пироксикама на хроматограмме испытуемого раствора - 21968, площадь пика пироксикама на хроматограмме раствора стандартного образца - 1023. Средняя масса содержимого капсулы - 0,155.

5. Рассчитайте содержание кодеина (г/мл) в растворе для инъекций "Омнопон 2%", если растворы для ВЭЖХ-анализа готовили по схеме:

Испытуемый раствор. 1 мл препарата помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, доводят объем раствора до метки подвижной фазой.

Раствор стандартного образца кодеина. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 0,0360 г кодеина, прибавляют 10 мл подвижной фазы и встряхивают в течение 10 минут. Доводят объем раствора подвижной фазой до метки (раствор А). 1 мл раствора А помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, доводят объем раствора подвижной фазой до метки и перемешивают. После хроматографирования по 10 мкл испытуемого раствора и раствора стандартного образца кодеина получены следующие результаты: площадь пика кодеина на хроматограмме испытуемого раствора - 1517; площадь пика кодеина на хроматограмме раствора стандартного образца - 1440.

«Газоадсорбционная хроматография»

1. Хроматографированию подвергнут образец мятного масла. На хроматограмме имеются следующие пики: 1-й (не идентифицирован) площадью 113 мм², 2-й (не идентифицирован) - 225 мм², 3-й (ментон) - 246 мм², 4-й (ментилацетат) - 384 мм², 5-й (ментол) - 1130 мм². Рассчитайте содержание свободного ментола в образце.

2. Для хроматографирования была взята смесь 0,1098 г камфоры и 0,1188 г нафталина - внутреннего стандарта. Площади полученных пиков: 5010 мм² - камфора, 58740 мм² - нафталин. Рассчитайте содержание камфоры в образце, если коэффициент пропорциональности равен 1,063.

3. Определение примеси изопропанола в ампициллине: внутренний стандарт - н-пропанол (коэффициент пропорциональности - 2,56). Для анализа был взят раствор 0,3012 г ампициллина в 3 мл раствора н-пропанола концентрации 0,0002 г/мл. Площади пиков составили: стандарта - 2431 мм², изопропанола - 2112 мм². Соответствует ли образец требованиям нормативной

документации, если допустимое содержание изопропанола не более 0,5 %?

4. При хроматографическом анализе бромкамфоры на хроматограмме обнаружено два пика: камфоры (допустимая примесь) площадью 57 мм² и бромкамфоры - 1929 мм². Рассчитайте содержание бромкамфоры в исследуемом образце.

5. Технический скипидар, согласно нормативной документации, должен содержать не менее 60% суммы пененов. При ГЖХ-анализе образца на хроматограмме получены пики: α-пинена площадью 1993 мм², β-пинена - 1068 мм², камфена - 863 мм², борнилацетата - 158 мм², остальные пики - суммарной площадью 296 мм². Соответствует ли образец требованиям нормативной документации?

6. Диметилсульфоксид в соответствии с нормативной документацией должен содержать не менее 99% основного вещества. При ГЖХ-анализе на хроматограмме зафиксированы пики: примесь 1 (не идентифицирована) - площадью 101 мм², диметилсульфоксид - 11876 мм², примесь 2 (не идентифицирована) - 57 мм². Соответствует ли образец требованиям нормативной документации?

7. ГЖХ-анализу был подвергнут образец масла эвкалипта. На хроматограмме обнаружено два массива пиков неидентифицированных веществ общей площадью 1876 мм² и пик цинеола высотой 96 мм и шириной на половине высоты 25 мм. Рассчитайте содержание цинеола в образце.

8. Согласно нормативной документации, для определения α-токоферола ацетата в препарате "Аевит" методом ГЖХ в качестве внутреннего стандарта используется скволан (коэффициент пропорциональности - 2,56). На хроматограмме смеси 10 мг сквалана с 1 мл препарата "Аевит" получены пики сквалана площадью 201 мм² и α-токоферолаацетата - 923 мм². Соответствует ли препарат требованиям нормативной документации, если содержание α- токоферолаацетата должно составлять 54,0 - 66,0 мг/мл?

9. Сравнительный анализ веществ был проведен методом ГЖХ на двух хроматографических колонках. На 1-й колонке: время удерживания - 11,75 мин., ширина пика на половине высоты - 0,42 мин. На 2-й колонке: время удерживания - 8,4 мин., ширина пика на половине высоты - 0,65 мин. Какая колонка эффективнее?

10. Оцените качество хроматографических колонок по высоте, эквивалентной теоретическим тарелкам. Для 1-й колонки: длина колонки - 1210 мм, число теоретических тарелок - 1355. Для 2-й

колонки: длина колонки - 2450 мм, число теоретических тарелок - 1580.

11. Температура разложения препарата "Глицирам" составляет 190°C. Для его анализа методом ГЖХ были предложены две методики:

1 - с программированием температуры от 90°C со скоростью 5°C/мин. При данном режиме основное действующее вещество выходит из колонки через 19,9 мин., ширина пика на половине высоты составляет 0,56 мин.

2 - с изотермическим режимом при 130°C с выходом вещества из колонки через 20,8 мин., ширина пика на половине высоты - 0,79 мин. Определите, какая из предложенных методик более предпочтительна для качественного анализа препарата "Глицирам".

12. Сравнительный анализ веществ был проведен методом ГЖХ на двух аналитических колонках. На первой колонке время удерживания - 11,6 мин., ширина пика на половине высоты 0,45 мин., на второй колонке - время удерживания 8,1 мин., ширина пика на половине высоты - 0,67 мин. Какая из колонок эффективнее?

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО АНАЛИЗА
УЧЕБНОЕ ПОСОБИЕ ДЛЯ СТУДЕНТОВ 3 И 5 КУРСОВ
ПО СПЕЦИАЛЬНОСТИ «ФАРМАЦИЯ»

Тухбатуллина Ирина Константиновна, Ситенкова Александра
Викторовна, Ситенков Александр Юрьевич, Насибуллин Шамиль
Флюорович, Мустафин Руслан Ибрагимович

Редактор Шамонова А.М.

Подписано в печать 13.06.2019 г.
Формат 60×84/16. Печатных листов 5,2.
Бумага офсетная, тираж 100.
Отпечатано в
ЦЕНТР ПЕЧАТИ «Линк»
г. Казань, ул. Карла Маркса, 53.