ТҮПНҰСҚА

ЛЕКЦИОННЫЙ КОМПЛЕКС

Дисциплина	**Методы и оборудование фармацевтического анализа**
Специальность:	**6В07201 « Технология фармацевтического производства»**
Курс	**4**
Семестр	**7**

Шымкент, 2023

Утверждены на заседании кафедры фармацевтической и токсикологической химии

Протокол № 18 от 15.05.2023 г.

Зав. кафедрой, профессор _____ Ордабаева С.К.

Лекция №1

1. Тема 1. Введение. Государственные принципы и положения, регламентирующие качество ЛС.

2. Цель: формирование у обучающихся знаний о государственной системе стандартизации и сертификации лекарственных средств и их использования для проведения фармацевтического анализа лекарственных средств на этапах разработки, получения, хранения и применения.

3. Тезисы лекции

План:

- Нормативно-правовые акты в области сертификации и стандартизации лекарственных средств
- Система стандартизации в здравоохранении РК и стандартизация лекарственных средств
- Правила составления нормативно-технических документов по контролю за качеством и безопасностью лекарственных средств
- Государственная фармакопея РК

Среди задач фармацевтической химии особое место занимает анализ качества лекарств. В каждой стране существует законодательство о фармацевтических препаратах, которое предусматривает стандарты и нормы показателей качества для лекарственных средств.

Нормативно-правовые акты в области сертификации и стандартизации лекарственных средств

Качество лекарственных средств в Республике Казахстан, регламентируется следующими нормативно-правовыми актами в области сертификации и стандартизации лекарственных средств:

- Законом РК от 13 января 2004 г №522 «О лекарственных средствах»;
- Законом РК от 09.11.2004г. № 603 –П «О техническом регулировании»;
- Законом РК от 07.06.2000г. №53-11 «Об обеспечении единства измерений»;
- Стандартом РК СТ РК 3.4-2003 «Государственная система сертификации РК. Порядок проведения подтверждения соответствия продукции. Общие требования»;
- Стандартом РК СТ РК 3.17-2000 «ГСС РК. Порядок сертификации лекарственных средств».

Закон РК от 13 января 2004 г №522 «О лекарственных средствах»

Правовые и организационные основы обеспечения населения РК безопасными, эффективными ЛС определены Законом «О лекарственных средствах». Закон регулирует отношения в сфере обращения ЛС, начиная от их создания до потребления, включающие этапы поиска, разработки, проведения доклинических и клинических испытаний, контроля производства, контроля их качества, эффективности и безопасности, стандартизации, сертификации, государственной регистрации и реализации. Закон изложен в шести главах.

Закон РК от 09.11.2004г. № 603 –П «О техническом регулировании» устанавливает правовые основы государственной системы технического регулирования, направленного на обеспечение безопасности продукции, процессов в РК. С введением этого закона утратили силу законы РК от16 июля 1999г. «О стандартизации» и «О сертификации».

Закон Республики Казахстан от 7 июня 2000 года № 53-II
«Об обеспечении единства измерений»

Закон устанавливает правовые, экономические и организационные основы обеспечения единства измерений в Республике Казахстан, регулирует отношения между государственными органами управления, физическими и юридическими лицами в сфере метрологической деятельности и направлен на защиту прав и законных интересов граждан и экономики Республики Казахстан от последствий недостоверных результатов измерений.

Система стандартизации в здравоохранении Республике Казахстан

Нормативно-правовые документы, регламентирующие деятельность в сфере здравоохранения, разрабатываются в соответствии с Законом РК от 4 июня 2003 г «О системе здравоохранения». В целях реализации этого Закона постановлением Правительства РК от 16 февраля 2004 г. утверждены «Правила стандартизации в области здравоохранения».

Целью стандартизации в здравоохранении является повышение качества медицинских и фармацевтических услуг, направленных улучшение здоровья населения.

Основные направления стандартизации в области здравоохранения: стандартизация медицинских и фармацевтических услуг, стандартизация технологий, используемых в процессе осуществления медицинской и фармацевтической деятельности, стандартизация лекарственного обеспечения, стандартизация профессиональной деятельности (квалификация медицинских и фармацевтических работников), стандартизация организационных (информационных) технологий.

Важнейшим объектом стандартизации в здравоохранении являются ЛС, их производство, качество (безопасность, эффективность), условия реализации, без которых невозможно оказание качественных медицинских услуг.

Фармакопейная статья (ФС) - нормативный документ ЛС, определяющий комплекс норм качества и методов их определения. Пересматриваются через каждые 5 лет.

Аналитический нормативный документ (АНД) – нормативно-технический документ, устанавливающий обязательные требования к качеству лекарственного средства конкретного предприятия-производителя, обеспечивающий одинаковую его эффективность и безопасность независимо от серии, а также постоянство и единообразие его производства.

Временный аналитический нормативный документ (ВАНД) - аналитический нормативный документ, разрабатываемый на первые промышленные (установочные) серии новых лекарственных средств.

АНД (ВАНД) содержит перечень показателей качества и методики испытаний контроля качества лекарственного средства и разрабатывается в соответствии с требованиями: Государственной Фармакопеи Республики Казахстан; зарубежных фармакопей, признанных действующими на территории Республики Казахстан; государственных стандартов и других нормативных документов, регламентирующих показатели качества, методики испытаний, а также упаковку, маркировку и транспортирование лекарственных средств.

Показатели качества, включенные в АНД (ВАНД), не должны быть ниже требований ГФ РК. АНД (ВАНД) должен обеспечивать производство качественного, эффективного и безопасного лекарственного средства.

Срок действия АНД устанавливается в зависимости от технологического уровня конкретного производства, но не более чем на 5 лет.

Срок действия ВАНД устанавливается в зависимости от степени отработки технологического процесса производства, но не более чем на 3 года.

Правила составления нормативно-технических документов по контролю за качеством и безопасностью лекарственных средств

Порядок составления, разработки и оформления АНД (ВАНД) на лекарственную субстанцию

АНД на лекарственную субстанцию и новые лекарственные препараты, содержащие ее, разрабатываются одновременно.

Спецификация качества лекарственной субстанции определяется ее физико-химическими свойствами и природой.

Наименование субстанции пишется на латинском, государственном и русском языках, а международное непатентованное наименование (при наличии) на английском или русском языке.

Химическое название и структурная формула пишется в соответствии с правилами Международного союза по теоретической и прикладной химии (ИЮПАК).

В разделе «Описание» устанавливаются показатели внешнего вида (физическое состояние, цвет, запах), возможные изменения при хранении на воздухе, на свету (указание на гигроскопичность, отношение к действию света и воздуха) и тому подобное.

В разделе «Растворимость» указывают показатели растворимости лекарственной субстанции в различных по полярности растворителях.

В разделе «Идентификация» указывают характеристики ультрафиолетового и инфракрасного спектров поглощения, при необходимости приводят 2 – 3 качественные реакции наиболее специфичные для активного вещества.

Температура кипения или температурный предел перегонки, температура плавления, затвердевания, относительная плотность, удельное оптическое вращение, удельный показатель поглощения, показатель преломления и другие физические константы приводятся в виде отдельных разделов, в которых указываются верхний и нижний пределы отклонения показателей в соответствующих единицах измерения.

В разделах «Прозрачность» и «Цветность» показатели указывают для определенной концентрации растворов.

В разделе «Кислотность или щелочность» нормирование показателя осуществляется с помощью растворов кислот или щелочей с концентрацией от 0,01М до 0,1М в присутствии индикаторов. В разделе pH определение водного показателя проводится потенциометрическим методом.

В разделе «Механические включения» приводится описание методики и допустимые нормы механических включений. Раздел вводится для стерильных субстанций, используемых для приготовления парентеральных и глазных лекарственных препаратов.

В разделе «Родственные примеси» приводится методика определения и допустимые нормы содержания примесей технологического характера или примесей, образующихся в процессе хранения.

Раздел «Остаточные органические растворители» вводится в случае использования токсичных растворителей на последней стадии производства лекарственной субстанции.

В разделах «Хлориды», «Сульфаты» указываются допустимые пределы, содержание хлоридов и сульфатов, связанных с технологией производства, или требования к их отсутствию.

В разделе «Сульфатная зола и тяжелые металлы» указывается навеска лекарственной субстанции и допустимые пределы примесей сульфатной золы и тяжелых металлов.

В разделе «Мышьяк» указываются допустимые пределы содержания примесей мышьяка или требования к его отсутствию.

В разделах «Потеря в массе при высушивании» и «Вода» указываются навеска лекарственной субстанции, ссылка на методику определения конца титрования по Карлу Фишеру, условия сушки и нормы потери в массе при высушивании или содержание влаги.

Раздел «Микробиологическая чистота» вводится для нестерильных лекарственных субстанций. В разделе указывается метод определения микроорганизмов и допустимые пределы их содержания. Если в методику введены изменения, в этом случае описание приводится полностью.

В разделах «Пирогены», «Аномальная токсичность», «Содержание веществ гистаминоподобного действия» указываются тест-дозы, виды животных, способ введения и срок наблюдения.

Раздел «Бактериальные эндотоксины» может вводиться вместо или параллельно с разделом «Пирогены».

Раздел «Стерильность» вводится для субстанций, используемых в производстве стерильных лекарственных препаратов, не подвергающихся процедуре стерилизации.

В разделе «Количественное определение» приводится описание методики количественного определения действующего вещества, содержащегося в лекарственной субстанции.

В разделе «Упаковка» указывают:

- способы упаковки в зависимости от количества продукции в единице упаковки (первичная, вторичная, транспортная);
- способы укупорки (виды и способы укупорки, герметизации);
- требования к первичной, вторичной и транспортной упаковке и материалы, применяемые для упаковки;
- вид тары (стеклянная, картонно-бумажная, пластмассовая, металлическая и другое);
- марка, сорт упаковочного материала со ссылкой на нормативный документ Республики Казахстан;
- способы нанесения надписей (самоклеящиеся этикетки, краской и прочее);
- перечень документов, вкладываемых в упаковку.

В разделе «Маркировка» указываются:

- место нанесения маркировки (на бирках, таре, этикетках, пачках и тому подобное);
- содержание маркировки в соответствии с требованиями ГФ РК и других нормативных документов Республики Казахстан;
- специальные требования безопасности (огне- и взрывоопасности и другое) и меры предосторожности при транспортировании, хранении и применении в случае необходимости (предупредительные надписи «Яд», «Огнеопасно», «Не бросать» «Замораживание не допускается» и тому подобное).

В разделе «Транспортирование» приводится ссылка на действующий государственный стандарт или указываются иные условия транспортирования и, в случае необходимости, требования к особенностям погрузки и выгрузки, а также к обращению с

продукцией после транспортирования (например, выдерживании при комнатной температуре в течение определенного времени после транспортирования при отрицательных температурах) и тому подобное.

В разделе «Хранение» указываются условия хранения продукции, обеспечивающие сохранность ее качества и товарного вида, при необходимости место хранения, требования по защите от влияния внешней среды (влаги, солнечного света, воздуха, повышенной или низкой температуры и другое).

Данный раздел излагается в следующей последовательности: место хранения, условия хранения, специальные требования к хранению отдельных групп лекарственных средств при необходимости.

В разделе «Срок хранения/Период переконтроля» указывается период времени до даты следующего контроля, в течение которого лекарственная субстанция при надлежащих условиях хранения соответствует требованиям АНД (ВАНД).

В разделе «Фармакологическое действие» приводится основное фармакологическое действие лекарственной субстанции, при этом название раздела не называется.

Иллюстративный материал:
-таблицы;
- презентация Microsoft Power Point.

4. Литература:
основная:

на русском языке

1. Анализ лекарственных препаратов, производных ароматических соединений: Ордабаева С.К.-Шымкент: Типография «Әлем».- 2012.-250 с.
2. Государственная фармакопея Республики Казахстан.-Алматы: Издательский дом «Жибек жолы».-2008.-Том 1.-592 с.
3. Государственная фармакопея Республики Казахстан.- Алматы: Издательский дом «Жибек жолы».-2009.-Том 2.-804 с.
4. Государственная фармакопея Республики Казахстан.-Алматы: Издательский дом «Жибек жолы».-2014.-Том 3.-864 с.
5. 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. – 656с.

на казахском языке

1. Дәріс кешені- Фармацевтикалық талдаудың әдістері мен құралдары пәні бойынша: дәріс кешені / фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы. - Шымкент : ОҚМФА, 2016. - 92 бет
2. Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы.-Алматы: «Жібек жолы» баспа үйі.-2008.-1 Т.-592 б.
3. Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы.-Алматы: «Жібек жолы» баспа үйі.-2008.-2 Т.-792 б.
4. Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы.-Алматы: «Жібек жолы» баспа үйі.-2014.-3 Т.-864 б.

электронные ресурсы:

1. Арзамасцев, А. П. Фармацевтическая химия [Электронный ресурс]: учеб. пособие / А. П. Арзамасцев. - Электрон. текстовые дан. (86,7 Мб). - М.: Изд. группа "ГЭОТАР-Медиа", 2011. - 640 с. эл. опт. диск (CD-ROM).
2. Харитонов, Ю. Я. Аналитическая химия. Аналитика - 2. Количественный анализ. Физико-химические (инструментальные) методы анализа [Электронный ресурс]: учебник / Ю. Я. Харитонов. - Электрон. текстовые дан. (43,1Мб). - М.: ГЭОТАР - Медиа, 2017
3. Харитонов, Ю. Я. Аналитическая химия. Аналитика - 1. Общие теоретические основы. Качественный анализ [Электронный ресурс]: учебник / Ю. Я. Харитонов. - Электрон. текстовые дан. (44,3Мб). - М.: ГЭОТАР - Медиа, 2017. -
4. Харитонов, Ю. Я. Аналитическая химия. Качественный анализ. Титриметрия [Электронный ресурс]: учебник / Ю. Я. Харитонов. - Электрон. текстовые дан. (39,9Мб). - М. : ГЭОТАР - Медиа, 2017.
5. Фармациядағы физикалық-химиялық әдістер. Мамандық: 5В110300-"Фармация" [Электронный ресурс] = Физико-хиические методы исследования. Специальность: 5В110300-"Фармация" = Physical and chemical im pharmacy, on the absorption of electromagnetig Radiation : әдістемелік ұсыныс / С. К. Ордабаева [ж. б.] ; ОҚМФА; Фармацевтикалық және токсикологиялық химия каф. - Электрон. текстовые дан. (8,72 Мб). - Шымкент : Б. ж., 2013. - эл. опт. диск

дополнительная:

1. Руководство к лабораторным занятиям по фармацевтической химии : учеб. пособие/ под ред. А. П. Арзамасцева. - 3-е изд. перераб. идоп. ; Допущ. Департаментом мед. учережд. и кадровой политики М-ва здравоохранения РФ. - М. : Медицина, 2001. - 384 с.: ил. - (Учеб. лит. для студ. фарм. вузов и фак.).
2. Руководство к лабораторным занятиям по фармацевтической химии: учебное пособие / под ред. А. П. Арзамасцева. - М., 2004.-208с.
3. Практикум по физико-химическим методам анализа, под ред. О.М. Петрухина.-М., 1986.-316
4. Пилипенко А.Т., Пятницкий И.В. Аналитическая химия.-М., 1990-129с.
5. Физико-химические методы анализа под ред. Алесковского.-М., 1988-412с.
6. Юинг Г. Инструментальные методы химического анализа, пер. с англ..-М., 1989-415с

5. Контрольные вопросы

1. Какие нормативно-правовые акты в области сертификации и стандартизации лекарственных средств вы знаете?
2. Что такое стандартизация лекарственных средств?
3. Что такое стандарт качества лекарственных средств?
4. Правила составления нормативно-технических документов по контролю за качеством и безопасностью лекарственных средств
5. Что такое Государственная фармакопея РК?
6. Что понимать под системой сертификации лекарственных средств?
7. Государственное регулирование в области сертификации, виды сертификации
8. Порядок организации и проведения сертификации лекарственных средств?
9. Как проводится обеспечение качества лекарственных средств?

Лекция №2

1. Тема 2. Фармакопейные методы испытаний по отдельным показателям качества.

2. Цель: формирование у обучающихся знаний о государственной системе стандартизации и сертификации лекарственных средств и их использования для проведения фармацевтического анализа лекарственных средств на этапах разработки, получения, хранения и применения.

3. Тезисы лекции

План:

- Государственная фармакопея РК
- Система сертификации лекарственных средств
- Государственное регулирование в области сертификации, виды сертификации
- Порядок организации и проведения сертификации лекарственных средств
- Обеспечение качества лекарственных средств

Порядок представления проектов АНД (ВАНД) на экспертизу и утверждение

Проект АНД (ВАНД), подписанный заявителем представляется в регистрационном досье в соответствии с правилами государственной регистрации, перерегистрации лекарственных средств в Республике Казахстан, утвержденными Министерством здравоохранения Республики Казахстан.

Проект АНД (ВАНД) сопровождается пояснительной запиской. Пояснительная записка должна содержать:

1) название предприятия-производителя и разработчика (при необходимости) лекарственного средства;

2) наименование и состав лекарственного средства;

3) структурную и эмпирическую формулу действующего(их) вещества(в) и его (их) относительную молекулярную массу;

4) краткое описание синтеза и технологии получения лекарственного средства, контроль в процессе производства;

5) подробное обоснование приведенных в проекте методик испытания, показателей качества и норм их отклонения;

6) сведения о количестве образцов и технологической документации, используемых для проекта;

7) обоснование отклонений от общих требований ГФ РК (при наличии);

8) указание о новизне или оригинальности разрабатываемого лекарственного средства; в случае его отсутствия сравнения по качеству с аналогами на основании соответствующих монографий ведущих фармакопей;

9) обоснование срока и условий хранения лекарственного средства в данной упаковке, с представлением отчета об испытаниях стабильности;

10) результаты валидации методик испытаний;

11) перечень использованной литературы.

Пояснительная записка подписывается заявителем лекарственного средства и заверяется печатью.

Экспертиза проекта АНД (ВАНД) проводится организацией, определенной Министерством здравоохранения Республики Казахстан. По результатам проведенной экспертизы проект АНД (ВАНД) может быть возвращен на доработку.

При экспертизе проекта АНД (ВАНД) проводится оценка его научно-технического уровня и соответствия современным требованиям, предъявляемым к качеству лекарственного средства

После проведения экспертизы проект АНД (ВАНД) передается на утверждение в Комитет фармации Министерства здравоохранения Республики Казахстан.

АНД (ВАНД) утверждается приказом Комитета фармации Министерства здравоохранения Республики Казахстан, регистрируется и вносится в Реестр нормативно-технической документации в порядке последовательной нумерации на электронных (бумажных) носителях.

Государственная фармакопея РК

Государственная фармакопея РК – сборник общих и частных фармакопейных статей ЛС, имеющий законодательный характер Изложенные стандарты и нормативы применяются при анализе и хранении лекарственных средств являются обязательными для провизора, врача, а также всех организаций и учреждений, которые изучают, хранят, контролируют и применяют лекарственные средства.

Структура ФС (ГФ XI)

1. Латинское название.
2. Русское название.
3. Синонимы.
4. Развернутая структурная формула.
5. Брутто-формула.
6. Молекулярный вес.
7. Описание внешнего вида.
8. Растворимость.
9. Подлинность (требования – специфичность, чувствительность, доступность, воспроизводимость, наличие видимого эффекта).
10. Температура плавления для твердых веществ.
11. Доброкачественность (примеси).
12. Количественное определение.
13. Хранение.
14. Применение.

Система сертификации лекарственных средств

Сертификация - письменное подтверждение органом, не зависимым от изготовителя (продавца, исполнителя) и потребителя (покупателя), соответствия продукции, процесса, работы, услуги требованиям, установленным в нормативных документах.

Сертификат соответствия - документ, выданный в соответствии с требованиями нормативных документов, указывающий, что обеспечивается необходимая уверенность в том, что должным образом идентифицированная продукция, процесс, работа, услуга соответствуют требованиям технических регламентов, стандартов или иных нормативных документов; Уполномоченный орган по стандартизации, метрологии и сертификации - государственный орган, осуществляющий управление работами по стандартизации, метрологии, сертификации и аккредитации;

Эксперт-аудитор по сертификации - специалист, аттестованный в установленном порядке для проведения работ по сертификации или аккредитации в определенной сфере деятельности.

Государственное регулирование в области сертификации

Государственная система сертификации - совокупность органов государственного управления, физических и юридических лиц, осуществляющих работы в области

сертификации в пределах их компетенции, и нормативных документов, устанавливающих порядок проведения работ по сертификации и аккредитации в Республике Казахстан.

Организационную структуру государственной системы сертификации образуют:

- уполномоченный орган по стандартизации, метрологии и сертификации;
- аккредитованные органы по сертификации продукции, процессов, работ, услуг;
- аккредитованные испытательные лаборатории (центры);
- аккредитованные организации по оказанию консалтинговых услуг в области аккредитации;
- эксперты-аудиторы по сертификации.

Государственная система сертификации обеспечивает проведение единой политики в области сертификации и устанавливает основные правила и процедуры сертификации, требования к органам по сертификации, испытательным лабораториям (центрам) и процедуры их аккредитации, процедуры подготовки и аттестации экспертов-аудиторов по сертификации и т.д.

Виды сертификации

Обязательная сертификация - сертификация продукции, работ, услуг, включенных в перечень продукции, работ, услуг, подлежащих обязательной сертификации на соответствие обязательным требованиям стандарта или иного нормативного документа, обеспечивающим их безопасность для жизни, здоровья людей, имущества граждан и окружающей среды.

Добровольная сертификация проводится по инициативе заявителей (изготовителей, продавцов, исполнителей) в целях подтверждения соответствия продукции, процессов, работ, услуг требованиям нормативных документов, определяемых заявителем. Добровольная сертификация не заменяет обязательную.

Лекарственные средства в соответствии с Законом Республики Казахстан «О лекарственных средствах», «О сертификации» являются продукцией, подлежащей обязательной сертификации в Республике Казахстан. Перечень лекарственных средств, подлежащих обязательной сертификации, установлен Постановлением Правительства Республики Казахстан.

Порядок организации и проведения сертификации лекарственных средств регламентирован Государственным стандартом Республики Казахстан СТ РК 3.17 - 2000 «Порядок сертификации лекарственных средств».

Основными целями сертификации лекарственных средств являются: обеспечение безопасности лекарственных средств для жизни и здоровья людей, охраны имущества граждан и окружающей среды; защита интересов потребителей в вопросах качества лекарственных средств; устранение технических барьеров в реализации, обеспечение конкурентоспособности лекарственных средств на внутреннем и внешнем рынке; создание необходимых условий для деятельности физических и юридических лиц на едином товарном рынке Казахстана, а также для участия в международном экономическом, научно-техническом сотрудничестве и международном торговле.

Руководство работами по сертификации ЛС осуществляет Госстандарт.

Сертификацию ЛС организуют и проводят аккредитованные органы по сертификации.

Органами по сертификации ЛС в Казахстане являются Испытательный центр РГП «Национальный центр экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» и 13 аккредитованных испытательных лабораторий территориального филиала РГП по регионам Республики Казахстан.

Сертификацию ЛС проводят в соответствии с принятыми схемами по СТ РК 3.4-94 ГСС РК «Порядок проведения сертификации продукции».

Обязательному посерийному контролю по всем показателям подлежат: лекарственные вещества, используемые для производства ЛС; наркотические ЛС, прекурсоры, ядовитые ЛС (субстанции и готовые лекарственные формы); ЛС для наркоза, за исключением кислорода и закиси азота; лекарственные формы для детей; бария сульфат и сульфобар. Обязательному посерийному контролю по физико-химическим показателям подлежат ЛС для инъекций и глазные капли.

Порядок выдачи сертификата.

Решение о возможности (или невозможности) выдачи сертификата соответствия на сертифицируемую продукцию и разрешение на применение знака соответствия принимается органом по сертификации на основании анализа полученных результатов и документации.

Выданный сертификат действует без ограничений на всей территории Республики Казахстан.

Сертификаты получают юридическую силу после присвоения им регистрационного номера Реестра.

Иллюстративный материал:

-таблицы;

- презентация Microsoft Power Point.

4. Литература:

основная:

на русском языке

6. Анализ лекарственных препаратов, производных ароматических соединений: Ордабаева С.К.-Шымкент: Типография «Әлем».- 2012.-250 с.

7. Государственная фармакопея Республики Казахстан.-Алматы: Издательский дом «Жибек жолы».-2008.-Том 1.-592 с.

8. Государственная фармакопея Республики Казахстан.- Алматы: Издательский дом «Жибек жолы».-2009.-Том 2.-804 с.

9. Государственная фармакопея Республики Казахстан.-Алматы: Издательский дом «Жибек жолы».-2014.-Том 3.-864 с.

10. 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. – 656с.

на казахском языке

5. Дәріс кешені- Фармацевтикалық талдаудың әдістері мен құралдары пәні бойынша: дәріс кешені / фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы. - Шымкент : ОҚМФА, 2016. - 92 бет

6. Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы.-Алматы: «Жібек жолы» баспа үйі.-2008.-1 Т.-592 б.

7. Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы.-Алматы: «Жібек жолы» баспа үйі.-2008.-2 Т.-792 б.

8. Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы.-Алматы: «Жібек жолы» баспа үйі.-2014.-3 Т.-864 б.

электронные ресурсы:

6. Арзамасцев, А. П. Фармацевтическая химия [Электронный ресурс]: учеб. пособие / А. П. Арзамасцев. - Электрон. текстовые дан. (86,7 Мб). - М.: Изд. группа "ГЭОТАР-Медиа", 2011. - 640 с. эл. опт. диск (CD-ROM).
7. Харитонов, Ю. Я. Аналитическая химия. Аналитика - 2. Количественный анализ. Физико-химические (инструментальные) методы анализа [Электронный ресурс]: учебник / Ю. Я. Харитонов. - Электрон. текстовые дан. (43,1Мб). - М.: ГЭОТАР - Медиа, 2017
8. Харитонов, Ю. Я. Аналитическая химия. Аналитика - 1. Общие теоретические основы. Качественный анализ [Электронный ресурс]: учебник / Ю. Я. Харитонов. - Электрон. текстовые дан. (44,3Мб). - М.: ГЭОТАР - Медиа, 2017. -
9. Харитонов, Ю. Я. Аналитическая химия. Качественный анализ. Титриметрия [Электронный ресурс]: учебник / Ю. Я. Харитонов. - Электрон. текстовые дан. (39,9Мб). - М. : ГЭОТАР - Медиа, 2017.
10. Фармациядағы физикалық-химиялық әдістер. Мамандық: 5В110300-"Фармация" [Электронный ресурс] = Физико-хиические методы исследования. Специальность: 5В110300-"Фармация" = Physical and chemical im pharmacy, on the absorption of electromagnetig Radiation : әдістемелік ұсыныс / С. К. Ордабаева [ж. б.] ; ОҚМФА; Фармацевтикалық және токсикологиялық химия каф. - Электрон. текстовые дан. (8,72 Мб). - Шымкент : Б. ж., 2013. - эл. опт. диск

дополнительная:

7. Руководство к лабораторным занятиям по фармацевтической химии : учеб. пособие/ под ред. А. П. Арзамасцева. - 3-е изд. перераб. идоп. ; Допущ. Департаментом мед. учережд. и кадровой политики М-ва здравоохранения РФ. - М. : Медицина, 2001. - 384 с.: ил. - (Учеб. лит. для студ. фарм. вузов и фак.).
8. Руководство к лабораторным занятиям по фармацевтической химии: учебное пособие / под ред. А. П. Арзамасцева. - М., 2004.-208с.
9. Практикум по физико-химическим методам анализа, под ред. О.М. Петрухина.-М., 1986.-316
10. Пилипенко А.Т., Пятницкий И.В. Аналитическая химия.-М., 1990-129с.
11. Физико-химические методы анализа под ред. Алесковского.-М., 1988-412с.
12. Юинг Г. Инструментальные методы химического анализа, пер. с англ..-М., 1989-415с

5. Контрольные вопросы

1. Какие нормативно-правовые акты в области сертификации и стандартизации лекарственных средств вы знаете?
2. Что такое стандартизация лекарственных средств?
3. Что такое стандарт качества лекарственных средств?
4. Правила составления нормативно-технических документов по контролю за качеством и безопасностью лекарственных средств
5. Что такое Государственная фармакопея РК?
6. Что понимать под системой сертификации лекарственных средств?
7. Государственное регулирование в области сертификации, виды сертификации
8. Порядок организации и проведения сертификации лекарственных средств?
9. Как проводится обеспечение качества лекарственных средств?

Лекция №3,4

1. Тема 3,4 Методы фотометрии в ультрафиолетовой и видимой областях спектра.

2. Цель: формирование у обучающихся знаний о фотометрических методах, возможностях применения их для решения практических задач, связанных с анализом лекарственных препаратов.

3. Тезисы лекции

План лекции:

1. Фотометрические методы. Классификация.
2. Основной закон светопоглощения.
3. Понятия «спектр поглощения», «оптическая плотность», «удельный показатель поглощения», «монохроматор», «светофильтры» и др.
4. Оборудование для фотометрических измерений: СФ, КФК. Принцип работы на приборах.

Методы анализа, основанные на поглощении электромагнитного излучения анализируемыми веществами, составляют обширную группу абсорбционных оптических методов. При поглощении света атомы и молекулы анализируемых веществ переходят в новое возбужденное состояние. В зависимости от вида поглощающих частиц и способа трансформирования поглощенной энергии различают:

1. Атомно-абсорбционный анализ, основанный на поглощении световой энергии атомами анализируемых веществ.

2. Молекулярный абсорбционный анализ, т.е. анализ поглощения света молекулами анализируемого вещества в ультрафиолетовой, видимой и инфракрасной областях спектра (спетрофотометрия, фотоколориметрия, ИК-спектроскопия).

3. Анализ поглощения и рассеяния световой энергии взвешенными частицами анализируемого вещества **(турбидиметрия, нефелометрия)**.

4. Люминесцентный (флуорометрический) анализ, основанный на измерении излучения, возникающего в результате выделения энергии возбужденными молекулами анализируемого вещества.

Все эти методы иногда объединяют в одну группу спектрохимических или спектроскопических методов анализа, хотя они и имеют существенные различия.

Фотоколориметрия и *спектрофотометрия* основаны на взаимодействии излучения с однородными системами, и их обычно объединяют в одну группу ***фотометрических методов анализа.***

В фотометрических методах используют избирательное поглощение света молекулами анализируемого вещества. Согласно квантовой механике свет представляет собой поток частиц, называемых квантами или фотонами. Энергия каждого кванта определяется длиной волны излучения. В результате поглощения излучения молекула поглощающего вещества переходит из основного состояния с минимальной энергией E_1 в более высокое энергетическое состояние E_2. Электронные переходы, вызванные поглощением строго определенных квантов световой энергии, характеризуются наличием строго определенных полос поглощения в электронных спектрах поглощающих молекул. Причем поглощение света происходит только в том случае, когда энергия поглощаемого кванта совпадает с разностью энергий ΔE между квантовыми энергетическими уровнями в конечном (E_2) и начальном (E_1) состояниях поглощающей молекулы:

$$h\nu = \Delta E = E_2 - E_1$$

Здесь h – постоянная Планка (h = 6,625.10–34 Дж•с); ν – частота поглощаемого излучения, которая определяется энергией поглощенного кванта и выражается отношением скорости

распространения излучения *c* (скорости световой волны в вакууме *c* = 3.1010 см/с) к длине волны λ; ν = *c*/λ. Частота излучения ν измеряется в обратных секундах ($с^{-1}$), герцах (Гц). 1 Гц = 1 $с^{-1}$.

Длина волны λ измеряется в ангстремах (1 А = 1.10–8 см), микрометрах или микронах (1 мкм = 1 мк = 1.10–6 м), нанометрах или миллимикронах (1 нм = 1 ммк = 10 А = 1.10–9 м).

Энергия излучения характеризуется электромагнитным спектром, охватывающим область от километровых радиоволн до десятых долей ангстрема γ- излучения и космических лучей. Для характеристики участка спектра часто используют также волновое число θ, которое показывает, какое число длин волн приходится на 1см пути излучения в вакууме, и определяется соотношением: θ = 1/λ.

Природа полос поглощения в ультрафиолетовой (10–400нм) и видимой (400–760нм) областях спектра одинакова и связана главным образом с числом и расположением электронов в поглощающих молекулах и ионах. В инфракрасной области (0,8–1000 мкм) она в большей степени связана с колебаниями атомов в молекулах поглощающего вещества.

В зависимости от используемой аппаратуры в фотометрическом анализе различают *спектрофотометрический* метод - анализ по поглощению монохроматического света и *фотоколориметрический* - анализ по поглощению полихроматического (немонохроматического) света в видимой области спектра. Оба метода основаны на пропорциональной зависимости между светопоглощением и концентрацией поглощающего вещества.

Фотометрические методы подразделяют на прямые и косвенные. В прямых методах определяемый ион М с помощью реагента R переводят в светопоглощающее соединение MR, а затем измеряют интенсивность светопоглощения раствора этого соединения. При косвенных определениях используют вспомогательные соединения, которые при взаимодействии с определяемым веществом либо разрушаются сами, либо образуют новые светопоглощающие соединения.

Основные закономерности светопоглощения. При прохождении через слой вещества (раствора) светового потока с интенсивностью I0 его интенсивность в результате поглощения в слое, отражения и рассеяния уменьшается до значения I. Интенсивности падающего светового потока I0 и светового потока I, прошедшего через раствор, можно определить экспериментально. При относительных измерениях поглощения света истинными растворами потерями излучения вследствие отражения и рассеяния обычно пренебрегают.

Связь между интенсивностями световых потоков I0 и I устанавливается законом Бугера-Ламберта, согласно которому *однородные слои одного и того же вещества одинаковой толщины поглощают одну и ту же долю падающей на них световой энергии (при постоянной концентрации растворенного вещества).*

Математически этот закон выражается уравнением экспоненциальной зависимости:

$$I = I0eal \quad (1),$$

где е – основание натуральных логарифмов;
а – коэффициент поглощения;
l – толщина поглощающего слоя.

Отношение T = I/I0 называют *пропусканием*; его значения могут изменяться от 0 до 1. Часто эту величину выражают в процентах. Если величина Т отнесена к толщине слоя в

1 см, то ее называют *коэффициентом пропускания*. Поглощение излучения характеризуют *оптической плотностью*:

$$A = \lg(I0/I) = -\lg T$$

Связь между концентрацией поглощающего раствора и его оптической плотностью lg(I0/I) выражается законом Бера, согласно которому *оптическая плотность раствора прямо пропорциональна концентрации растворенного вещества при постоянной толщине слоя*:

$$Lg(I0/I) = k1C \quad (2)$$

где k1 – коэффициент пропорциональности;
C – концентрация растворенного вещества.

Зависимость интенсивности монохроматического светового потока, прошедшего через слой окрашенного раствора, от интенсивности падающего потока света, концентрации окрашенного вещества и толщины слоя раствора определяется объединенным законом Бугера-Ламберта-Бера, который является основным законом светопоглощения и лежит в основе большинства фотометрических методов анализа:

$$I = I0.10^{-kCl} \quad (3)$$

где k - коэффициент светопоглощения, зависящий от природы растворенного вещества, температуры, растворителя и длины волны света.

Если концентрация C выражена в молях на литр, а l - в сантиметрах, то k представляет собой *молярный коэффициент светопоглощения* при длине λ и обозначается ελ. В таком случае уравнение примет вид:

$$I = I \times 10^{-\varepsilon\lambda Cl} \quad 0 \quad (4)$$

При соблюдении основного закона светопоглощения оптическая плотность раствора прямо пропорциональна молярному коэффициенту светопоглощения, концентрации поглощающего вещества и толщине слоя раствора:

$$A = \varepsilon\lambda Cl \quad (5)$$

При графическом изображении зависимости оптической плотности от концентрации (при постоянном значении l) получается прямая линия. Эта прямая проходит через начало координат при отсутствии поглощения света растворителем и систематических погрешностей.

Уравнения 4 и 5 выведены для монохроматического света, т.е. света определенной длины волны, который может быть выделен при помощи специального оптического устройства – монохроматора. В фотоколориметре измерение интенсивности световых потоков производят не в монохроматическом, а в полихроматическом свете, т.е. на довольно широком участке спектра – в интервале длин волн 20–100 нм.

В этом случае в уравнении 5 вместо молярного коэффициента светового поглощения ελ. можно использовать значение среднего молярного коэффициента светопоглощения (εср), зависящие от ширины полосы пропускания светофильтра (εср < ελ).

Спектры поглощения или, более корректно, абсолютный спектр поглощения вещества представляет собой зависимость количества поглощенного света от длины волны. Такие спектры для красителей в видимой области (400–700 нм) имеют иногда несколько максимумов. Спектры поглощения в ультрафиолетовой (200–400 нм) и видимых областях отражают переходы связанных и несвязанных электронов в молекуле. Это обычно делокализованные π-электроны двойных C=C связей и неподеленные пары азота и кислорода. Поскольку, как правило, все электроны в молекуле при комнатной температуре находятся на нижнем энергетическом уровне, спектры в этой области дают

информацию об основном и первом возбужденном электронных состояниях молекулы. Ввиду того, что длина волны поглощенного света соответствует определенному переходу, пики на спектрах поглощения вещества обусловлены присутствием в нем известных структур. Длина волны, при которой наблюдается максимальное поглощение света, обозначается через **λмакс**. Положение максимума спектра поглощения является важной оптической характеристикой вещества, а характер и вид спектра поглощения характеризуют его качественную индивидуальность. Группа в молекуле, которая дает вклад в спектр ее поглощения, называется *хромофором.* Такой группой является, например, карбонильная группа >C=O, существующая у всех аминокислот. Другим хромофором является пептидная группа полипептидных цепей. К основным хромофорам белка относятся остатки ароматических кислот: триптофан и в меньшей степени тирозин и фенилаланин.

Спектр поглощения триптофана, обусловленный его индольным кольцом с системой сопряженных связей, обладает двумя полосами поглощения с максимумами при 220 и 280 нм. В нуклеиновых кислотах основными хромофорами являются пуриновые и пиримидиновые азотистые основания нуклеотидов. При образовании сопряженных связей в молекуле энергия возбужденного состояния электронов уменьшается, и, следовательно, хромофор начинает поглощать свет большей длины волны.

Такой сдвиг в спектрах поглощения называется *батохромным.* Наоборот, сдвиг спектра в коротковолновую область именуется *гипсохромным. Гиперхромный* и *гипохромный* эффекты – это соответственно увеличение и уменьшение экстинкции.

Обнаружить очень близко расположенные линии колебательных и вращательных переходов на спектрах молекул удается лишь при высоком *разрешении* (разрешением называется способность прибора различать две близко расположенные линии).

Фотометрические методы определения концентрации вещества в растворе. Фотометрические методы определения концентрации растворов основаны на сравнении поглощения при пропускании света стандартными и исследуемыми растворами. Степень поглощения света фотометрируемым раствором измеряют с помощью фотоколориметров и спектрофотометров. Измерение оптической плотности стандартного и исследуемого окрашенных растворов всегда производят по отношению к раствору сравнения (нулевому, контрольному раствору). В качестве раствора сравнения можно использовать аликвотную часть исследуемого раствора, содержащего все добавленные компоненты, кроме реагента, образующего с определяемым веществом окрашенное соединение. Если добавляемый реагент и все остальные компоненты раствора сравнения бесцветны и, следовательно, не поглощают лучей в видимой области спектра, то в качестве раствора сравнения можно использовать дистиллированную воду.

Метод градуировочного графика. Для определения содержания вещества методом градуировочного (калибровочного) графика готовят серию из 5-8 стандартных растворов разных концентраций (не менее 3 параллельных растворов для каждой точки). При выборе интервала концентраций стандартных растворов руководствуются следующими положениями:

а) он должен охватывать область возможных изменений концентрации исследуемого раствора; желательно, чтобы оптическая плотность исследуемого раствора соответствовала примерно середине градуировочной кривой;

б) желательно, чтобы в этом интервале концентраций при выбранных тол

щине кюветы l и аналитической длине волны λ, (в большинстве случаев λ = λмакс светопоглощающего соединения) соблюдался основной закон светопоглощения, т.е. график A = f(C) был линейным;

в) интервал рабочих значений λ, соответствующий интервалу стандартных растворов, должен обеспечивать максимальную воспроизводимость результатов измерений.

При совокупности перечисленных условий измеряют оптические плотности стандартных растворов относительно растворителя и строят график зависимости A = f(C). Полученная кривая называется градуировочной или калибровочной и имеет вид прямой выходящей из начала координат. Экстраполировать калибровочную прямую к значениям оптических плотностей, лежащим выше последней экспериментально полученной точки, не рекомендуется. Периодически (раз в неделю или реже) калибровочную кривую проверяют по 2-3 свежеприготовленным стандартным растворам. Калибровочные графики, построенные с реактивами разных партий, как правило, не совпадают. Поэтому при смене реактивов график необходимо построить заново. График, построенный при работе на одном приборе, нельзя использовать для расчетов результатов, полученных на другом. Определив оптическую плотность опытного раствора Ах, находят ее значение на оси ординат, а затем на оси абсцисс – соответствующее ей значение концентрации Сх.

Этот метод применяют при выполнении серийных фотометрических анализов. Он дает хорошие результаты при соблюдении основного закона светопоглощения.

В отличие от других фотометрических методов, метод градуировочного графика позволяет определить концентрацию окрашенных растворов даже в тех случаях, когда основной закон светопоглощения не соблюдается. Для построения градуировочной кривой в этих случаях приготавливают значительно большее число стандартных растворов, отличающихся друг от друга по концентрации не более чем на 10%. Такой градуировочный график, имеющий на пологом участке угол наклона не менее 15°, все же позволяет проводить фотометрические измерения, несмотря на то, что между концентрацией раствора и его оптической плотностью нет линейной зависимости. Воспроизводимость определений в этом случае ниже, чем в случае линейной зависимости A = f(C).

Метод сравнения оптических плотностей стандартного и исследуемого растворов. Для определения концентрации вещества берут аликвотную часть исследуемого раствора, приготавливают из нее окрашенный раствор для фотометрирования и измеряют его оптическую плотность. Затем аналогично приготавливают 2-3 стандартных окра измеряют их оптические плотности при той же толщине слоя (в тех же кюветах).

Значение оптической плотности исследуемого раствора равно:

$$Ax = \varepsilon\lambda Cxlx$$

Значение оптической плотности стандартного раствора равно:

$$Act = \varepsilon\lambda Cctlct$$

Разделив одно выражение на другое получим:

$$Ax/Act = \varepsilon\lambda Cxlx/(\varepsilon\lambda Cctlct)$$

Так как lx = lст, ελ = const, то Cx = CстAx/Aст.

Метод сравнения применяют при однократных определениях; он требует обязательного соблюдения основного закона светопоглощения.

Существует и другой более точный способ определения неизвестной концентрации Сх, называемый методом ограничивающих растворов. Приготавливают два стандартных раствора с концентрациями C_1 и C_2 так, чтобы оптическая плотность первого из них A1

была бы меньше оптической плотности Ах исследуемого раствора, а оптическая плотность A_2 второго стандартного раствора была бы, наоборот, больше, чем Ах.

Неизвестную концентрацию исследуемого вещества рассчитывают по формуле:

$$Cx = C_1 + (C_2 - C_1)(Ax - A_1)/(A_2 - A_1)$$

Оборудование для фотометрических измерений. Для фотометрических измерений используют две большие группы приборов: фотоколориметры и спектрофотометры. В колориметрах нужные спектральные диапазоны выделяются при помощи светофильтров, ограничивающих участки спектра, в которых могут проводится измерения. В спектрофотометрах участки спектра выделяются при помощи призм или дифракционных решеток, что позволяет устанавливать любую длину волны в заданном диапазоне.

Конкретная последовательность операций при измерении оптической плотности или пропускания зависит от конструкции спектрофотометра или колориметра. Однако основные принципы остаются неизменными. Сначала устанавливают необходимую длину волны, выбирая светофильтр на колориметре или вращая соответствующую рукоятку на спектрофотометре. Затем устанавливают нуль. Для этого в световой поток помещают кювету со стандартным раствором. Изменяя ширину щели, добиваются того, чтобы показания прибора соответствовали величине, предусмотренной инструкцией. На следующем этапе стандартный раствор заменяют исследуемым и производят отсчет величины оптической плотности или пропускания.

Современные **спектрофотометры** позволяют работать с высокомонохроматизированным потоком излучения. Они применяются для концентрационного анализа и при изучении спектров поглощения веществ.

Устройство и принцип действия спектрофотометра. Структурную схему спектрофотометра можно представить в виде следующих основных блоков:

1. источник света,
2. монохроматор,
3. кюветное отделение,
4. фотоэлемент,
5. регистрирующее устройство.

Световой пучок от источника света попадает в монохроматор через входную щель и разлагается дифракционной решеткой или призмой в спектр. В монохроматический поток излучения, поступающий из выходной щели в кюветное отделение, поочередно вводятся контрольный и исследуемый образцы. Излучение, прошедшее через кювету, попадает на фотоэлемент, который преобразовывает световую энергию в электрическую. Электрический сигнал затем усиливается и регистрируется.

Монохроматоры. Монохроматор - это оптическая система, выделяющая из всего спектра источника света излучение определенной длины волны. Это обычно призмы, по-разному преломляющие свет разных длин волн, или дифракционные решетки. В видимой области используются обычные стеклянные призмы, но в ультрафиолетовой области они не годятся, поскольку стекло начинает поглощать уже при $\lambda < 400$ нм, поэтому призмы делают из кварца. В качестве монохроматоров применяются также дифракционные решетки, которые представляют собой плоскопараллельную пластину с нанесенными на ней параллельными линиями - бороздками. Белый свет из-за дифракции на параллельных бороздках разлагается на непрерывный спектр. Обычно в монохроматорах сначала выделяют пучок света с определенным диапазоном длин волн с помощью призмы, а затем

разлагают его еще раз решеткой. Так получают строго монохроматический свет. Основное достоинство дифракционных решеток состоит в том, что можно увеличивать их разрешающую способность, поскольку она прямо пропорциональна плотности линий. Кроме того, во всем диапазоне длин волн дифракционные решетки имеют линейное разрешение, тогда как разрешение призменного монохроматора с увеличением длины волны уменьшается.

Кюветы. Исследуемое вещество растворяют в соответствующем растворе и помещают в оптически прозрачный сосуд для измерений - *кювету*. Обычно кюветодержатель имеет ячейки для четырех кювет. Поскольку стекло поглощает ультрафиолетовый свет, для проведения измерений в ультрафиолетовой области спектра используют кварцевые кюветы. Для измерений в видимой области можно использовать пластиковые или стеклянные кюветы. При работе с летучими или химически активными веществами кюветы закрывают крышками. Поскольку кювета, помещенная в спектрофотометр, становится составной частью его оптической системы, с ней нужно обращаться очень аккуратно. Царапины и грязь на стенках кюветы сильно рассеивают и поглощают свет, искажая результаты измерений. Об этом особенно надо помнить при работе в ультрафиолетовой области. Кюветы можно протирать мягкими тканями, например, из хлопка. Не рекомендуется использовать для этих целей фильтровальную бумагу. Поскольку органические молекулы поглощают в ультрафиолетовой области, ни в коем случае нельзя касаться оптических (прозрачных) стенок кюветы. Раствор лучше заливать в кювету, поставив ее в предварительно вынутый из прибора кюветодержатель. Кюветы довольно хрупки, особенно кварцевые, поэтому работать с ними надо осторожно, не допуская механических повреждений. Содержимое кюветы должно быть гомогенным - это необходимое условие получения воспроизводимых данных. Нужно следить за тем, чтобы раствор не был мутным. Особенно мешают измерениям пузырьки воздуха, сильно увеличивающие рассеяние. Нельзя наливать в кювету очень холодный раствор, поскольку при этом на наружных стенках кюветы конденсируются пары воды воздуха, и стенки становятся непрозрачными. Если кюветы загрязнены посторонними примесями, их следует промыть дистиллированной водой и (или) растворителем, в котором растворено исследуемое вещество. Кюветы можно мыть мягкими детергентами. Не рекомендуется мыть кюветы концентрированными кислотами или щелочами, а также другими травящими агентами. Кюветы нужно заполнять до такого уровня, чтобы поток излучения проходил целиком через слой раствора. Чаще всего используются кюветы с оптическим путем 1 см, в которые обычно заливают 2,5–3 мл раствора. В такие кюветы входит 4–5 мл, но заполняют их полностью лишь в том случае, когда это необходимо. Есть кюветы с оптическим путем 50, 20, 5, 2 и 1 мм.

Фотоэлементы. Фотоэлементы преобразовывают световую энергию в электрическую. Электрический сигнал затем усиливается и регистрируется. Фотоны, бомбардируя поверхность фотоэлемента, выбивают из него электроны, количество которых пропорционально интенсивности света. Эти электроны летят к положительному электроду. В результате в замкнутой цепи возникает электрический ток, который регистрируется по падению напряжения на сопротивлении, находящемся в этой цепи. Напряжение можно усилить, и после компенсации такого сигнала потенциометром, отградуированном в единицах поглощения, на датчике регистрируется непосредственно поглощение образца. Фотоумножители обычно более чувствительны, чем простые фотоэлементы. Это происходит из-за того, что электроны, вылетевшие из

фоточувствительного слоя, ускоряются высоким напряжением, а из-за соударений в газе возникают вторичные электроны, что и приводит к возрастанию тока.

Ширина щели. От размера щели зависит диапазон длин волн света, падающего на образец. Поэтому для получения надежных результатов надо работать при минимально узкой для данных условий эксперимента щели. Если щель выбрана правильно, то при изменении ее размеров вдвое показания прибора не меняются. Обычно нулевое значение поглощения устанавливают щелью, но в хороших спектрофотометрах это делают, изменяя напряжение фотоэлемента. Такая регулировка позволяет работать при постоянной ширине щели.

Фотоэлектроколориметр - это оптический прибор, в котором монохроматизация потока излучения осуществляется с помощью светофильтров.

Колориметр фотоэлектрический концентрационный КФК-2

Назначение и технические данные. Однолучевой фотоколориметр КФК-2 предназначен для измерения пропускания, оптической плотности и концентрации окрашенных растворов, рассеивающих взвесей, эмульсий и коллоидных растворов в области спектра 315-980 нм. Весь спектральный диапазон разбит на спектральные интервалы, выделяемые с помощью светофильтров. Пределы измерения пропускания от 100 до 5% (оптической плотности от 0 до 1,3). Основная абсолютная погрешность измерения пропускания не более 1%.

Светофильтры. Для того чтобы из всей видимой области спектра выделить лучи определенных длин волн в фотоколориметрах на пути световых потоков перед поглощающими растворами устанавливают избирательные поглотители света - светофильтры. Светофильтры пропускают лучи лишь в определенном интервале длин волн с полушириной пропускания λ1/2макс-λ’1/2макс и практически полностью поглощают лучи других длин волн (см. таблицу). Чем уже область максимального пропускания лучей (размытость максимума пропускания) светофильтра, тем выше его избирательность к лучам этого интервала длин волн.

Характеристики светофильтров			
Маркировка на диске	Маркировка светофильтра	Длина волны, соответствующая максимуму пропускания, нм	Полуширина полосы пропускания, нм
1	315	315±5	35±15
2	364	364±5	25±10
3	400	400±5	45±10
4	440	440±10	40±15
5	490	490±10	35±10
6	540	540±10	25±10
7	590	590±10	25±10
8	670	670±5	20
9	750	750±5	20
10	870	870±5	25
11	980	980±5	25

Определение концентрации вещества в растворе с помощью

КФК-2. При определении концентрации вещества в растворе с помощью калибровочного графика следует соблюдать следующую последовательность:
• выбрать светофильтр;
• выбрать кювету;
• построить градуировочную кривую;
• измерить оптическую плотность исследуемого раствора и определить его концентрацию, используя градуировочную кривую.

Выбор светофильтра. Наличие в колориметре узла светофильтров и набора кювет позволяет подобрать такое их сочетание, при котором погрешность в определении концентрации будет минимальной.
Если спектральные характеристики окрашенного вещества неизвестны, светофильтр для работы можно выбрать самостоятельно. В видимой части спектра воспринимаемый цвет есть результат избирательного поглощения определенного участка спектра белого света. Цвет раствора является дополнительным к цвету поглощения излучения. Поэтому измерение поглощения следует проводить в дополнительной для цветной реакции области спектра. Так, если раствор окрашен в сине-зеленый цвет, то нужно измерять поглощение этим раствором красного цвета.

Интервал длин волн поглощенного излучения, нм	Цвет поглощенного излучения	Наблюдаемый цвет
400-450	фиолетовый	желто-зеленый
450-480	синий	желтый
400-550	сине-зеленый	оранжевый
500-560	зеленый	красно-пурпурный
400-610	сине-зелено-желтый	красный
450-650	зелено-желто-красный	пурпурны
625-750	Красный	сине-зеленый

Более точный выбор светофильтра осуществляется следующим образом.
Налейте окрашенный раствор в кювету и определите оптическую плотность для всех светофильтров. По полученным данным постройте кривую, откладывая по горизонтальной оси длины волн, соответствующие максимуму коэффициента пропускания светофильтров (см. таблицу), а по вертикальной оси - соответствующие значения оптической плотности раствора. Отметьте тот участок кривой, для которого выполняются следующие условия:
• оптическая плотность имеет максимальную величину;
• ход кривой примерно параллелен горизонтальной оси, т.е. оптическая плотность мало зависит от длины волн.

Светофильтр для работы выбирается так, чтобы длина волны, соответствующая максимуму коэффициента пропускания светофильтра, приходилась на отмеченный выше участок спектральной кривой испытуемого раствора. Если эти условия выполняются для нескольких светофильтров, то выберите тот из них, для которого чувствительность колориметра выше.

Выбор кюветы. Предварительный выбор кювет проводится визуально, исходя из интенсивности окраски раствора. Если раствор интенсивно окрашен (темный), следует пользоваться кюветами с малой длиной оптического пути (1–5 мм). В случае

слабоокрашенных растворов измерения проводят в кюветах с большой длиной оптического пути (20-50 мм).

Иллюстративный материал:

- таблицы;
- презентация Microsoft Power Point.

4. Литература:
основная:

на русском языке

1. Анализ лекарственных препаратов, производных ароматических соединений: Ордабаева С.К.-Шымкент: Типография «Әлем».- 2012.-250 с.
2. Государственная фармакопея Республики Казахстан.-Алматы: Издательский дом «Жибек жолы».-2008.-Том 1.-592 с.
3. Государственная фармакопея Республики Казахстан.- Алматы: Издательский дом «Жибек жолы».-2009.-Том 2.-804 с.
4. Государственная фармакопея Республики Казахстан.-Алматы: Издательский дом «Жибек жолы».-2014.-Том 3.-864 с.
5. 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. – 656с.

6. на казахском языке

7. Дәріс кешені- Фармацевтикалық талдаудың әдістері мен құралдары пәні бойынша: дәріс кешені / фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы. - Шымкент : ОҚМФА, 2016. - 92 бет
8. Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы.-Алматы: «Жібек жолы» баспа үйі.-2008.-1 Т.-592 б.
9. Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы.-Алматы: «Жібек жолы» баспа үйі.-2008.-2 Т.-792 б.
10. Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы.-Алматы: «Жібек жолы» баспа үйі.-2014.-3 Т.-864 б.

11. электронные ресурсы:

12. Арзамасцев, А. П. Фармацевтическая химия [Электронный ресурс]: учеб. пособие / А. П. Арзамасцев. - Электрон. текстовые дан. (86,7 Мб). - М.: Изд. группа "ГЭОТАР-Медиа", 2011. - 640 с. эл. опт. диск (CD-ROM).
13. Харитонов, Ю. Я. Аналитическая химия. Аналитика - 2. Количественный анализ. Физико-химические (инструментальные) методы анализа [Электронный ресурс]: учебник / Ю. Я. Харитонов. - Электрон. текстовые дан. (43,1Мб). - М.: ГЭОТАР - Медиа, 2017
14. Харитонов, Ю. Я. Аналитическая химия. Аналитика - 1. Общие теоретические основы. Качественный анализ [Электронный ресурс]: учебник / Ю. Я. Харитонов. - Электрон. текстовые дан. (44,3Мб). - М.: ГЭОТАР - Медиа, 2017. -

15. Харитонов, Ю. Я. Аналитическая химия. Качественный анализ. Титриметрия [Электронный ресурс]: учебник / Ю. Я. Харитонов. - Электрон. текстовые дан. (39,9Мб). - М. : ГЭОТАР - Медиа, 2017.
16. Фармациядағы физикалық-химиялық әдістер. Мамандық: 5В110300-"Фармация" [Электронный ресурс] = Физико-хиические методы исследования. Специальность: 5В110300-"Фармация" = Physical and chemical im pharmacy, on the absorption of electromagnetig Radiation : әдістемелік ұсыныс / С. К. Ордабаева [ж. б.] ; ОҚМФА; Фармацевтикалық және токсикологиялық химия каф. - Электрон. текстовые дан. (8,72 Мб). - Шымкент : Б. ж., 2013. - эл. опт. диск

дополнительная:

1. Руководство к лабораторным занятиям по фармацевтической химии : учеб. пособие/ под ред. А. П. Арзамасцева. - 3-е изд. перераб. идоп. ; Допущ. Департаментом мед. учережд. и кадровой политики М-ва здравоохранения РФ. - М. : Медицина, 2001. - 384 с.: ил. - (Учеб. лит. для студ. фарм. вузов и фак.).
2. Руководство к лабораторным занятиям по фармацевтической химии: учебное пособие / под ред. А. П. Арзамасцева. - М., 2004.-208с.
3. Практикум по физико-химическим методам анализа, под ред. О.М. Петрухина.-М., 1986.-316
4. Пилипенко А.Т., Пятницкий И.В. Аналитическая химия.-М., 1990-129с.
5. Физико-химические методы анализа под ред. Алесковского.-М., 1988-412с.
6. Юинг Г. Инструментальные методы химического анализа, пер. с англ..-М., 1989-415с.

5.Контрольные вопросы:

1. Какое явление лежит в основе фотоколориметрнческого анализа?
2. Какие величины связывает между собой закон Бугера-Ламберта-Бера?
3. Что такое оптическая плотность?
4. Перечислите основные узлы фотоэлектроколориметра и укажите их назначение.
5. Для чего используются фотометрические реагенты? Каким требованиям они должны отвечать?
6. Что такое светофильтры? Каково их назначение?
7. В чем заключается выбор светофильтра?
8. Какими требованиями руководствуются при выборе кюветы для анализа?
9. В каких координатах строят калибровочный график? Каково его назначение?
10. В чем заключается принципиальное отличие спектрофотометров от фотоэлектро-колориметров?
11. Устройство спектрофотометра и принцип его работы.
12. Как получают в спектрофотометре монохроматический световой поток?
13. Для чего нужны светофильтры?
14. Как правильно выбрать рабочий светофильтр?
15. Из какого материала используют кюветы при работе в ультрафиолетовой и видимой об-ластях спектра? Почему?
16. Основные правила работы с кюветами.
17. Какое устройство в спектрофотометре преображает световую энергию в электрическую?
18. Последовательность операций при измерении оптической плотности на спектро-фотометре в видимой и ультрафиолетовой области спектра.

19. Как осуществляется выбор рабочего светофильтра и кюветы?
20. Чем обусловлено избирательное поглощение света молекулами?
21. Единица измерения длины волны в УФ- и ИК-областях спектра.
22. Определение следующих терминов: пропускание, коэффициент пропускания, оптическая плотность, молярный коэффициент светопоглощения.
23. Дайте формулировку законов: закон Бера, Бугера-Ламберта и Бугера-Ламберта-Бера. Какой из них лежит в основе фотометрических методов анализа?
24. Чему равна оптическая плотность раствора при соблюдении основного закона светопоглощения?
25. Что такое спектр поглощения вещества?
26. Определение следующих понятий: хромофор, батохромный, гипсохромный, гиперхромный, гипохромный эффекты.
27. На чем основано определение концентрации растворов с помощью фотометрических методов анализа?
28. Основные этапы определения концентрации исследуемого раствора с помощью метода градуированного графика.
29. Преимущества метода градуировочного графика в сравнении с другими фотометрическими методами анализа?
30. На чем основано определение концентрации с помощью метода сравнения оптических плотностей стандартного и исследуемого растворов? Преимущества и недостатки этого метода.
31. Как наиболее быстро подобрать светофильтр в фотоколориметрии для окрашенных жидкостей?
32. Можно ли использовать жёлтый светофильтр в фотометрическом определении рибофлавина по естественной окраске?

Лекция №5

1. Тема 5 Методы спектроскопии в анализе ЛС (ИК-, Масс-, ЯМР)

1. **Цель:** формирование у обучающихся знаний о спектроскопии в ИК-области, Масс-, ЯМР возможностях применения ее для решения практических задач, связанных с анализом лекарственных препаратов.
2. **Тезисы лекции**

План лекции:

1. ИК-, Масс-, ЯМР спектроскопия. Особенности метода. Условия проведения анализа ИК-спектров органических веществ.
2. Возможности и ограничения применения ИК-, Масс-, ЯМР спектроскопии в фармации.

ИК – спектроскопия связана с колебательными и вращательными движениями молекул и атомов. Энергия квантов, вызывающая изменение колебательных и вращательных энергетических уровней молекул, меньше, чем энергия электронных переходов, следовательно инфракрасный диапазон соответствует более длинноволновой области спектра, нежели ультрафиолетовый и видимый.

Колебания атомов в молекуле подразделяются на валентные (происходящие вдоль оси химической связи и сопровождающиеся изменением ее длины) и не валентные или деформационные, обусловленные изменением углов между связями.

При записи ИК - спектров традиционно принято использовать не длины волн, а частоты электромагнитного излучения (волновые числа), измеряемые в обратных сантиметрах ($см^{-1}$) и соответствующие количеству длин волн, приходящемуся на 1 см. Частота колебаний (ν) и длина волны (λ) связаны соотношением:

$$\nu = \frac{1}{\lambda}$$

Область частот, используемых в ИК - спектроскопии, лежит в пределах 700-3700 $см^{-1}$. Установлено, что для определения групп атомов в молекулах характерны определенные полосы (частоты) поглощения, называемые характеристическими (см. таблицу 1).

Таблица 1

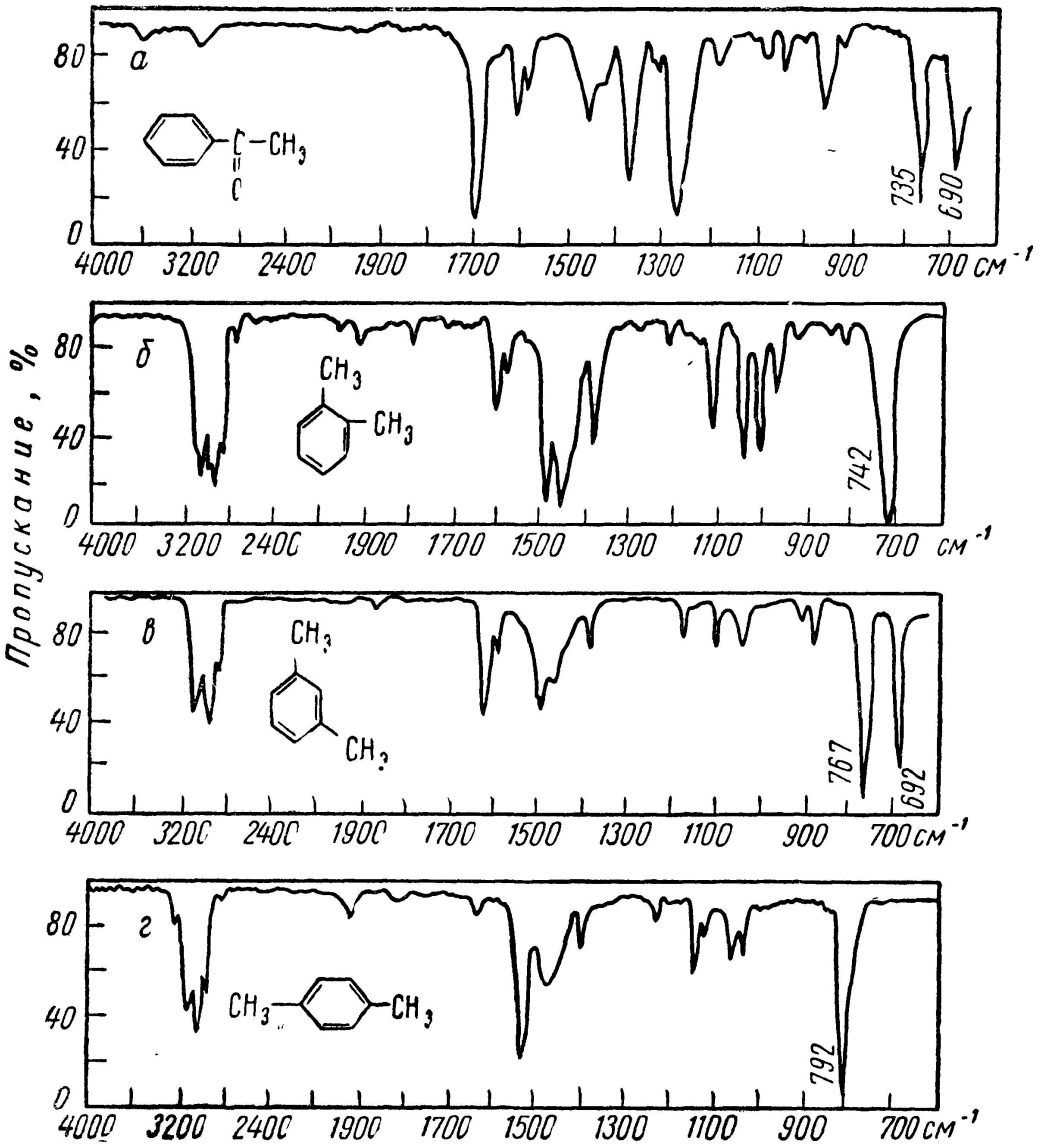
Характеристические групповые частоты органических соединений инфракрасной области

№ п/п	Соединение	Тип колебания	Диапазон частот, $см^{-1}$	Интенсивность
1	**2**	**3**	**4**	**5**
1	Алканы, циклоалканы	Валентные С–Н асимметрические симметрические деформационные С–Н асимметрические симметрические	 2962 - 2926 2872 - 2853 1485 - 1430 1380 -1340	 С - ср С - ср ср с
2	Алкены L-диастереомеры L-диастреомеры	Валентные С=С Валентные =С–Н Деформационные=С–Н Деформационные=С–Н Деформационные =С–Н	1680 - 1600 3100 - 3000 1000 -800 730 - 650 980 - 900	Пер ср с с с
3	Алкины	Валентные С≡С Валентные ≡С–Н Деформационые ≡С–Н	2300 - 2100 3333 - 3267 700 - 610	пер с с
4.	Арены -монозамещенные о–дизамещенные m–дизамещенные п–замещенные	Валентные $С_{ар} = С_{ар}$ Валентные $С_{ар}$ –Н Деформационные $С_{ар}$ –Н Деформационные $С_{ар}$ –Н Деформационные $С_{ар}$ –Н Деформационные $С_{ар}$ –Н Деформационные $С_{ар}$ –Н Обертоны деформационных колебаний $С_{ар}$ –Н	~1600,~1580 ~1500,~1450 3100 - 3000 900 - 675 710 - 690 770 - 730 770 - 735 710 - 690 810 -750 840 - 810 2000 - 1600	ср, пер пер с, пер с, пер с, пер с, пер с, пер с, пер с, пер сл
5.	Спирты	Свободные валентные О–Н Связанные валентные	3650 - 3580	пер

		O–H	3550 - 3200	пер
	-первичные	Валентные C–O	~1050	с
		Деформационные O–H	1350 - 1260	с
	-вторичные	Валентные C–O	~1100	с
		Деформационные O–H	1350 - 1260	с
	-третичные	Валентные C–O	~1150	
		Деформационные O–H	1410 - 1310	с
6.	Фенолы	Свободные валентные O–H	3650 - 3580	пер
		Связанные валентные O–H	3550 - 3200	пер
		Валентные C–O	1200	с
		Деформационные O–H	1410 - 1310	с
7.	Простые эфиры	Валентные C–O–C		
	- алифатические	асимметричные	1150 - 1085	с
	- алкилариловые	асимметричные	1275 - 1200	с
		симметричные	1075 - 1200	с
	виниловые	асимметричные	1225 - 1200	с
		симметричные	1075 - 1020	с
8.	Тиолы,	Валентные S–H	2600 - 2550	ср
	тиофенолы	Валентные S=O	1070 - 1030	с
	Сульфоксиды	Валентные SO_2		
	Сульфоны	асимметричные	1350 - 1300	с
		симметричные	1160 - 1140	с
		Валентные SO_2		
	Сульфоновые	асимметричные	1260 - 1150	с
	кислоты	симметричные	1080 - 1010	с
9.	Амины			
	- первичные	асимметричные	~3500	ср
		симметричные	~3400	ср
	- вторичные	Свободные валентные N–H	3450 - 3300	ср
		Деформационные N–H	1650 - 1550	с, ср
	- алифатические	Валентные C–N	1220 - 1020	сл
	- ароматические	Валентные CN	1360 - 1280	с
10.	Азосоединения	Валентные N=N	1630 - 1575	пер
11.	Диазосоединения	Валентные –N≡N	2300 - 2000	Пер
12.	Нитросоединения	Валентные NO_2		
	- ароматические	асимметричные	1570 - 1500	с
		симметричные	1370 - 1300	с
	-алифатические	асимметричные	1570 - 1550	с
		симметричные	1380 - 1370	с
	C–нитрозосоедине-ния	Валентные NO	1600 - 1500	с
		Валентные NO	1500 - 1430	с

	N–нитрозосоедине-ния O–нитрозосоедине-ния транс-форма цис-форма	Валентные NO Валентные NO	1680 - 1650 1625 - 1610	с с
13.	Нитрилы	Валентные C≡N	2260- 2220	ср
14.	Имины, оксимы	Валентные C=N	1690 - 1630	пер
15.	Альдегиды - алифатические α, β - ненасыщенные –ароматические	Валентные C=O Валентные C–H	 1740 - 1720 1705 - 1680 1715 - 1695 2900 - 2820 2775 - 2700	 с с с сл сл
16.	Кетоны - алифатические - алкилариловые - диариловые 1,4-хиноны	Валентные C=O	 1725 - 1705 1700 - 1680 1670 - 1660 1690 - 1660	 с с с с
17.	Карбоновые кислоты - алифатические α, β - ненасыщенные - ароматические	Валентные C=O Валентные связанные OH	 1725 - 1700 1715 - 1690 1700 - 1680 2700 - 2500	 с с с сл
18.	Сложные эфиры - алифатические α, β - ненасыщенные и ароматические	Валентные C=O	 1750 - 1735 1730 - 1717	 с с
19.	Амиды	Валентные C=O (I амидная полоса) Свободные валентные N–H Связанные валентные N–H Деформационные N–H (II амидная полоса)	1700 - 1630 3500 - 3400 3350 - 3140 1620 - 1590	C ср ср с
20.	Ангидриды	Валентные C=O асимметричные симметричные валентные C-O	 1870 - 1800 1790 - 1740 11390 - 900	 с с с

21.	Галогенангидриды	Валентные C=O	1810 - 1750	C



ИК - спектры для некоторых веществ представлены на рис. 1

Каждое вещество имеет характерный только для него набор полос поглощения. ИК – спектры более специфичны, чем спектры в УФ – области и могут быть использованы для точной идентификации веществ, а также для определения структуры неизвестного соединения (обычно в сочетании с другими методами).

ИК – спектроскопическое определение веществ выполняют так: вещество высушивают, т.к. вода также дает спектр. Далее вещество смешивают с KBr и таблетируют, затем вставляют в прибор и снимают спектр поглощения. В настоящее время вместо KBr используется дихлорэтан, CCl_4 , CS_2, иногда хлороформ.

Рис. 1. ИК - спектры: а) ацетофенона; б) *о* – ксилола; в) *м*-ксилола;

г) *n* – ксилола

Иллюстративный материал:

- таблицы;
- презентация Microsoft Power Point.

4.Литература:

основная:

на русском языке

1. Анализ лекарственных препаратов, производных ароматических соединений: Ордабаева С.К.-Шымкент: Типография «Әлем».- 2012.-250 с.
2. Государственная фармакопея Республики Казахстан.-Алматы: Издательский дом «Жибек жолы».-2008.-Том 1.-592 с.
3. Государственная фармакопея Республики Казахстан.- Алматы: Издательский дом «Жибек жолы».-2009.-Том 2.-804 с.
4. Государственная фармакопея Республики Казахстан.-Алматы: Издательский дом «Жибек жолы».-2014.-Том 3.-864 с.
5. 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. – 656с.

на казахском языке

1. Дәріс кешені- Фармацевтикалық талдаудың әдістері мен құралдары пәні бойынша: дәріс кешені / фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы. - Шымкент : ОҚМФА, 2016. - 92 бет
2. Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы.-Алматы: «Жібек жолы» баспа үйі.-2008.-1 Т.-592 б.
3. Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы.-Алматы: «Жібек жолы» баспа үйі.-2008.-2 Т.-792 б.
4. Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы.-Алматы: «Жібек жолы» баспа үйі.-2014.-3 Т.-864 б.

электронные ресурсы:

1. Арзамасцев, А. П. Фармацевтическая химия [Электронный ресурс]: учеб. пособие / А. П. Арзамасцев. - Электрон. текстовые дан. (86,7 Мб). - М.: Изд. группа "ГЭОТАР-Медиа", 2011. - 640 с. эл. опт. диск (CD-ROM).
2. Харитонов, Ю. Я. Аналитическая химия. Аналитика - 2. Количественный анализ. Физико-химические (инструментальные) методы анализа [Электронный ресурс]: учебник / Ю. Я. Харитонов. - Электрон. текстовые дан. (43,1Мб). - М.: ГЭОТАР - Медиа, 2017
3. Харитонов, Ю. Я. Аналитическая химия. Аналитика - 1. Общие теоретические основы. Качественный анализ [Электронный ресурс]: учебник / Ю. Я. Харитонов. - Электрон. текстовые дан. (44,3Мб). - М.: ГЭОТАР - Медиа, 2017. -
4. Харитонов, Ю. Я. Аналитическая химия. Качественный анализ. Титриметрия [Электронный ресурс]: учебник / Ю. Я. Харитонов. - Электрон. текстовые дан. (39,9Мб). - М. : ГЭОТАР - Медиа, 2017.
5. Фармациядағы физикалық-химиялық әдістер. Мамандық: 5В110300-"Фармация" [Электронный ресурс] = Физико-хиические методы исследования. Специальность: 5В110300-"Фармация" = Physical and chemical im pharmacy, on the absorption of

electromagnetig Radiation : әдістемелік ұсыныс / С. К. Ордабаева [ж. б.] ; ОҚМФА; Фармацевтикалық және токсикологиялық химия каф. - Электрон. текстовые дан. (8,72 Мб). - Шымкент : Б. ж., 2013. - эл. опт. диск

дополнительная:

1. Руководство к лабораторным занятиям по фармацевтической химии : учеб. пособие/ под ред. А. П. Арзамасцева. - 3-е изд. перераб. идоп. ; Допущ. Департаментом мед. учережд. и кадровой политики М-ва здравоохранения РФ. - М. : Медицина, 2001. - 384 с.: ил. - (Учеб. лит. для студ. фарм. вузов и фак.).
2. Руководство к лабораторным занятиям по фармацевтической химии: учебное пособие / под ред. А. П. Арзамасцева. - М., 2004.-208с.
3. Практикум по физико-химическим методам анализа, под ред. О.М. Петрухина.-М., 1986.-316
4. Пилипенко А.Т., Пятницкий И.В. Аналитическая химия.-М., 1990-129с.
5. Физико-химические методы анализа под ред. Алесковского.-М., 1988-412с.
6. Юинг Г. Инструментальные методы химического анализа, пер. с англ..-М., 1989-415с.

5.Контрольные вопросы:

1. Какое явление лежит в основе фотоколориметрнческого анализа?
2. Какие величины связывает между собой закон Бугера-Ламберта-Бера?
3. Что такое оптическая плотность?
4. Устройство ИК-спектрофотометра и принцип его работы.
5. Основные правила работы при ИК-спектроскопическом анализе.
6. Чем обусловлено избирательное поглощение света молекулами?
7. Единица измерения длины волны в ИК-области спектра.
8. Что такое спектр поглощения вещества?

Лекция №6,7

1. Тема 6,7: Хроматографические методы анализа ЛС. Классификация.

2.Цель: формирование у обучающихся знаний о хроматографических методах, возможностях применения ее для решения практических задач, связанных с анализом лекарственных препаратов.

3. Тезисы лекции

План лекции:

1. Хроматографические методы. Классификация.
2. Сущность метода ТСХ. Основное оборудование. Общий принцип ТСХ.
3. Техника эксперимента в ТСХ:
   - активация пластин
   - приготовление подвижной фазы
   - насыщение хроматографической камеры
   - нанесение проб
   - развитие хроматограммы
   - проявление хроматограммы

ТСХ — вид хроматографии, в которой разделение веществ обеспечивается движением подвижной фазы (растворителя) через нанесенный на подложку тонкий слой сорбента. Это один из наиболее доступных и дешевых методов качественного,

количественного и полуколичественного анализа практически всех классов низкомолекулярных органических соединений, неорганических веществ и полимеров, выполняемый с помощью специального оборудования на пластинах, покрытых слоем сорбента. Продвижение элюента по пластине обеспечивается капиллярными силами.

Существует несколько вариантов ТСХ, различающихся способом подачи растворителя. Наиболее распространенным является восходящее элюирование (хроматографирование). Для осуществления этого вида ТСХ элюент наливают на дно хроматографической камеры, а нижний край пластины помещают в растворитель. Фронт элюента при этом перемещается снизу вверх.

Основное оборудование для ТСХ

Для проведения анализа применяют пластины марки «Сорбфил» или «Силуфол» с УФ-индикатором: ПТСХ-АФ-В-УФ (с подложкой из алюминиевой фольги) или ПТСХ-П-В-УФ (с полимерной подложкой) размером 10×10 см или 10×15 см.

Хроматографическая камера 150×120×80 мм используется для пластин 10×10 см, камера 190×195×65 мм может использоваться как для пластин 10×10 см, так и 10×15 см.

Микрошприц применяется для нанесения анализируемых растворов на пластину.

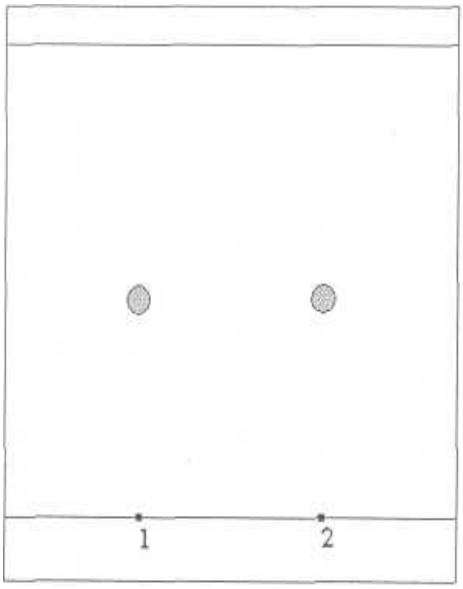
Для ускоренной сушки пластин (как после нанесения анализируемых растворов, так и после хроматографирования) можно применять нагревательное устройство УСП-1.

Для определения положения пятен анализируемых веществ (детектирование) после хроматографирования применяется УФ-облучатель УФС-254/365 (ТУ 42154-004-16943778-99).

Общий принцип ТСХ

На поверхности пластины осторожно, чтобы не повредить слой сорбента, намечают (например, карандашом) *линию старта* и *линию финиша.* На линию старта наносят (микрошприцем) пробу раствора испытуемого препарата и рядом пробу раствора сравнения. Раствор сравнения содержит образец искомого действующего вещества. После нанесения проб дают возможность испариться растворителю с поверхности пластины, после чего нижний край пластины (то есть со стороны линии старта) помещают в ПФ, заполняющую дно хроматографической камеры. ПФ представляет собой специально подобранный для конкретного случая растворитель или смесь растворителей. Под действием капиллярных сил ПФ самопроизвольно перемещается вдоль пластины от стартовой линии до линии финиша, увлекая за собой лекарственные вещества, содержащиеся в пробах. После достижения ПФ линии финиша хроматографирование прерывают, извлекая пластину из хроматографической камеры. Пластину высушивают и определяют положение пятен веществ на ее поверхности путем облучения пластины в УФ-камере. Если пятно, полученное от испытуемого раствора, находится на одном уровне с пятном от раствора сравнения, это с большой вероятностью означает, что данные растворы содержат одно и то же действующее вещество и это свидетельствует об обнаружении испытуемого вещества (рис. 1). Если же пятно от испытуемого раствора значительно отличается но положению от пятна раствора сравнения или вообще отсутствует, то это говорит

об отсутствии испытуемого вещества (рис. 2).



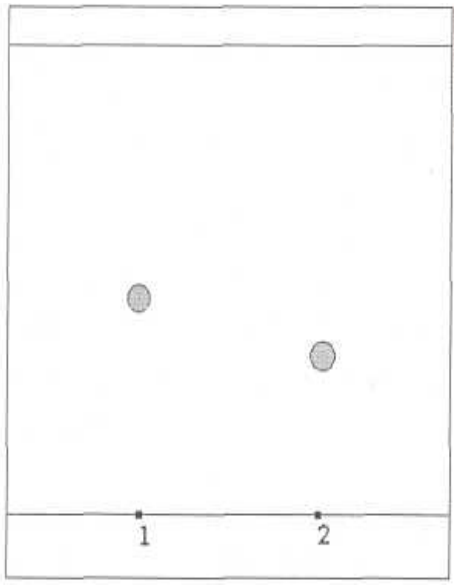


Рис. 1. Рис. 2.

1- проба раствора сравнения;
2- проба испытуемого раствора

Техника эксперимента в ТСХ

Активация пластин. Для повышения точности анализов рекомендуется проводить активацию пластин. Для этого в хроматографическую камеру наливают ацетон или 10% раствор аммиака (30 мл для камеры 150×120×80 мм или 50 мл для камеры 190×195×65 мм). Пластину помещают в камеру и накрывают крышкой. Фронт растворителя должен достичь ее верхнего края. После этого пластину с помощью пинцета (необходимо избегать прикосновения руками к слою сорбента) извлекают из хроматографической камеры и высушивают с помощью устройства УСП-1 при температуре 100°С в течение 60 мин (или выдерживают в сушильном шкафу при температуре 100°С в течение 60 мин).

В том случае, если пластины не используют немедленно после активации, их хранят в эксикаторе над слоем осушителя (например, прокаленного кальция хлорида или высушенного силикагеля) или в плотно закрытом полиэтиленовом пакете.

Примечание. Перед активацией в левом верхнем углу пластины карандашом рисуют стрелку (рис. 3), показывающую направление движения растворителя, чтобы при хроматографировании оно было таким же, как и при активации пластин.

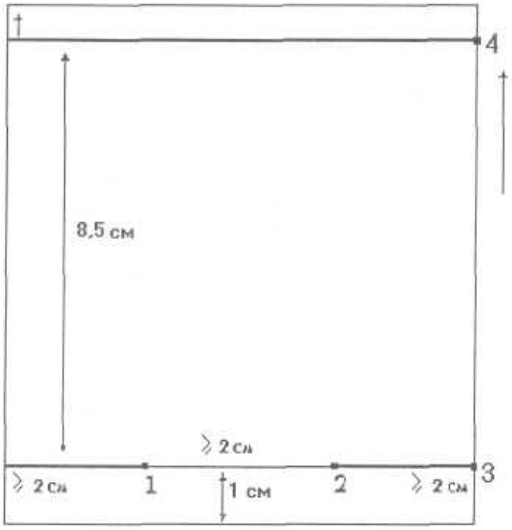


Рис. 3. Разметка пластины:
1 – проба раствора сравнения:
2 – проба испытуемого раствора;
3 – линия старта;
4 – линия финиша.

Для ускорения анализа можно использовать две камеры: одну для активации пластин, другую — для последующего хроматографирования.

Приготовление подвижной фазы. В коническую колбу добавляют указанные в каждом конкретном случае растворители. Их добавление осуществляют при постоянном перемешивании для получения однородного прозрачного раствора. Дозирование компонентов ПФ следует проводить с помощью мерного цилиндра. Общий объем ПФ составляет около 30 мл для хроматографической камеры 150×120×80 мм и около 50 мл для хроматографической камеры 190×195×65 мм.

Готовить ПФ необходимо непосредственно перед проведением анализа. Заблаговременное приготовление ПФ (за день, за ночь) не допускается.

Использовать одну порцию ПФ для последовательного проведения двух и более анализов нельзя. В этом случае можно приготовить рассчитанный больший объем ПФ (с небольшим запасом) и для каждого анализа отбирать от него порцию 30 или 50 мл.

Насыщение хроматографической камеры. Перед хроматографированием необходимо проводить насыщение хроматографической камеры парами ПФ. Для этого приготовленную ПФ выливают в камеру, накрывают крышкой и выдерживают не менее 20 мин. Только после этого в камеру помещают пластину с нанесенными пробами.

Нанесение проб. Карандашом аккуратно, чтобы не повредить слой сорбента, помечают на активированной пластине линию старта на расстоянии 1 см от нижнего края пластины и линию финиша на расстоянии 8,5 см от линии старта (рис. 3) таким образом, чтобы направление движения ПФ было таким же, как и при активации пластины (метка в левом вернем углу).

Пробы испытуемого раствора и раствора сравнения наносят на линию старта с помощью микрошприца, осторожно касаясь слоя сорбента. При этом пробы наносят таким образом, чтобы расстояние от места нанесения до левого (раствор сравнения) или правого (испытуемый раствор) края пластины составляло не менее 2 см. Расстояние между двумя соседними пятнами также должно быть не менее 2 см (рис. 3). Подобным образом на пластину 10×10 см или 10×15 см можно нанести, например, раствор сравнения и 3 испытуемых раствора, приготовленных из трех различных препаратов, содержащих одно действующее вещество (при массовых анализах).

При нанесении проб надо стремиться получать компактные «стартовые пятна» диаметром не более 4-5 мм, что повышает эффективность и четкость разделения. Для этого следует использовать дробное нанесение (по частям) с сушкой пластин до полного испарения растворителя.

Рекомендуется перед началом хроматографирования срезать углы в нижней части пластины на расстоянии 6-8 мм от края под углом 45° для обеспечения равномерного подъема фронта растворителя.

Примечание. Перед нанесением, между нанесениями, а также после нанесения проб микрошприц необходимо тщательно промывать в метиловом или этиловом спирте не менее 5 раз для предотвращения его загрязнения и смешения проб между собой.

При наличии на краях пластины сколов сорбционного слоя необходимо ровно обрезать эти повреждения острыми ножницами.

Развитие хроматограммы (хроматографирование). При хроматографировании камера должна находиться на устойчивой поверхности, исключающей ее колебания. Пластину с нанесенными пробами помещают с помощью пинцета в хроматографическую камеру, слегка отодвигая ее крышку, таким образом, чтобы уровень ПФ был ниже линии старта. Помещение пластины в камеру необходимо проводить аккуратно и быстро, по возможности как можно меньше отодвигая крышку, чтобы не нарушить установившееся при насыщении равновесие. Крышку камеры плотно закрывают и, более не двигая камеру, проводят хроматографирование до тех пор, пока фронт растворителя не дойдет до линии финиша. После этого пластину вынимают из камеры с помощью пинцета и помещают на предварительно нагретое устройство для сушки пластин УСП-1 (или сушильный шкаф), что обеспечивает ускоренное удаление растворителя с поверхности пластины.

Проявление хроматограммы (детектирование пятен). Пятна анализируемых веществ на поверхности пластины можно увидеть при ее облучении УФ-светом.

Высушенную пластину помещают в облучатель хроматографический УФС-254/365 и рассматривают пятна веществ в свете УФ-лампы при 254 нм.

Иллюстративный материал:

- таблицы;
- презентация Microsoft Power Point.

4.Литература:

основная:

на русском языке

1. Анализ лекарственных препаратов, производных ароматических соединений: Ордабаева С.К.-Шымкент: Типография «Әлем».- 2012.-250 с.
2. Государственная фармакопея Республики Казахстан.-Алматы: Издательский дом «Жибек жолы».-2008.-Том 1.-592 с.
3. Государственная фармакопея Республики Казахстан.- Алматы: Издательский дом «Жибек жолы».-2009.-Том 2.-804 с.
4. Государственная фармакопея Республики Казахстан.-Алматы: Издательский дом «Жибек жолы».-2014.-Том 3.-864 с.
5. 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. – 656с.

на казахском языке

1. Дәріс кешені- Фармацевтикалық талдаудың әдістері мен құралдары пәні бойынша: дәріс кешені / фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы. - Шымкент : ОҚМФА, 2016. - 92 бет
2. Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы.-Алматы: «Жібек жолы» баспа үйі.-2008.-1 Т.-592 б.
3. Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы.-Алматы: «Жібек жолы» баспа үйі.-2008.-2 Т.-792 б.
4. Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы.-Алматы: «Жібек жолы» баспа үйі.-2014.-3 Т.-864 б.

электронные ресурсы:

1. Арзамасцев, А. П. Фармацевтическая химия [Электронный ресурс]: учеб. пособие / А. П. Арзамасцев. - Электрон. текстовые дан. (86,7 Мб). - М.: Изд. группа "ГЭОТАР-Медиа", 2011. - 640 с. эл. опт. диск (CD-ROM).
2. Харитонов, Ю. Я. Аналитическая химия. Аналитика - 2. Количественный анализ. Физико-химические (инструментальные) методы анализа [Электронный ресурс]: учебник / Ю. Я. Харитонов. - Электрон. текстовые дан. (43,1Мб). - М.: ГЭОТАР - Медиа, 2017
3. Харитонов, Ю. Я. Аналитическая химия. Аналитика - 1. Общие теоретические основы. Качественный анализ [Электронный ресурс]: учебник / Ю. Я. Харитонов. - Электрон. текстовые дан. (44,3Мб). - М.: ГЭОТАР - Медиа, 2017. -
4. Харитонов, Ю. Я. Аналитическая химия. Качественный анализ. Титриметрия [Электронный ресурс]: учебник / Ю. Я. Харитонов. - Электрон. текстовые дан. (39,9Мб). - М. : ГЭОТАР - Медиа, 2017.
5. Фармациядағы физикалық-химиялық әдістер. Мамандық: 5В110300-"Фармация" [Электронный ресурс] = Физико-хиические методы исследования. Специальность: 5В110300-"Фармация" = Physical and chemical im pharmacy, on the absorption of electromagnetig Radiation : әдістемелік ұсыныс / С. К. Ордабаева [ж. б.] ; ОҚМФА; Фармацевтикалық және токсикологиялық химия каф. - Электрон. текстовые дан. (8,72 Мб). - Шымкент : Б. ж., 2013. - эл. опт. диск

дополнительная:

1. Руководство к лабораторным занятиям по фармацевтической химии : учеб. пособие/ под ред. А. П. Арзамасцева. - 3-е изд. перераб. идоп. ; Допущ. Департаментом мед. учережд. и кадровой политики М-ва здравоохранения РФ. - М. : Медицина, 2001. - 384 с.: ил. - (Учеб. лит. для студ. фарм. вузов и фак.).
2. Руководство к лабораторным занятиям по фармацевтической химии: учебное пособие / под ред. А. П. Арзамасцева. - М., 2004.-208с.
3. Практикум по физико-химическим методам анализа, под ред. О.М. Петрухина.-М., 1986.-316
4. Пилипенко А.Т., Пятницкий И.В. Аналитическая химия.-М., 1990-129с.
5. Физико-химические методы анализа под ред. Алесковского.-М., 1988-412с.
6. Юинг Г. Инструментальные методы химического анализа, пер. с англ..-М., 1989-415с.

5. Контрольные вопросы (обратная связь)

1. Основным преимуществом УФ-детектора является …

А. селективность

B. возможность определения большого числа
C. органических соединений
D. низкий предел обнаружения
E. стабильность нулевой линии

2. Преимуществом ВЭЖХ по сравнению с методом газожидкостной хроматографии является …
a) низкий предел обнаружения
b) возможность определения нелетучих и труднокипящих соединений
c) селективность определения
d) надежность прибора в эксплуатации
e) селективность распределения

3. Механизм разделения веществ в методе газожидкостной хроматографии заключается в …
a) адсорбции на поверхности неподвижной фазы
b) распределении между двумя несмешивающимися фазами
c) обратимом обмене ионами между определяемым веществом, неподвижной и подвижной фазами
d) химическом взаимодействии определяемого вещества с подвижной фазой
e) физическом взаимодействии определяемого вещества с подвижной фазой

4. Блок-схемой газожидкостного хроматографа является …
a) сосуд для подвижной фазы, насос, колонка, детектор
b) баллон с газом-носителем, инжектор, колонка, детектор, самописец
c) баллон с газом-носителем, термостат, испаритель, инжектор, колонка, детектор, самописец
d) сосуд для неподвижной фазы, термостат, инжектор, насос, колонка
e) сосуд для неподвижной фазы, термостат

5. Параметром, характеризующим хроматографическую колонку является …
a) длина
b) материал колонки
c) химический состав твердого носителя
d) природа неподвижной фазы
e) ширина

6. Детектор предназначен для …
a) равномерного перемещения анализируемой пробы в колонке
b) регистрации компонентов анализируемой смеси
c) введения пробы в хроматограф
d) полного разделения компонентов анализируемой пробы
e) равномерного перемещения анализируемой пробы в инжекторе

7. Основой качественного анализа в газовой хроматографии служит величина …
a) время удерживания
b) высота пика

c) площадь пика
d) ширина пика
e) минимум пика

8. Площадь хроматографического пика характеризует …
a) качественный состав пробы
b) количественное содержание отдельных компонентов в пробе
c) содержание жидкой фазы в твердом носителе;
d) полноту разделения
e) количественный состав пробы

9. Газом-носителем в газовой хроматографии является…
a) газ, проходящий через ячейку катарометра одновременно с анализируемым газом
b) анализируемая газовая смесь
c) газ, используемый для перемещения анализируемой смеси вдоль колонки и ее разделения
d) воздух
e) азот

10. В качестве газа-носителя в ГХ применяют …
A. гелий
B. воздух
C. азот
D. аргон
E. пропан

Лекция №8,9

1. Тема 8,9: Принципы плосткостной и колоночной хроматографии. Область применения. Достоинства и недостатки.

2. Цель: формирование у обучающихся знаний о газовой, жидкостной хроматографии, возможностях применения их для решения практических задач, связанных с анализом лекарственных препаратов.

3. Тезисы лекции

План лекции:

1. Газовая (газо-жидкостная и газо-адсорбционная) хроматография. Сущность метода. Понятие о теории метода. Параметры удерживания. Влияние температуры на разделение. Практика метода, особенности проведения хроматографирования. Методы количественной обработки хроматограмм (абсолютной калибровки, внутренней нормализации, внутреннего стандарта).
2. Жидкостная хроматография: высокоэффективная жидкостная хроматография. Сущность метода. Применение высокоэффективной жидкостной хроматографии в фармации.
3. Применение хроматографических методов в качественном и количественном анализе.

Газовая и высокоэффективная жидкостная хроматография - современные физико-химические методы разделения, определения и исследования состава сложных многокомпонентных смесей веществ.

Хроматография как эффективный метод анализа возникла в начале XX века и была открыта российским ученым М.С.Цветом в 1903 г.

Хроматография- это наука о методах разделения, а также качественного и количественного определения компонентов жидких и газообразных смесей, основанных на их различной сорбции (адсорбции) в динамических условиях.

Динамические условия в простейшем случае создаются при движении анализируемой смеси компонентов (подвижная фаза) через слой сорбента (неподвижная фаза). Неподвижной фазой (НФ) в хроматографии могут быть твердые и жидкие сорбенты. Подвижной фазой (ПФ) - газ или жидкость, проходящие через хроматографическую колонку.

В газовой хроматографии ПФ является газ, а в жидкостной - жидкость. Неподвижной фазой могут быть твердые и жидкие сорбенты. Газовая (ГХ) и высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ) являются колоночными видами хроматографии, где реализуется фронтальный способ хроматографирования.

ВЭЖХ - это вариант жидкостной хроматографии.обеспечивающий быстрый и высокочувствительный анализ компонентов смеси с высокой эффективностью разделения. Последнее достигается путем использования колонок малого диаметра (2-6 мм) с частицами сорбента малого зернения (менее 50 мкм). Необходимым условием ВЭЖХ является применение высокого давление на входе в колонку, порядка 1-40Мпа.

В хроматографии разделение достигается из-за различий в распределении компонентов образца между подвижной и неподвижной фазами. Вследствие специфических различий в сорбции или растворимости при движении через слой неподвижной фазы компоненты группируются в зоны, отделенные друг от друга подвижной фазой. Из-за диффузионных процессов в подвижной и неподвижной фазах границы зон размываются, так что максимальная концентрация компонента оказывается сосредоточенной в центра зоны. Если на выходе из колонки регистрировать изменение во времени какого-либо свойства потока подвижной фазы, то выходная кривая - хроматограмма - запишется в виде пиков (рис.1).

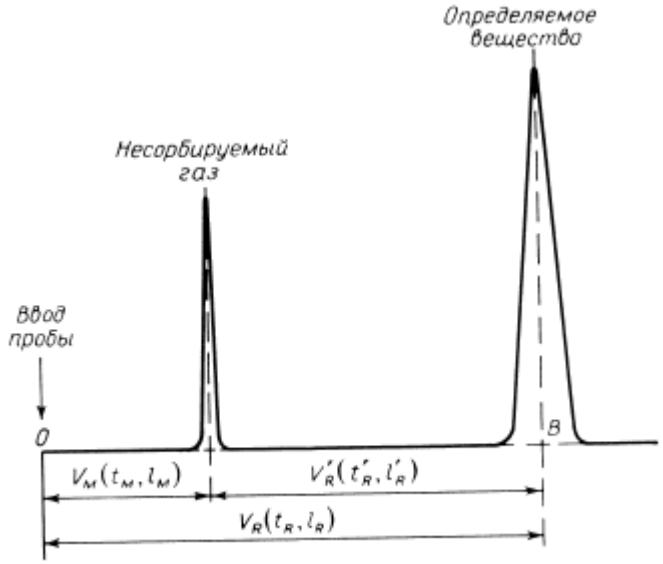


Рис.1.Общий вид хроматограммы

Экспериментально измеряемыми являются следующие параметры:

Полное время удерживания (или время удерживания) t_R-время от момента ввода пробы в хроматографическую колонку до момента выхода из нее максимальной концентрации анализируемого вещества.

Полный объем удерживания V_R- обьем подвижной фазы, прошедший через хроматографическую колонку от момента ввода пробы до момента выхода максимальной концентрации анализируемого вещества.

$$V_R = t_R U_c$$

U_c– объемная скорость подвижной фазы

Величине V_R соответствует отрезок ОВ на рис. I, если по оси абсцисс отложен объем подвижной фазы; если на оси абсцисс отложено время, то отрезок ОВ отвечает полному времени удерживания. Отрезок ОВ - полное расстояние удерживания l_g

V_m- объем подвижной фазы, необходимой для элюирования неудерживаемого вещества (пли мертвый удерживаемый объем). Исправленный объем удерживания (или приведенный объем удерживания) V'_R

$V'_R = V_R - V_m$

t_m-время пребывания в хроматографической системе неудерживаемого вещества (мертвое время)

Исправленное время удерживания(или приведенное время) t'_R

$$t'_R = t_R - t_m$$

На основании данных, полученных из хроматограммы, рассчитывают параметры, характеризующие процесс удерживания вещества в колонке. Фактор удерживания (или коэффициент емкости, представляет собой отношение количеств компонента i в неподвижной $m_{i,s.}$ и подвижной ($m_{i,m.}$) фазах, который связан с характеристиками удерживания

$$K_1 = t_R / t_m ,$$

Отсюда

$$t_{Ri} = (1 + k_i) t_0$$

Это основное уравнение, характеризующее удерживание в хроматографии. Как видно из уравнения (1), фактор удерживания можно определить из данных хроматограммы.

В практике газовой и жидкостной хроматографии удерживание двух соединений (1) и (2), последовательно регистрируемых на хроматограмме характеризуют фактором разделения (α):

$$\alpha = \frac{V'_{R(2)}}{V'_{R(1)}} = \frac{t'_{R(2)}}{t'_{R(1)}} = \frac{l'_{R(2)}}{l'_{R(1)}} = \frac{k_{(2)}}{k_{(1)}}.$$

Фактор разделения α иногда называют селективностью. Численное значение α всегда больше единицы. Однако α не описывает действительного разделения двух хроматографичесих пиков. Существуют два параметра, которые определяют, полностью ли разрешены (разделены) два
хромаю графических пика, - этОрасстояние между пиками и их ширина. Расстояние между пиками можно выразить как разность времен удерживания (Δt_R).а ширину пика у его основания W определяют как расстояние между касательными к направляющим пиков (рис. I), Разрешение (R_S) двух пиков определяется как

$$R_S = \frac{2\,(t'_{R(2)} - t'_{R(n)})}{(W_1 + W_2)} = \frac{\Delta t'_R}{(W_{0.5(1)} + W_{0.5(2)})}$$

$W_{0.5}$ - ширина пика на половине высоты;
R_S-безразмерная величина;
Δt_R - и W должны быть выражены в одних и тех же единицах.

Разрешение равно единице, если расстояние между двумя пиками равно средней ширине пика. При $R_S \geq 1$ пики должны быть разрешены. Однако полное разрешение может быть и не достигнуто, если велика ширина пика у основания, т.е. велики размывающие эффекты. Степень размывания пика определяет эффективность колонки.

Эффективность в хроматографии - это способность системы «предотвращать» (ограничивать) размывание зон разделяемых веществ. Эффективность выражается числом теоретических тарелок N или высотой эквивалентной теоретической тарелке (ВЭТТ). Теоретическая тарелка (Т.Т.) -это участок слоя сорбента, на котором распределение вещества между двумя фазами завершается установлением равновесия. Число теоретических тарелок можно рассчитать по формуле:

$$N = 5{,}54\left(\frac{t_R}{W_{0.5}}\right)^2 \text{ или } N \approx 16\left(\frac{t_R}{W}\right)^2,$$

где t_R - полное время удерживания или эквивалентное этой величине полное расстояние удерживания вещества - отрезок временной оси хроматограммы соответствующий времени удерживания (l_R)

W и $W_{0.5}$ - ширина пика у основания и на половине его высоты соответственно.
ВЭТТ -это высота слоя сорбента (колонки), необходимая для установления равновесия:

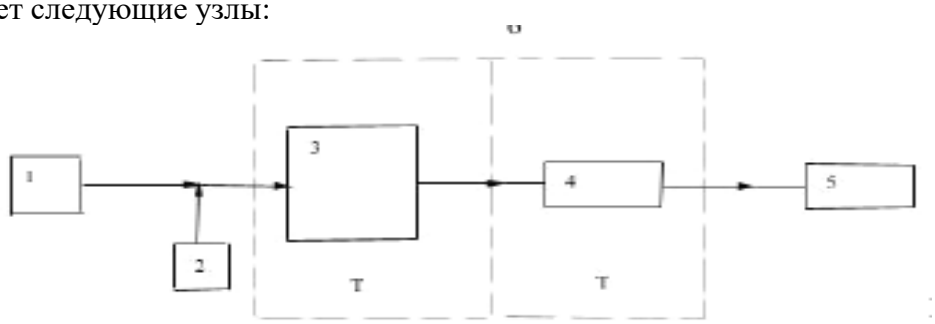
$$H = L/ N,$$

где L - длина слоя сорбента.

Чем больше N и меньше H, тем выше эффективность колонки.

ВЭТТ зависит от скорости потока подвижной фазы (U). Эту зависимость можно представить в виде кривой в координатах H-U, что позволяет определить минимальную ВЭТТ для данной хроматографической системы при некотором оптимальном значении скорости потока.

Для всех видов колоночной хроматографии блок схема хроматографа (рис. 2.) включает следующие узлы:



1. Система подачи газа-носителя 2. Дозатор-система ввода пробы. 3. Хроматографическая колонка. 4. Детектор 5. Регистратор. В газовой хроматографии система подачи подвижной фазы служит баллон с газом, редуктор и устройство для контроля потока; в жидкостной хроматографии - насос высокого давления.

В ВЭЖХ порядка 70% всех аналитических разделении проводят методом *обращенно-фазной хроматографии* (ОФХ). Работа в режиме ОФХ характеризуется использованием неполярного сорбента и полярного элюента. Сорбентами являются силикагели с привитыми алкилксилильными группами различной длины (от C_2 до C_{22}) **с** прямой алкильной группой или с фенильными и дифенильными группами. Подвижные фазы (ацетонитрил, вода, спирты и их смеси), используемые в ОФХ, позволяют проводить детектирование в широком УФ-диапазоне, легко растворяют практически все важнейшие соединения, входящие в состав биологических объектов, лекарственных веществ и т.д.

Широкое применение находит ОФ ВЭЖХ при определении чистоты лекарственных препаратов

Иллюстративный материал:

- таблицы;
- презентация Microsoft Power Point.

4.Литература:

основная:

на русском языке

1. Анализ лекарственных препаратов, производных ароматических соединений: Ордабаева С.К.-Шымкент: Типография «Әлем».- 2012.-250 с.
2. Государственная фармакопея Республики Казахстан.-Алматы: Издательский дом «Жибек жолы».-2008.-Том 1.-592 с.

3. Государственная фармакопея Республики Казахстан.- Алматы: Издательский дом «Жибек жолы».-2009.-Том 2.-804 с.
4. Государственная фармакопея Республики Казахстан.-Алматы: Издательский дом «Жибек жолы».-2014.-Том 3.-864 с.
5. 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. – 656с.

6. на казахском языке

7. Дәріс кешені- Фармацевтикалық талдаудың әдістері мен құралдары пәні бойынша: дәріс кешені / фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы. - Шымкент : ОҚМФА, 2016. - 92 бет
8. Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы.-Алматы: «Жібек жолы» баспа үйі.-2008.-1 Т.-592 б.
9. Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы.-Алматы: «Жібек жолы» баспа үйі.-2008.-2 Т.-792 б.
10. Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы.-Алматы: «Жібек жолы» баспа үйі.-2014.-3 Т.-864 б.

электронные ресурсы:

1. Арзамасцев, А. П. Фармацевтическая химия [Электронный ресурс]: учеб. пособие / А. П. Арзамасцев. - Электрон. текстовые дан. (86,7 Мб). - М.: Изд. группа "ГЭОТАР-Медиа", 2011. - 640 с. эл. опт. диск (CD-ROM).
2. Харитонов, Ю. Я. Аналитическая химия. Аналитика - 2. Количественный анализ. Физико-химические (инструментальные) методы анализа [Электронный ресурс]: учебник / Ю. Я. Харитонов. - Электрон. текстовые дан. (43,1Мб). - М.: ГЭОТАР - Медиа, 2017
3. Харитонов, Ю. Я. Аналитическая химия. Аналитика - 1. Общие теоретические основы. Качественный анализ [Электронный ресурс]: учебник / Ю. Я. Харитонов. - Электрон. текстовые дан. (44,3Мб). - М.: ГЭОТАР - Медиа, 2017. -
4. Харитонов, Ю. Я. Аналитическая химия. Качественный анализ. Титриметрия [Электронный ресурс]: учебник / Ю. Я. Харитонов. - Электрон. текстовые дан. (39,9Мб). - М. : ГЭОТАР - Медиа, 2017.
5. Фармациядағы физикалық-химиялық әдістер. Мамандық: 5В110300-"Фармация" [Электронный ресурс] = Физико-хиические методы исследования. Специальность: 5В110300-"Фармация" = Physical and chemical im pharmacy, on the absorption of electromagnetig Radiation : әдістемелік ұсыныс / С. К. Ордабаева [ж. б.] ; ОҚМФА; Фармацевтикалық және токсикологиялық химия каф. - Электрон. текстовые дан. (8,72 Мб). - Шымкент : Б. ж., 2013. - эл. опт. диск

дополнительная:

1. Руководство к лабораторным занятиям по фармацевтической химии : учеб. пособие/ под ред. А. П. Арзамасцева. - 3-е изд. перераб. идоп. ; Допущ. Департаментом мед. учережд. и кадровой политики М-ва здравоохранения РФ. - М. : Медицина, 2001. - 384 с.: ил. - (Учеб. лит. для студ. фарм. вузов и фак.).
2. Руководство к лабораторным занятиям по фармацевтической химии: учебное пособие / под ред. А. П. Арзамасцева. - М., 2004.-208с.

3. Практикум по физико-химическим методам анализа, под ред. О.М. Петрухина.-М., 1986.-316
4. Пилипенко А.Т., Пятницкий И.В. Аналитическая химия.-М., 1990-129с.
5. Физико-химические методы анализа под ред. Алесковского.-М., 1988-412с.
6. Юинг Г. Инструментальные методы химического анализа, пер. с англ..-М., 1989-415с.

5.Контрольные вопросы (обратная связь):

1. Метод ВЭЖХ основан на …

A. различной адсорбции компонентов смеси на твёрдом сорбенте;
B. различном распределении компонентов между двумя жидкими фазами при прохождении одной из них через колонку под давлением;
C. различной адсорбции компонентов смеси на жидком сорбенте
D. различном распределении компонентов смеси между потоком газа-носителя и твёрдым сорбентом, находящимся в колонке.
E. одинаковой адсорбции компонентов смеси на твёрдом сорбенте

2. В блок-схему хроматографа в методе ВЭЖХ входят …

A. сосуд для подвижной фазы, насос, фильтр, термостат, инжектор, колонка, детектор, самописец;
B. баллон с газом-носителем, испаритель, термостат, инжектор, колонка, детектор, самописец;
C. сосуд для неподвижной фазы, термостат, устройство для ввода пробы, колонка, детектор, самописец;
D. баллон с газом-носителем, инжектор, испаритель, насос, колонка, детектор, самописец;
E. сосуд с газом-носителем, инжектор, испаритель, насос, колонка, детектор, самописец;

3. Дозировку пробы осуществляют …

A. шприцем
B. автоматическим дозатором
C. микропипеткой
D. введением пробы в виде таблетки
E. введением пробы в виде порошка

4. Сорбентом, применяемым в ВЭЖХ является …

A. активированный уголь
B. силасорб
C. полисорб
D. сепарон
E. торф

5. Материалом, из которого изготавливают колонки для ВЭЖХ является …

A. стекло
B. нержавеющая сталь
C. алюминий

D. тефлон
E. кварц

6. Принцип, на котором основана работа рефрактометрического детектора - …
A. излучение света
B. люминесценция определяемых веществ
C. поглощение света
D. преломление света
E. рассеивание

7. На эффективность разделения компонентов жидкостного хроматографа оказывает наибольшее влияние блок - …
A. дозатор;
B. насос;
C. детектор;
D. колонка.
E. тефлон

8. Идентификацию веществ при ГЖХ, ВЭЖХ проводят …
A. по температуре кипения и диэлектрической проницаемости
B. по площади хроматографического пика
C. по времени удерживания, исследованию зон в колонке методами спектрального или химического анализа
D. подключением спектрального анализатора к колонке
E. концентрации раствора

9. Количественный анализ включает…
A. ввод пробы, расчет времени удерживания
B. разделение, расчет состава смеси
C. градуировку прибора, разделение, измерение площади пиков
D. ввод пробы, разделение, расчет индекса удерживания
E. разделение состава смеси

10. В количественном анализе наиболее часто применяется параметр хроматографического пика - …
A. высота пика
B. ширина пика на уровне нулевой линии
C. ширина пика на уровне полувысоты
D. площадь пика
E. площадь пятна

Лекция №10

1. Тема 10 Фармакопейные методы испытания лекарственных форм по показателям «растворение», «распадаемость» и «истираемость» и др.

2. Цель: формирование у обучающихся знаний о фармакопейных методах испытания лекарственных форм по показателям «растворение», «распадаемость» и «истираемость», возможностях применения их для решения практических задач, связанных с анализом лекарственных препаратов.

3. Тезисы лекции

План лекции:

1. Фармакопейные методы испытания лекарственных форм. Классификация.
2. Показатель «растворение».
3. Показатель «распадаемость».
4. Показатель «истираемость».

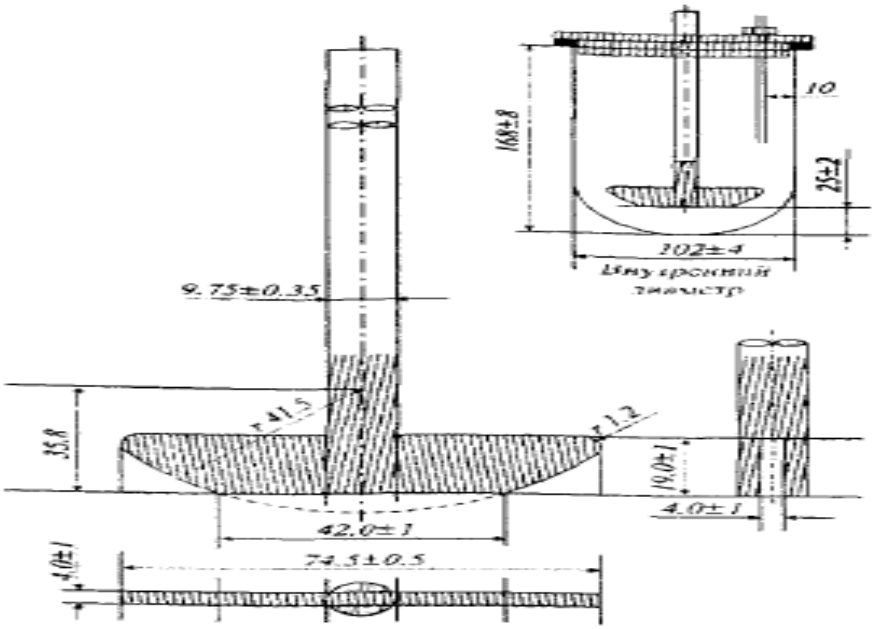
Тест «растворение» для твердых дозированных форм используют для определения скорости растворения активных ингредиентов.

Для теста можно использовать прибор с лопастью-мешалкой, корзинкой или, в специальных случаях, с проточной кюветой, при отсутствии других указаний в частной статье.

Приготовление препарата для теста «растворения». Помещают одну единицу испытуемого препарата в прибор. Для прибора с лопастью: перед началом вращения лопасти помещают препарат на дно сосуда; твердые дозированные формы, которые при этом могут всплывать, помещают на дно сосуда горизонтально с помощью подходящего устройства.

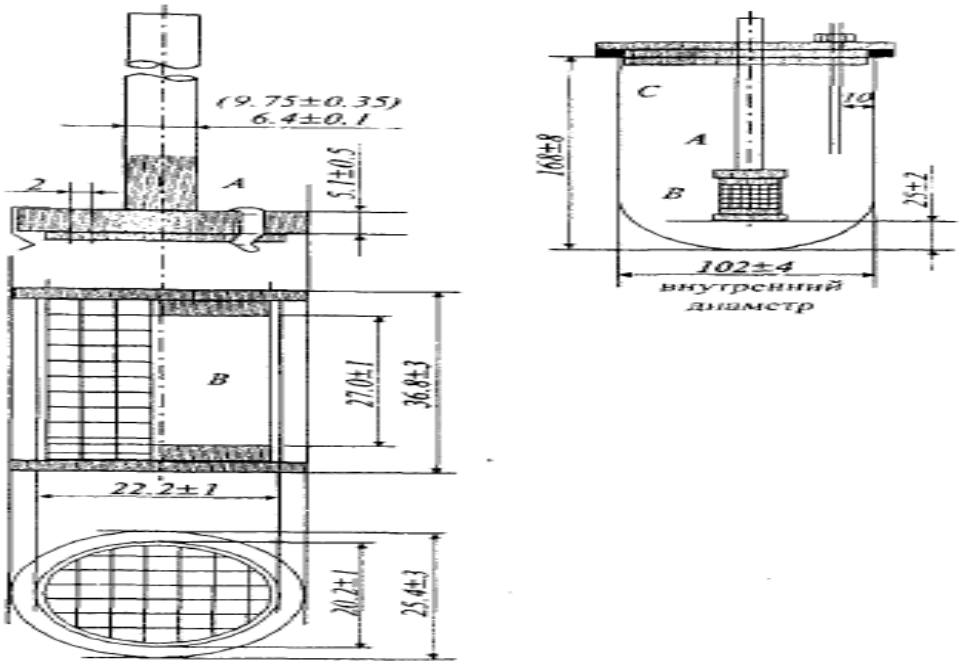
Для прибора с корзинкой: препарат помещают в сухую корзинку, которую опускают в соотвествующее положение перед началом вращения.

Проведение теста «растворения». Включают прибор согласно инструкции. Задают условия растворения – pH среды растворения, температуру $(37,0\pm0,5)^0$C, скорость вращения (обычно составляет 50 об/мин для лопасти и 100 об/мин – для корзинки), время, метод и объем отбираемого испытуемого раствора (не менее 500 мл) или условия для непрерывного контроля, метод анализа, количество или количество требуемых активных ингредиентов, которые должны раствориться за указанное время.



При использовании прибора с лопастью или корзинкой отбор указанного объема или объемов проб проводят в указанное время или через указанные интервалы, илим непрерывно из области посередине между поверхностью среды растворения и верхней частью корзинки или лопасти на расстоянии не ближе 10 мм от стенки сосуда.

Тест «растворение» для твердых дозированных форм: Прибор с корзинкой



В тех случаях, когда регламентируется степень растворения только за один промежуток времени, тест может быть проведен и за более короткое время. Если же

регламентируется степень растворения за два или более промежутка времени, отбор проб должен производиться без прекращения работы прибора в строго оговоренное время с точностью (±2%).

Проводят параллельно испытание для шести единиц испытуемого препарата. При отсутствии других указаний в частной статье, для каждой единицы испытуемого препарата за 45 мин в раствор должно перейти не менее 75% и не более 115% действующего вещества от его содержания, указанного в разделе «Состав».

В каждую из шести трубок помещают одну таблетку или капсулу и, если указано, помещают диск; подвешивают корзинку в сосуд с жидкостью, указанной в общих и частных статьях.

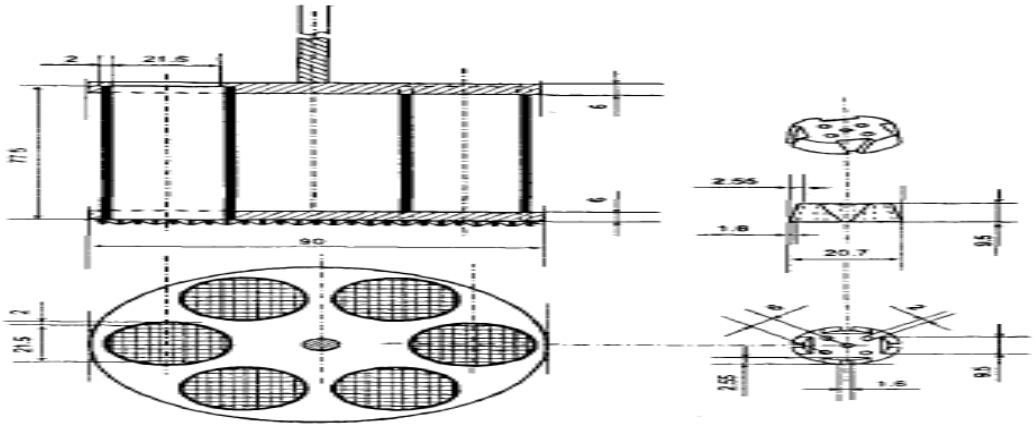
Испытание на распадаемость позволяет определить, распадаются ли таблетки или капсулы в пределах установленного времени, когда они помещены в жидкую среду в экспериментальных условиях, указанных ниже.

Образцы считают распавшимися, когда на сетке:

a) нет остатка;
b) есть остаток, состоящий из мягкой массы, не имеющей ощутимо твердого несмачиваемого ядра;
c) есть только фрагменты покрытия (таблетки), или только фрагменты оболочки на сетке, или, если были использованы диски, фрагменты оболочки, прилипшие к нижней поверхности диска (капсулы).

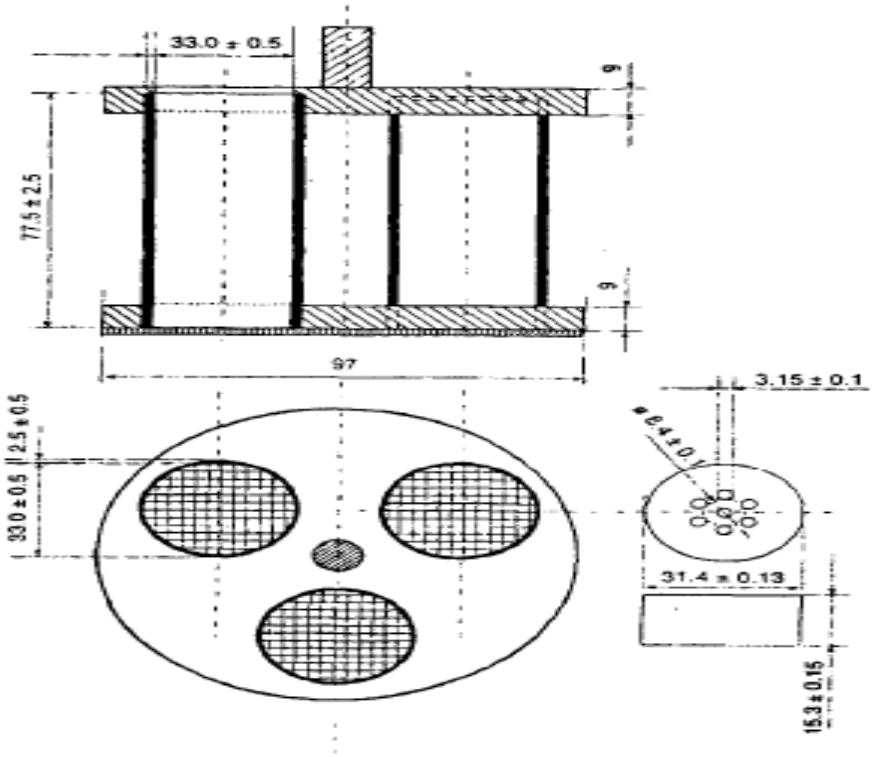
Включают прибор по истечении указанного времени корзинку вынимают и исследуют состояние таблеток или капсул. Препарат выдерживает испытание, если же таблетки или капсулы распались.

При массе одной таблетки менее 0,65 г для испытания берут 20 таблеток; при массе одной таблетки более 0,65г - 10 таблеток. Таблетки помещают на сито номер 1000 и тщательно удаляют пыль посредством сжатого воздуха или мягкой кисточки. Талетки взвешивают (точная навеска) и помещают в барабан. После 100 оборотов барабана таблетки извлекают и снова тщательно удаляют пыль. Если ни на одной из таблеток нет сколов или трещин, таблетки взвешивают с точностью до миллиграмма.



Распадаемость таблеток и капсул

Конструкция корзинки может изменяться.



Обычно испытание проводят один раз. Если полученные результаты вызывают сомнение или потеря в массе превышает 1 %, испытание повторяют еще дважды и вычисляют среднее из трех измерений. При отсутствии других указаний в частной статье, потеря в массе должна быть не более 1 % от суммарной массы испытуемых таблеток.

При испытании таблеток с диаметром 13 мм и более для получения воспроизводимых результатов может возникнуть необходимость отрегулировать барабан таким образом, чтобы лежащие рядом таблетки не упирались друг в друга и имели возможность падать свободно. Обычно достаточно установить ось под углом 10^0 к основанию.

Испытание позволяет определить истираемость таблеток без оболочки при определенных условиях, т.е. повреждения поверхности таблеток под воздействием механического удара или истирания.

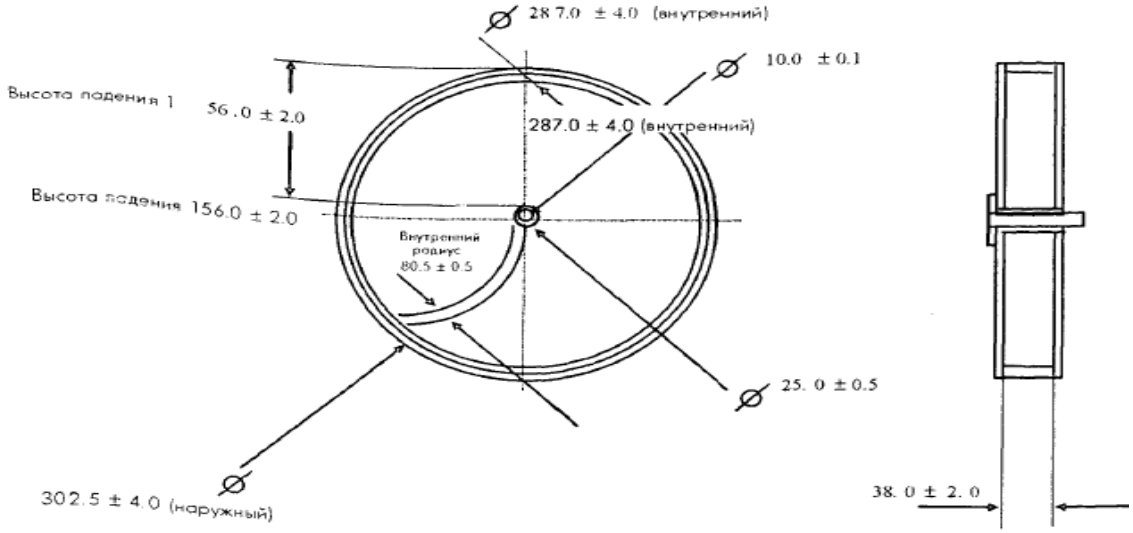


Рисунок 2.9.7.-1. *Прибор для определения истираемости таблеток*

Размеры указаны в миллиметрах

Истираемость выражают потерей в массе, вычисленной в процентах от исходной массы испытуемых таблеток.

Необходимо указать число таблеток, взятых для испытания.

Иллюстративный материал:

- таблицы;
- презентация Microsoft Power Point.

4. Литература:

основная:

на русском языке

1. Анализ лекарственных препаратов, производных ароматических соединений: Ордабаева С.К.-Шымкент: Типография «Әлем».- 2012.-250 с.
2. Государственная фармакопея Республики Казахстан.-Алматы: Издательский дом «Жибек жолы».-2008.-Том 1.-592 с.
3. Государственная фармакопея Республики Казахстан.- Алматы: Издательский дом «Жибек жолы».-2009.-Том 2.-804 с.
4. Государственная фармакопея Республики Казахстан.-Алматы: Издательский дом «Жибек жолы».-2014.-Том 3.-864 с.
5. 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. – 656с.

на казахском языке

1. Дәріс кешені- Фармацевтикалық талдаудың әдістері мен құралдары пәні бойынша: дәріс кешені / фармацевтикалық және токсикологиялық химия кафедрасы. - Шымкент : ОҚМФА, 2016. - 92 бет

2. Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы.-Алматы: «Жібек жолы» баспа үйі.-2008.-1 Т.-592 б.
3. Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы.-Алматы: «Жібек жолы» баспа үйі.-2008.-2 Т.-792 б.
4. Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы.-Алматы: «Жібек жолы» баспа үйі.-2014.-3 Т.-864 б.

электронные ресурсы:

1. Арзамасцев, А. П. Фармацевтическая химия [Электронный ресурс]: учеб. пособие / А. П. Арзамасцев. - Электрон. текстовые дан. (86,7 Мб). - М.: Изд. группа "ГЭОТАР-Медиа", 2011. - 640 с. эл. опт. диск (CD-ROM).
2. Харитонов, Ю. Я. Аналитическая химия. Аналитика - 2. Количественный анализ. Физико-химические (инструментальные) методы анализа [Электронный ресурс]: учебник / Ю. Я. Харитонов. - Электрон. текстовые дан. (43,1Мб). - М.: ГЭОТАР - Медиа, 2017
3. Харитонов, Ю. Я. Аналитическая химия. Аналитика - 1. Общие теоретические основы. Качественный анализ [Электронный ресурс]: учебник / Ю. Я. Харитонов. - Электрон. текстовые дан. (44,3Мб). - М.: ГЭОТАР - Медиа, 2017. -
4. Харитонов, Ю. Я. Аналитическая химия. Качественный анализ. Титриметрия [Электронный ресурс]: учебник / Ю. Я. Харитонов. - Электрон. текстовые дан. (39,9Мб). - М. : ГЭОТАР - Медиа, 2017.
5. Фармациядағы физикалық-химиялық әдістер. Мамандық: 5В110300-"Фармация" [Электронный ресурс] = Физико-хиические методы исследования. Специальность: 5В110300-"Фармация" = Physical and chemical im pharmacy, on the absorption of electromagnetig Radiation : әдістемелік ұсыныс / С. К. Ордабаева [ж. б.] ; ОҚМФА; Фармацевтикалық және токсикологиялық химия каф. - Электрон. текстовые дан. (8,72 Мб). - Шымкент : Б. ж., 2013. - эл. опт. диск

дополнительная:

1. Руководство к лабораторным занятиям по фармацевтической химии : учеб. пособие/ под ред. А. П. Арзамасцева. - 3-е изд. перераб. идоп. ; Допущ. Департаментом мед. учережд. и кадровой политики М-ва здравоохранения РФ. - М. : Медицина, 2001. - 384 с.: ил. - (Учеб. лит. для студ. фарм. вузов и фак.).
2. Руководство к лабораторным занятиям по фармацевтической химии: учебное пособие / под ред. А. П. Арзамасцева. - М., 2004.-208с.
3. Практикум по физико-химическим методам анализа, под ред. О.М. Петрухина.-М., 1986.-316
4. Пилипенко А.Т., Пятницкий И.В. Аналитическая химия.-М., 1990-129с.
5. Физико-химические методы анализа под ред. Алесковского.-М., 1988-412с.
6. Юинг Г. Инструментальные методы химического анализа, пер. с англ..-М., 1989-415с.

5.Контрольные вопросы:

1. Общие требования, предъявляемые к таблеткам по ГФ РК.
2. Нормативные материалы по контролю качества лекарственных форм промышленного производства.
3. Требования предъявляемые к таблетированным лекарственным формам, спецификации качества таблеток.

4. Общие требования, предъявляемые к качеству драже. Спецификации качества драже.
5. Общие требования, предъявляемые к качеству капсул. Спецификации качества драже.
6. Особенности анализа таблетированных лекарственных форм.
7. Определение теста «растворение», согласно требованиям ГФ РК?
8. Определение теста «распадаемость», согласно требованиям ГФ РК?
9. Определение теста «истираемость», согласно требованиям ГФ РК?