

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ХИМИИ

Р. И. Лукашов, Е. А. Курпик, А. В. Лишай

СТАНДАРТИЗАЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Практикум
для студентов фармацевтического факультета



Минск БГМУ 2022

УДК 615.014:004.057.2(076.5)(075.8)
ББК 52.82я73
Л84

Рекомендовано Научно-методическим советом университета в качестве практикума
29.06.2022 г., протокол № 6

Рецензенты: канд. фарм. наук, зам. гл. технолога РУП «Белмедпрепараты»
Л. В. Дьячкова; каф. организации и экономики фармации Витебского государственного ор-
дена Дружбы народов медицинского университета

Лукашов, Р. И.

Л64 Стандартизация лекарственных средств : практикум для студентов фармацевтического
факультета / Р. И. Лукашов, Е. А. Курпик, А. В. Лишай. – Минск : БГМУ, 2022. – 132 с.

ISBN 978-985-21-1101-0.

Включены методические рекомендации к лабораторным занятиям по стандартизации лекар-
ственных средств. Содержатся контрольные вопросы по темам занятий, алгоритмы выполнения
лабораторных работ, примеры решения и перечни задач, задания для самостоятельной работы
студента, перечни литературы к каждому занятию.

Предназначен для студентов фармацевтического факультета.

Учебное издание

Лукашов Роман Игоревич
Курпик Екатерина Александровна
Лишай Анастасия Викторовна

СТАНДАРТИЗАЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Практикум для студентов фармацевтического факультета

Ответственный за выпуск Р. И. Лукашов
Компьютерный набор Е. В. Петровская
Компьютерная вёрстка А. В. Янушкевич

Подписано в печать 20.07.22. Формат 60×84/8. Бумага «Allround».

Ризография. Гарнитура «Times».

Усл. печ. л. 15,34. Уч.-изд. л. 4,7. Тираж 90 экз. Заказ 336.

Издатель и полиграфическое исполнение: учреждение образования
«Белорусский государственный медицинский университет».

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/187 от 18.02.2014.

Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.

УДК 615.014:004.057.2(076.5)(075.8)

ББК 52.82я73

ISBN 978-985-21-1101-0

© Лукашов Р. И., Курпик Е. А., Лишай А. В., 2022
© УО «Белорусский государственный
медицинский университет», 2022

УЧЕБНО-УЧЕТНАЯ КАРТА

Студента _____ группы _____
(ФИО)

№ п/п	Тема лабораторного занятия	Оценка	Подпись преподавателя
1	Стандартизация как основа формирования систем обеспечения и контроля качества		
2	Обеспечение и контроль качества лекарственных средств на фармацевтическом производстве в соответствии с требованиями Надлежащей производственной практики		
3	Обеспечение и контроль качества лекарственных средств при оптовой реализации в соответствии с требованиями Надлежащей дистрибьюторской практики		
4	Обеспечение и контроль качества лекарственных средств при розничной реализации в соответствии с требованиями Надлежащей аптечной практики		
5	Система государственных учреждений, обеспечивающих контроль качества лекарственных средств в Республике Беларусь		
6	Контроль качества лекарственных средств в аккредитованных испытательных лабораториях		
7	Контроль качества лекарственных средств промышленного производства		
8	Внутриаптечный контроль качества лекарственных средств		
9	Фармацевтическое инспектирование		
10	Статистическая обработка результатов химического эксперимента		
11	Разработка и валидация аналитических методик		
12	Итоговое занятие		
13	Методология разработки оригинальных и воспроизведенных лекарственных препаратов		
14	Модели оценки безопасности и эффективности лекарственных средств на этапе доклинических (неклинических) исследований		
15	Современные подходы к проведению клинических испытаний (исследований) и оценке эквивалентности лекарственных препаратов		
16	Разработка фармакопейных статей и нормативных документов по качеству		
17	Порядок регистрации лекарственных средств в Республике Беларусь		
18	Формирование регистрационного досье на лекарственное средство в формате общего технического документа (CTD)		
19	Зачет		

ПРЕДИСЛОВИЕ

Практикум является примером инновационного подхода к организации лабораторного занятия по стандартизации лекарственных средств, так как оптимизирует работу под контролем преподавателя и увеличивает продуктивность изучения насыщенного объема материала по вопросам обеспечения, контроля и управления качеством лекарственных средств на всех этапах их обращения согласно требованиям нормативных правовых актов, в том числе надлежащих практик.

Цель практикума: облегчить и ускорить усвоение студентами материала по стандартизации и контролю качества лекарственных средств.

В практикуме указаны темы лабораторных занятий, а также требования, предъявляемые кафедрой, и техника безопасности.

В практикуме приводятся: цель занятия, требования к исходному уровню знаний, контрольные вопросы по темам занятий, алгоритм выполнения лабораторной работы, задания для самостоятельной работы студентов, перечни литературы к каждому занятию, а также примеры решения задач и их перечни. Используя практикум, студенты сократят время оформления протоколов, что даст возможность уделить больше внимания изучению теоретического материала, а также позволит сохранить записи, касающиеся основных моментов изучаемого материала.

В конце занятия преподаватель подписывает практикум и проводит выходной контроль знаний студентов, на основании чего выставляется отметка за занятие.

АЛГОРИТМ ПРОВЕДЕНИЯ ЗАНЯТИЯ (общее время занятия — 3 ч)

В начале занятия разбирают вопросы, вызвавшие затруднение у студентов при самоподготовке по теме занятия. Далее следует устное обсуждение со студентами контрольных вопросов по теме занятия. После перерыва со студентами разбирают ход выполнения лабораторной работы, и затем они приступают к ее выполнению под руководством преподавателя. После подведения итогов лабораторной работы следует тестовый контроль знаний. При необходимости студентам предлагается письменное задание (в том числе дать письменное определение основных терминов). Подводя итоги занятия, проводится разбор вопросов, которые вызвали затруднения у студентов при тестовом и письменном контроле. В конце занятия нужно проверить и подписать практикум и выставить отметки в журнал.

ТРЕБОВАНИЯ, ПРЕДЪЯВЛЯЕМЫЕ КАФЕДРОЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ХИМИИ К СТУДЕНТАМ

1. Соблюдать правила техники безопасности в аудиториях кафедры (инструктаж по технике безопасности проведен), выполнять правила внутреннего трудового распорядка УО «БГМУ».

2. На лабораторные занятия приходите без опозданий, согласно расписанию. Опоздавшие студенты к занятию не допускаются.

3. На лабораторных занятиях студенты должны иметь халаты, шапочки, бахилы, практикумы для оформления лабораторных работ и заданий для самостоятельной работы. Студенты без халатов и практикумов к занятию не допускаются. Студенты должны выполнять Морально-этический кодекс обучающегося в учреждении образования «Белорусский государственный медицинский университет», в том числе основные правила дресс-кода студента.

4. Пропущенные занятия должны быть отработаны в течение 2-х недель после пропуска (без оплаты).

5. Студенты, не отработавшие в течение 2-х недель пропущенные занятия, к последующим занятиям, итоговым занятиям и зачету без разрешения декана фармацевтического факультета не допускаются.

6. Во время работы в аудитории кафедры необходимо соблюдать дисциплину и порядок, за поддержание которых отвечает староста группы и назначенный им дежурный.

7. Запрещается приносить в аудитории кафедры верхнюю одежду, пищевые продукты, напитки, табачные изделия, а также употреблять пищу, пить напитки, курить.

8. По любым вопросам, возникшим по технике безопасности, следует обратиться к лаборанту или преподавателю.

9. Бережно и аккуратно относиться к имуществу кафедры (инвентарю, учебным пособиям, книгам, приборам и т.д.), запрещается без разрешения Администрации университета выносить предметы и различное оборудование из учебных аудиторий.

10. Соблюдать правила медицинской этики и деонтологии, общепринятые нормы этики и морали.

ТРЕБОВАНИЯ ПОЖАРНОЙ БЕЗОПАСНОСТИ

Каждый студент должен знать, где находятся средства пожаротушения, и уметь пользоваться ими.

В случае взрыва, пожара или других аварийных ситуаций необходимо отключить электрооборудование и электроаппаратуру от электросети и сообщить руководителю структурного подразделения.

Во время пожара нельзя открывать окна и двери, а также разбивать стекла. Покидая помещение, надо закрыть за собой все двери и окна, так как приток свежего воздуха способствует быстрому распространению огня.

В случае возникновения пожара вызвать добровольную пожарную дружину и принять меры по тушению пожара. При необходимости вызвать пожарную службу по телефону 101.

В целях ежедневной профилактики воздействия вредных веществ студенты, имеющие контакт с ними, **обязаны:**

1. По окончании работы и рабочего дня мыть руки с мылом.
2. Не посещать в спецодежде столовую, буфет, конференц-зал, библиотеку и т.п.
3. Спецодежду хранить отдельно от верхней одежды.

С требованиями кафедры ознакомлен(а) _____ 202__ г. _____ (подпись)

Занятия № 1

СТАНДАРТИЗАЦИЯ КАК ОСНОВА ФОРМИРОВАНИЯ СИСТЕМ ОБЕСПЕЧЕНИЯ И КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА

Цель занятия: ознакомить студентов с учебной дисциплиной «Стандартизация лекарственных средств», ее целью, задачами и ролью в сфере обращения лекарственных средств, основными стандартами в фармацевтической отрасли, принципами их изложения и применения;

сформировать у студентов представления о лекарственном средстве как товаре и его основных свойствах и характеристиках, о системах контроля, обеспечения и управления качеством лекарственных средств.

Требования к исходному уровню знаний: повторить основные положения законов «Об обращении лекарственных средств» и «О техническом нормировании и стандартизации».

Контрольные вопросы по теме занятия

1. Основные термины и их определение: лекарственное средство, лекарственный препарат, лекарственная форма, фармацевтическая субстанция, вспомогательное вещество, качество товара (работы, услуги), безопасность лекарственного препарата, эффективность лекарственного препарата, качество лекарственного средства (фармацевтическое качество), нормативный документ по качеству, некачественное лекарственное средство, качественное лекарственное средство, субстандартное лекарственное средство, фальсифицированное лекарственное средство, показатель качества лекарственного средства, аналитическая методика, методика испытания, доступность лекарственного средства, система управления качеством (система качества), система обеспечения качества, система контроля качества, нормативный документ по качеству.

2. Учебная дисциплина «Стандартизация лекарственных средств», ее цель и задачи, связь с другими учебными дисциплинами.

3. Объекты стандартизации. Лекарственное средство и процессы его обращения как объекты стандартизации. Принципы стандартизации лекарственных средств. Органы, осуществляющие государственное регулирование и управление в области технического нормирования и стандартизации.

4. Стандарт как технический нормативный правовой акт. Виды, основные элементы стандартов и требования, предъявляемые к ним. Варианты применения международных стандартов.

5. Ведущие мировые стандарты в фармацевтической отрасли. Стандарты Международной организации по стандартизации (ИСО) и Надлежащая производственная практика (НПП). Основные отличия стандартов ИСО (ISO) и НПП (GMP). Преимущества и недостатки стандартов ИСО. Стандарты ИСО, действующие в Республике Беларусь.

6. Групповые показатели качества лекарственных средств. Понятие о безопасности и эффективности лекарственных препаратов.

7. Система обеспечения качества лекарственных средств. Система контроля качества лекарственных средств. Взаимоотношения между системами управления, обеспечения и контроля качества лекарственных средств. Основные направления функционирования системы управления качеством лекарственных средств.

8. Система надлежащих практик. Виды надлежащих фармацевтических практик, действующих в Республике Беларусь и Евразийском экономическом союзе.

Алгоритм выполнения лабораторной работы

Цель: сформировать у студентов представление о структуре нормативных правовых актов (надлежащих фармацевтических практик), действующих в области стандартизации лекарственных средств;

сравнить структуру Надлежащей производственной практики Республики Беларусь и Правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза.

Основные сведения для выполнения лабораторной работы студентами представлены в стандартах Надлежащей производственной практики Республики Беларусь и Евразийского экономического союза.

Ход работы:

1. Используя тексты стандартов Надлежащей производственной практики Республики Беларусь и Евразийского экономического союза в форме таблицы отразить структуру обоих документов.

	НПП РБ	НПП ЕАЭС
Титульный лист		
Предисловие		
Введение		
Область применения		
Термины и определения		
Основное содержание*		
Библиографический список		

Приложения*		
-------------	--	--

* Приводится перечень разделов стандарта.

В графах таблицы (за исключением графы «Основное содержание» знаком «плюс» или «минус» указывается наличие или отсутствие структурного элемента в стандарте).

2. В заключении провести сравнительный анализ структуры обоих документов, отметив сходства и различия.

Заключение:

3. Подписать практикум у преподавателя.

ЗАДАНИЯ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ СТУДЕНТА

Задание № 1. Дайте определение следующим терминам

Лекарственное средство

Лекарственный препарат

Лекарственная форма

Фармацевтическая субстанция

Вспомогательное вещество

Качество товара (работы, услуги)

Безопасность лекарственного препарата

Эффективность лекарственного препарата

Качество лекарственного средства (фармацевтическое качество)

Нормативный документ по качеству

Некачественное лекарственное средство

Качественное лекарственное средство

Субстандартное лекарственное средство

Фальсифицированное лекарственное средство

Показатель качества лекарственного средства

Аналитическая методика

Методика испытания

Доступность лекарственного средства

Система управления качеством (система качества)

Система обеспечения качества

Система контроля качества

Задание № 2. Раскройте суть указанных ниже стандартов и укажите реквизиты соответствующих нормативных правовых актов (в актуальном состоянии)

	Аббревиатура	Этап обращения ЛС	РБ/ЕАЭС	НПА
Надлежащая лабораторная практика				
Надлежащая клиническая практика				
Надлежащая производственная практика				
Надлежащая дистрибуторская практика				
Надлежащая аптечная практика				
Надлежащая практика хранения				
Надлежащая практика фармаконадзора				

Задание № 3. Укажите основные различия стандартов *ISO* и *GMP*

	<i>ISO</i>	<i>GMP</i>
Отрасль		
Развитие производства		
Обязательность применения		
Детальность изложения		

Перечень литературы

1. *Лекционный* и теоретический материалы.
2. *Об обращении* лекарственных средств : Закон Республики Беларусь от 20.06.2006 г. № 161-З в ред. Закона от 19.05.2020 г. № 13-З.
3. *Стандартизация* и контроль качества лекарственных средств : учеб. пособие / Н. А. Тюкавкина [и др.] ; под ред. Н. А. Тюкавкиной. Медицинское информационное агентство, 2008. С. 70–145, 190–225.
4. *О техническом* нормировании и стандартизации : Закон Республики Беларусь от 05.01.2004 г. № 262-З в ред. Закона от 05.01.2022 г. № 148-З.

Занятия № 2

ОБЕСПЕЧЕНИЕ И КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ НА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ ПРОИЗВОДСТВЕ В СООТВЕТСТВИИ С ТРЕБОВАНИЯМИ НАДЛЕЖАЩЕЙ ПРОИЗВОДСТВЕННОЙ ПРАКТИКИ

Цель занятия: ознакомить студентов с техническим кодексом установившейся практики «Надлежащая производственная практика»;

ознакомить студентов с Правилами надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза;

сформировать у студентов представления о функционировании систем управления, обеспечения и контроля качества на фармацевтическом производстве;

ознакомить с функциями, помещениями, оборудованием и персоналом отдела контроля качества на фармацевтическом производстве.

Требования к исходному уровню знаний: повторить основные положения Належащей производственной практики.

Вопросы для самостоятельной подготовки

1. Основные термины и их определение: Надлежащая производственная практика, валидация, квалификация, исходные материалы, готовая продукция, нерасфасованная продукция, промежуточная продукция, серия (партия), досье на серию, протокол на серию, производитель, производственная площадка, производство, технологический процесс, упаковка, чистая зона, радиофармацевтический лекарственный препарат, лекарственное растительное средство, лекарственное растительное сырье, растительная фармацевтическая субстанция, лекарственный растительный препарат, спецификации, стандартные операционные процедуры, записи, сертификаты анализа, отчеты, карантин.

2. Требования к промышленному производству лекарственных средств в Республике Беларусь. Стандарты, регламентирующие промышленное производство лекарственных средств в Республике Беларусь.

3. Значение ТКП 030-2017 «Надлежащая производственная практика» (НПП) для обеспечения качества лекарственных средств. Руководящий персонал в области качества в соответствии с требованиями НПП.

4. Принципы управления качеством на фармацевтическом предприятии согласно GMP. Фармацевтическая система качества (система обеспечения качества) и ее гарантии. Обзор качества продукции и управление рисками.

5. Основные требования, предъявляемые НПП к контролю качества лекарственных средств. Документальное оформление процедур и результатов контроля качества лекарственных средств.

6. Отдел контроля качества на фармацевтическом производстве, его роль и функции. Помещения, персонал и оборудование отдела контроля качества.

7. Особенности проведения испытаний исходных материалов, промежуточной, нерасфасованной и готовой продукции.

Алгоритм выполнения лабораторной работы

Цель: сформировать у студентов представление об организационной структуре и функциях отдела контроля качества на фармацевтическом производстве.

Основные сведения для выполнения лабораторной работы студентами представлены в стандарте «Надлежащая производственная практика».

Ход работы:

1. Используя стандарт «Надлежащая производственная практика», предложить перечень помещений отдела контроля качества на фармацевтическом производстве таблеток и

соотнести предложенные помещения с оборудованием, которое должно в них располагаться, и проводимыми контрольно-аналитическими операциями.

Пример:

Помещение	Оборудование, которое должно в нем располагаться	Контрольно-аналитические операции
Комната для взвешивания	Аналитические весы	Взвешивание проб лекарственных средств

Помещение	Оборудование, которое должно в нем располагаться	Контрольно-аналитические операции

2. Подписать практикум у преподавателя.

ЗАДАНИЯ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ СТУДЕНТА

Задание № 1. Дайте определение следующим терминам

Валидация

Квалификация

Исходные материалы

Готовая продукция

Нерасфасованная продукция

Промежуточная продукция

Досье на серию

Протокол на серию

Серия (партия)

Производитель

Производственная площадка

Производство

Технологический процесс

Упаковка

Чистая зона

Спецификации

Стандартные операционные процедуры

Записи

Сертификаты анализа

Отчеты

Карантин

Задание № 2. Сравните функции руководящего персонала согласно НПП

Должность	Обязанности
Уполномоченное лицо	
Руководитель производства	
Руководитель отдела контроля качества	

Укажите основные отличия в должностных обязанностях Уполномоченного лица и руководителя отдела контроля качества

Перечень литературы

1. *Лекционный* и теоретический материалы.
2. *Государственная фармакопея Республики Беларусь (ГФ РБ II): в 2-х т.* / М-во здравоохранения Республики Беларусь, УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»; под общ. ред. А. А. Шерякова. Молодечно : тип. «Победа», 2012. Т. 1 : Общие методы контроля качества лекарственных средств. С. 761–765.
3. *Об обращении лекарственных средств* : Закон Республики Беларусь от 20.06.2006 г. № 161-З в ред. Закона от 19.05.2020 г. № 13-З.
4. *Организация производства и контроля качества лекарственных средств* / Н. В. Пятигорская [и др.]. Москва : РАМН, 2013. 648 с.
5. *Производство лекарственных средств. Контроль качества и регулирование: Практическое руководство: пер. с англ.* / Ш. К. Гэд [и др.]. Санкт-Петербург : Профессия, 2013. 960 с.
6. *Об утверждении Правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза* : решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 77.
7. *Надлежащая производственная практика = Належная вытворчая практыка* : ТКП 030-2017 (33050). Введ. 19.06.17. Минск : М-во здравоохр. Респ. Беларусь, 2017. 210 с.

Занятия № 3

ОБЕСПЕЧЕНИЕ И КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ПРИ ОПТОВОЙ РЕАЛИЗАЦИИ В СООТВЕТСТВИИ С ТРЕБОВАНИЯМИ НАДЛЕЖАЩЕЙ ДИСТРИБЬЮТОРСКОЙ ПРАКТИКИ

Цель занятия: ознакомить студентов с системами обеспечения и контроля качества лекарственных средств на аптечном складе;

сформировать у студентов представления о работе с лекарственными средствами, забракованными испытательной лабораторией.

Требования к исходному уровню знаний: повторить основные положения стандартов «Надлежащая дистрибьюторская практика», «Надлежащая практика хранения» и особенности хранения наркотических средств, психотропных веществ.

Контрольные вопросы по теме занятия

1. Основные термины и их определение: реализация лекарственных средств, оптовая реализация (дистрибуция); Надлежащая дистрибьюторская практика, дистрибьютор, аптечный склад; сохранность лекарственных средств, хранение лекарственных средств, первичная упаковка, вторичная (потребительская) упаковка, термогигрометр, термосумка (термоконтейнер), хладоэлемент.

2. Требования к дистрибуции лекарственных средств в Республике Беларусь. Структура Надлежащей дистрибьюторской практики Евразийского экономического союза. Элементы систем обеспечения качества на аптечном складе, их гарантии.

3. Ответственное лицо дистрибьютора: требования, обязанности.

4. Процесс дистрибуции: принципы, категории лекарственных средств, оценка поставщиков и заказчиков (покупателей). Осуществление приемки лекарственных средств на аптечном складе.

5. Требования к хранению лекарственных средств на аптечном складе. Особенности хранения отдельных групп лекарственных средств.

6. Работа с лекарственными средствами, забракованными испытательной лабораторией, и лекарственными средствами с истекшим сроком годности.

7. Отзыв, возврат на аптечный склад лекарственных средств. Работа с претензиями. Самоинспекция дистрибьюторов.

8. Требования к транспортировке лекарственных средств.

Алгоритм выполнения лабораторной работы

Цель: сформировать у студентов представления об составлении уведомления об изъятии из обращения лекарственного средства.

Основные сведения для выполнения лабораторной работы студентами представлены в Правилах надлежащей дистрибьюторской практики Евразийского экономического союза, теоретическом и лекционном материале.

Ход работы:

1. Используя Надлежащую дистрибьюторскую практику, составить уведомление об изъятии из обращения лекарственного препарата «УЛКАРИЛ, крем 5 % в тубах 10г в упаковке № 1» (серия YZO0001A), произведенного Nobel Ilac Sanayii ve Ticaret A.S., Турция, на основании решения Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 27 июля 2021 г. № 38.

Лекарственный препарат подлежит изъятию из обращения поставщиком РУП «Минская Фармация» (220039, г. Минск, ул. Чкалова, д. 5, 208) на склад, расположенный по адресу 223034, г. Заславль, ул. Советская, 128.

Основание: письменное сообщение ГУ «Госфармнадзор» о выявлении некачественного лекарственного препарата от 23 июля 2021 г. № 06-05/943; протокол испытаний серии (партии) лекарственного средства от 22 июля 2021 г. № 653/И, выданный Республиканской

контрольно-аналитической лабораторией УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении».

Форма уведомления прилагается.

УВЕДОМЛЕНИЕ
об изъятии из обращения лекарственного средства

от _____ № _____

Согласно решению Министерства здравоохранения Республики Беларусь об изъятии из обращения лекарственного средства от _____ 20__ г. № _____ лекарственный препарат (фармацевтическая субстанция) _____

(наименование;

_____ для лекарственного препарата указывается лекарственная форма,

_____ доза, количество доз в упаковке)

номер серии (партии) _____,

наименование производителя _____,

наименование страны-производителя _____,

является некачественным (некачественной) <*> и подлежит немедленному изъятию и возврату в адрес _____

_____ (название, юридический адрес юридического лица,

_____ по которому следует возвратить лекарственный препарат (фармацевтическую субстанцию) в срок не более двух месяцев с даты получения настоящего уведомления или фальсифицированным (фальсифицированной) <*> и подлежит немедленному изъятию и уничтожению в соответствии с законодательством _____

(название,

_____ юридический адрес юридического лица,

_____ по которому следует возвратить лекарственный препарат (фармацевтическую субстанцию) или характеризуется неблагоприятным соотношением «польза-риск» <*> и подлежит немедленному изъятию и возврату в адрес _____

(название,

_____ юридический адрес юридического лица,

_____ по которому следует возвратить лекарственный препарат (фармацевтическую субстанцию) Информация об имеющемся количестве изъятого лекарственного препарата (фармацевтической субстанции) _____

(наименование, количество)

должна быть направлена немедленно по получении настоящего уведомления по телефону (факсу) _____,

адресу _____

(название, адрес юридического лица, по которому

_____ необходимо возвратить лекарственный препарат (фармацевтическую субстанцию)

Руководитель юридического лица (индивидуальный предприниматель)

(подпись)

(инициалы (инициал собственного имени), фамилия

<*> Заполняется в случае получения соответствующего письменного сообщения.

2. Подписать практикум у преподавателя.

ЗАДАНИЯ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ СТУДЕНТА

Задание № 1. Дайте определение следующим терминам

Реализация лекарственных средств

Оптовая реализация (дистрибуция)

Дистрибьютор

Аптечный склад

Сохранность лекарственных средств

Хранение лекарственных средств

Первичная упаковка

Вторичная (потребительская) упаковка

Термогигрометр

Термосумка (термоконтейнер)

Задание № 2. Составьте схему движения лекарственных средств по аптечному складу от момента их приемки до отгрузки аптекам с указанием помещений и лиц, задействованных на тех или иных этапах

--	--

Задание № 3. Составьте схематично последовательность приемки лекарственных средств на аптечном складе

--

Задание № 4. Приведите примеры и укажите места и условия хранения на аптечном складе лекарственных препаратов, которые подлежат приемке в первую очередь, и лекарственных препаратов с истекшим сроком годности и забракованных испытательной лабораторией

Группа лекарственных препаратов с примерами	Условия хранения	Места хранения (требования к помещениям)
Лекарственные препараты, которые подлежат приемке в первую очередь		

Лекарственные препараты с истекшим сроком годности		
Лекарственные препараты, забракованные испытательной лабораторией		

Перечень литературы

1. *Лекционный и теоретический материалы.*
2. *Об обращении лекарственных средств* : Закон Республики Беларусь от 20.06.2006 г. № 161-З в ред. Закона от 19.05.2020 г. № 13-З.
3. *Об утверждении* Правил надлежащей дистрибьюторской практики в рамках Евразийского экономического союза : решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 г. № 80.
4. *Об утверждении* Положения о приемке товаров по количеству и качеству : постановление Совета Министров Республики Беларусь от 03.09.2008 г. № 1290 в ред. постановления от 30.12.2020 г. № 772.
5. *Об утверждении* Положения о порядке хранения, транспортировки, изъятия из обращения, возврата производителю или поставщику, уничтожения лекарственных средств : постановление Совета Министров от 22.12.2009 г. № 1677 в ред. постановления от 29.09.2020 г. № 565.
6. *Об утверждении* Инструкции о порядке приобретения, хранения, реализации, отпуска (распределения) наркотических средств и психотропных веществ в медицинских целях : постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 28.12.2004 № 51 в ред. постановления от 17.11.2020 г. № 98.
7. *Об утверждении* Надлежащей практики хранения лекарственных средств : постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 23.10.2020 г. № 88.

Занятия № 4

ОБЕСПЕЧЕНИЕ И КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ПРИ РОЗНИЧНОЙ РЕАЛИЗАЦИИ В СООТВЕТСТВИИ С ТРЕБОВАНИЯМИ НАДЛЕЖАЩЕЙ АПТЕЧНОЙ ПРАКТИКИ

Цель занятия: ознакомить студентов с системами обеспечения и контроля качества лекарственных средств в аптеке.

Требования к исходному уровню знаний: повторить основные положения стандарта «Надлежащая аптечная практика» и санитарно-гигиенические требования для аптек.

Контрольные вопросы по теме занятия

1. Основные термины и их определения: реализация лекарственных средств, розничная реализация лекарственных средств, отпуск лекарственных средств, Надлежащая аптечная практика, аптека, другие товары аптечного ассортимента, ответственное самолечение, потребитель, рациональное применение лекарственных препаратов, руководство по качеству, самоинспекция, фармацевтическое консультирование медицинских работников, фармацевтическое консультирование населения.

2. Требования к розничной реализации лекарственных средств в Республике Беларусь.

3. Структура Надлежащей аптечной практики (НАП). Система качества в аптеке.

4. Приемка лекарственных средств в аптеке.

5. Требования к хранению лекарственных средств в аптеке.

Алгоритм выполнения лабораторной работы

Цель: сформировать у студентов навык заполнения карты (журнала) учета температуры и относительной влажности воздуха.

Имея данные по температуре и влажности, заполнить *карту (журнал) учета температуры и относительной влажности воздуха*. Форма прилагается.

УТВЕРЖДАЮ

(должность служащего руководителя юридического лица, индивидуального предпринимателя)

(подпись)

(инициал (инициалы собственного имени), фамилия)

_____ 20__ г.

КАРТА (ЖУРНАЛ) УЧЕТА ТЕМПЕРАТУРЫ И ОТНОСИТЕЛЬНОЙ ВЛАЖНОСТИ ВОЗДУХА

Помещение (зона) _____

(название или номер)

Средство измерения _____

(название, номер, допустимые пределы измерений, дата следующей государственной поверки)

Дата _____ (месяц, год)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31
Время																															
Температура, °С																															
Относительная влажность, %																															
Подпись лица, ответственного за внесение данных																															

ЗАДАНИЯ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ СТУДЕНТА

Задание № 1. Дайте определение следующим терминам

Розничная реализация лекарственных средств

Отпуск лекарственных средств

Аптека

Другие товары аптечного ассортимента

Ответственное самолечение

Потребитель

Руководство по качеству

Самоинспекция

Фармацевтическое консультирование медицинских работников

Фармацевтическое консультирование населения

Задание № 2. Укажите последовательность операций при приемке лекарственных средств в аптеке с акцентом на проверяемые параметры

--

Задание № 3. Укажите документы, связанные с порядком приемки лекарственных средств в аптеке

Описание документа	Название документа
Нормативный правовой акт, регламентирующий порядок приемки товаров в Республике Беларусь	
Нормативный правовой акт, регламентирующий порядок приемки лекарственных средств в аптеках в Республике Беларусь	
Документ системы обеспечения качества, утвержденный руководителем юридического лица (индивидуальным предпринимателем), регламентирующий порядок приемки лекарственных средств в аптеке	
Документ, в котором производится запись о результатах приемочного контроля в аптеке	

Задание № 4. Приведите примеры и укажите места и условия хранения в аптеке лекарственных препаратов, которые подлежат приемке в первую очередь, а также лекарственных препаратов с истекшим сроком годности, некачественных или фальсифицированных лекарственных препаратов

Группа лекарственных препаратов с примерами	Условия хранения	Места хранения (требования к помещениям)
Лекарственные препараты, которые подлежат приемке в первую очередь		
Лекарственные препараты с истекшим сроком годности		
Некачественные, фальсифицированные лекарственные препараты		

Задание № 5. Укажите особенности хранения отдельных категорий лекарственных средств в аптеке

Группа лекарственных средств		Примеры	Требования к хранению
Требующие защиты от света	ФС		
	ЛП		
Требующие защиты от влаги	ФС		
	ЛП		
ФС с выраженными гигроскопическими свойствами			
ФС, изменяющие свои свойства под действием газов			
Требующие защиты от улетучивания	ФС		
	ЛП		
Пахучие ФС			

Красящие ФС			
Огнеопасные, способные к образованию взрывчатых смесей, а также склонные к самовозгоранию	ФС		
	ЛП		
Огнеопасные	ФС		
	ЛП		
Взрывоопасные	ФС		
	ЛП		
ЛРС			

Задание № 6. Согласно требованиям к хранению лекарственных препаратов расположите лекарственные препараты (с примерами), которые будут храниться на одной полке в аптеке, согласно анатомо-терапевтической-химической классификации (АТХ)

Код АТХ	Примеры лекарственных препаратов, которые хранятся на одной полке

Примеры лекарственных препаратов (называет преподаватель)

Перечень литературы

1. *Лекционный и теоретический материалы.*
2. *Об обращении лекарственных средств* : Закон Республики Беларусь от 20.06.2006 г. № 161-З в ред. Закона от 19.05.2020 г. № 13-З.
3. *Об утверждении* Надлежащей аптечной практики : постановление Министерства здравоохранения от 27.12.2006 г. № 120 в ред. постановления от 23.02.2021 г. № 14.
4. *Об утверждении* Санитарных норм и правил «Санитарно-эпидемиологические требования для аптек» и признании утратившими силу некоторых постановлений Министерства здравоохранения Республики Беларусь и отдельного структурного элемента постановления Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 03.11.2011 г. № 111 : постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 01.10.2012 г. № 154.
5. *Об утверждении* специфических санитарно-эпидемиологических требований : постановление Совета Министров от 03.03.2020 г. № 130 в ред. постановления от 02.02.2022 г. № 63.
6. *Об утверждении* Инструкции о порядке приобретения, хранения, реализации, отпуска (распределения) наркотических средств и психотропных веществ в медицинских целях : постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 28.12.2004 г. № 51 в ред. от 17.11.2020 г. № 98.
7. *Об установлении* перечня лекарственных средств белорусского (русского) производства, обязательных для наличия в аптеках : постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 10.12.2018 г. № 92 в ред. постановления от 30.03.2021 г. № 26.
8. *Об установлении* перечня основных лекарственных средств : постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 16.07.2007 г. № 65 в ред. постановления от 18.11.2020 г. № 106.
9. *Об установлении* перечня лекарственных препаратов, реализуемых без рецепта врача : постановление Министерства здравоохранения от 10.04.2019 г. № 27 в ред. постановления от 08.11.2021 г. № 120.
10. *Об утверждении* Надлежащей практики хранения лекарственных средств : постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 23.10.2020 г. № 88.

Занятия № 5

СИСТЕМА ГОСУДАРСТВЕННЫХ УЧРЕЖДЕНИЙ, ОБЕСПЕЧИВАЮЩИХ КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ

Цель занятия: ознакомить студентов с системой государственных учреждений, обеспечивающих контроль качества лекарственных средств в Республике Беларусь, а также с регуляторными органами других стран;

сформировать у студентов представления о роли и значении УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» в сфере контроля качества лекарственных средств.

Требования к исходному уровню знаний: повторить основы обеспечения эффективности, безопасности и качества лекарственных средств в Республике Беларусь.

Контрольные вопросы по теме занятия

1. Иерархия системы государственных учреждений, обеспечивающих контроль качества лекарственных средств в Республике Беларусь.

2. Министерство здравоохранения Республики Беларусь: функции, подразделения. Комиссия по лекарственным средствам.

3. Государственное учреждение «Государственный фармацевтический надзор в сфере обращения лекарственных средств «Госфармнадзор».

4. Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении: функции, подразделения и их роль в обеспечении качества.

5. Ведущие мировые организации в области обеспечения и контроля качества лекарственных средств: ВОЗ, EMA, EDQM, FDA, ICH, PIC/S.

6. Холдинг фармацевтической промышленности «Белфармпром».

Алгоритм выполнения лабораторной работы

Цель: сформировать у студентов представление о структуре системы государственных учреждений, обеспечивающих контроль качества лекарственных средств в Республике Беларусь, и функциях основных ее элементов.

Основные сведения для выполнения лабораторной работы студентами представлены в теоретическом и лекционном материале.

Ход работы:

1. Используя теоретический и лекционный материал, составить блок-схему системы государственных учреждений, обеспечивающих контроль качества лекарственных средств в Республике Беларусь.

2. На схеме отразить основные функции ключевых субъектов (Министерство здравоохранения Республики Беларусь, УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении») с учетом их подразделений. Например, отразить функции Управления по лицензированию, Управления организации лекарственного обеспечения, Отдела фармацевтической инспекции, Республиканской контрольно-аналитической лаборатории, Лаборатории фармакопейного и фармацевтического анализа, Республиканской клинико-фармакологической лаборатории и Управления лекарственных средств.

3. Подписать практикум у преподавателя.

ЗАДАНИЯ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ СТУДЕНТА

Задание № 1. Дайте краткую характеристику основных мировых организаций, которые занимаются вопросами контроля и обеспечения качества лекарственных средств

	Структура	Функции	Основные направления деятельности и издания
ВОЗ			
EMA			
EDQM			
FDA			
ICH			
PIC/S			

Задание № 2. Соотнесите структурные подразделения УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранения» с соответствующими функциями

РКАЛ		А) ведение Государственного реестра лекарственных средств Республики Беларусь
ЛФФА		Б) специализированная экспертиза регистрационного досье (химико-фармацевтическая часть)
РКФЛ		В) специализированная экспертиза регистрационного досье (клинико-фармакологическая часть)
УЛС		Г) контроль качества серий (партий) лекарственных средств, зарегистрированных в Республике Беларусь
УМИ		Д) предварительные технические работы при регистрации биомедицинского клеточного продукта

Перечень литературы

1. *Лекционный и теоретический материалы.*
2. *Об обращении лекарственных средств*: Указ Президента Республики Беларусь от 31.12.2019 г. № 499.
3. *Об утверждении Положения о комиссии по лекарственным средствам*: постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 17.11.2020 г. № 97.
4. *О проведении контроля качества лекарственных средств до поступления в реализацию, а также лекарственных средств, находящихся в обращении на территории Республики Беларусь*: постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 01.03.2010 г. № 20 в ред. постановления от 30.03.2021 г. № 26.

Занятия № 6

КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В АККРЕДИТОВАННЫХ ИСПЫТАТЕЛЬНЫХ ЛАБОРАТОРИЯХ

Цель занятия: ознакомить студентов с основными функциями, персоналом, помещениями и оборудованием испытательных лабораторий;

сформировать у студентов представления о проверке лекарственных средств до поступления в реализацию и находящихся в обращении на территории Республики Беларусь;

ознакомить студентов с функциями лаборатории по снабжению аптек реактивами, в т. ч. титрованными растворами, и по контролю качества воды очищенной (для инъекций).

Требования к исходному уровню знаний: повторить нормативные правовые акты, регламентирующие контроль качества лекарственных средств в Республике Беларусь.

Вопросы для самостоятельной подготовки

1. Испытательные лаборатории, аккредитованные для испытаний лекарственных средств.

2. Роль и место контрольно-аналитических лабораторий в системе контроля качества лекарственных средств. Помещения, персонал, оборудование лабораторий.

3. Порядок и процедура аккредитации испытательных лабораторий для проведения контроля качества лекарственных средств.

4. Контроль качества лекарственных средств в Республике Беларусь.

5. Требования к контролю качества зарегистрированных лекарственных средств.

6. Контроль качества лекарственных средств до поступления в реализацию.

7. Контроль качества лекарственных средств, находящихся в обращении.

8. Проведение и документальное оформление процедуры отбора образцов лекарственных средств для проведения контроля качества.

9. Особенности контроля качества воды очищенной и воды для инъекций в испытательной лаборатории.

10. Приготовление реактивов, в т. ч. титрованных растворов, по заявкам-требованиям аптек.

11. Учет и хранение реактивов, в т. ч. титрованных растворов, в лаборатории.

Алгоритм выполнения лабораторной работы

Цель: сформировать у студентов представления об оформлении акта отбора образцов и протокола испытаний лекарственного средства.

Основные сведения для выполнения лабораторной работы студентами представлены в теоретическом и лекционном материале, а также в Инструкции о порядке и условиях проведения контроля качества лекарственных средств до поступления в реализацию, а также лекарственных средств, находящихся в обращении на территории Республики Беларусь.

Ход работы:

1. Используя теоретический и лекционный материал, а также Инструкцию о порядке и условиях проведения контроля качества лекарственных средств до поступления в реализацию, а также лекарственных средств, находящихся в обращении на территории Республики Беларусь, оформить **Акт отбора образцов** лекарственного средства «Аспирин Кардио» (таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой с содержанием ацетилсалициловой кислоты в одной таблетке 100 мг, в картонной коробке два блистера по 14 таблеток в каждом, серия 0234567 от 04.05.2018 г.) производства Bayer AG, Германия (юридическое лицо: представительство акционерного общества «Bayer Pharma Aktiengesellschaft» в Республике Беларусь) для проведения контроля качества по показателю «Описание». Для анализа отобрать две упаковки. Размер серии: 12 000 упаковок. Стоимость одной упаковки 8 рублей 12 копеек. Анализ предполагается проводить в Брестской областной контрольно-аналитической лаборатории Брестского ТП РУП «Фармация». Форма акта прилагается.

АКТ
отбора образцов лекарственных средств

от ____ . ____ . ____ № ____

Период отбора _____ — _____
(дата и время начала) (дата и время окончания)

Отбор образцов лекарственных препаратов (фармацевтических субстанций) для проведения контроля качества _____
(показатели контроля качества)

_____ лекарственных препаратов (фармацевтических субстанций)
в испытательной лаборатории _____
(наименование испытательной лаборатории,

включенной в перечень)

на основании _____
(дата и номер документа, заявления)

произведен в _____
(объект (место отбора), местонахождение места отбора)

Лицо, осуществившее отбор

(должность служащего)

(инициалы (инициал
собственного имени), фамилия)

в присутствии комиссии юридического лица или представителя индивидуального предпринимателя

(должность служащего)

(инициалы (инициал
собственного имени), фамилия)

(должность служащего)

(инициалы (инициал
собственного имени), фамилия)

(должность служащего)

(инициалы (инициал
собственного имени), фамилия)

Наименование юридического лица или фамилия, собственное имя, отчество (если таковое имеется) индивидуального предпринимателя, у которого производился отбор образцов, место нахождения (место жительства) _____

Отбор образцов лекарственных препаратов (фармацевтических субстанций) для проведения контроля качества произведен в соответствии с требованиями Государственной фармакопеи (ГФ РБ II, #1.7), Инструкции о порядке и условиях проведения контроля качества лекарственных средств до их поступления в реализацию, а также лекарственных средств, находящихся в обращении на территории Республики Беларусь, утвержденной постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 1 марта 2010 г. № 20, _____

_____ (иной документ, в соответствии

_____ с которым осуществлен отбор образцов (при необходимости)
на соответствие требованиям _____
(наименование нормативного документа)

_____ по качеству, Государственной фармакопеи)

№ п/п	Наименование лекарственного препарата, лекарственная форма, доза, количество доз в упаковке (наименование фармацевтической субстанции)	Наименование производителя лекарственного препарата (фармацевтической субстанции)	Номер серии (партии) с указанием даты производства	Единица измерения (упаковка, граммы, килограммы, миллилитры, литры)	Количество лекарственного препарата в данной партии	Цена одной единицы лекарственного препарата (фармацевтической субстанции) (упаковка, граммы, килограммы, миллилитры, литры)
1	2	3	4	5	6	7

№ п/п	Отобранные образцы	Количество отобранного лекарственного препарата (фармацевтической субстанции)	Стоимость образцов лекарственного препарата (фармацевтической субстанции)
	Образец для контроля качества		
	Контрольный образец		

Результаты внешнего осмотра:

(целостность и правильность маркировки упаковочных единиц, наличие пломб

(при необходимости), наличие видимых дефектов)

Место хранения:

(краткая характеристика места хранения)

Условия при отборе образцов:

(температура, влажность)

(наименование средства измерения параметров микроклимата, заводской номер, срок окончания поверки (калибровки, аттестации)

Отобранный для контроля качества образец помещен в упаковку (сейф-пакет), опечатан и направлен для проведения испытаний в _____

(испытательная лаборатория)

Отобранный контрольный образец помещен в упаковку (сейф-пакет), опечатан и находится

(место нахождения контрольного образца)

Иные сведения:

(должность служащего лица, осуществившего отбор)

(подпись)

(инициалы (инициал собственного имени), фамилия)

Комиссия:

_____	_____	_____
(должность служащего)	(подпись)	(инициалы (инициал собственного имени), фамилия)
_____	_____	_____
(должность служащего)	(подпись)	(инициалы (инициал собственного имени), фамилия)
_____	_____	_____
(должность служащего)	(подпись)	(инициалы (инициал собственного имени), фамилия)

Акт отбора составлен в ____ экземплярах:

(организации, в которые направляются акты отбора)

Транспортировку осуществил

(наименование юридического лица или фамилия, собственное имя, отчество если таковое имеется) индивидуального предпринимателя)

Период транспортировки _____ — _____

(дата и время начала) (дата и время окончания)

Средство измерения температуры транспортировки:

(наименование, заводской номер, срок окончания поверки (калибровки))

Передал в испытательную лабораторию

_____	_____	_____
(должность служащего)	(подпись)	(инициалы (инициал собственного имени), фамилия)

(дата)		

Принял в испытательной лаборатории

_____	_____	_____
(должность служащего)	(подпись)	(инициалы (инициал собственного имени), фамилия)

(дата)		

2. Используя теоретический и лекционный материал, а также Инструкцию о порядке и условиях проведения контроля качества лекарственных средств до поступления в реализацию, а также лекарственных средств, находящихся в обращении на территории Республики Беларусь, оформить **протокол испытаний** серии (партии) лекарственного средства «Аспирин Кардио» (см. п.1). Нормативный документ производителя: НД 4568-2015. Статья Государственной фармакопеи Республики Беларусь 1.3 содержит требования к показателю качества «Описание», статья 1.7 приводит требования по отбору проб. Требования по показателю «Описание»: круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые оболочкой белого цвета. Форма протокола прилагается.

Министерство здравоохранения

(наименование испытательной лаборатории, включенной в перечень)

(местонахождение, телефон, e-mail)

Знак аккредитации или текстовая
ссылка на аккредитацию
в Национальной системе
аккредитации Республики Беларусь

УТВЕРЖДАЮ

(должность руководителя испытательной лаборатории)

(подпись) _____
(инициалы (инициал собственного имени), фамилия)

____.____._____
(дата)

**Протокол испытания
серии (партии) лекарственного средства**

____.____._____
(дата)

№ _____

1. Наименование юридического лица или фамилия, собственное имя, отчество (если таковое имеется) индивидуального предпринимателя (заказчика), место нахождения (место жительства) _____

2. Наименование лекарственного препарата (фармацевтической субстанции) _____

3. Наименование производителя лекарственного препарата (фармацевтической субстанции) _____

4. Наименование юридического лица, осуществившего ввоз лекарственного препарата (фармацевтической субстанции) на территорию Республики Беларусь _____

5. Серия (партия) _____ Объем серии (партии) _____

6. Дата производства _____ Срок годности _____

7. Акт отбора № ____ от ____.

8. Отбор образцов проведен _____
(наименование юридического лица или фамилия,

собственное имя, отчество (если таковое имеется) индивидуального предпринимателя)

9. Цель отбора образцов _____

10. Методика отбора образцов _____
(обозначение нормативного документа

по качеству, Государственной фармакопеи)

11. Наименование юридического лица или фамилия, собственное имя, отчество (если таковое имеется) индивидуального предпринимателя (заказчика), местонахождение (место жительства), у которого произведен отбор образцов _____

12. Место отбора образцов _____
(наименование объекта, место нахождения)

13. Дата отбора образцов _____._____
14. Дата получения образцов испытательной лабораторией _____._____
15. Обозначение нормативного документа по качеству на лекарственный препарат (Государственной фармакопеи или нормативного документа по качеству на фармацевтическую субстанцию) _____
-
16. Обозначение нормативного документа по качеству, Государственной фармакопеи на методы испытаний _____
-
17. Показатели контроля качества лекарственного препарата (фармацевтической субстанции) _____
-
18. Идентификационный номер образца _____
19. Дата начала испытаний _____._____.
20. Дата окончания испытаний _____._____.
21. Наименование оборудования, применяемого при проведении испытаний, и сроки действия его поверки (калибровки, аттестации) _____
-
22. Условия проведения испытаний:
температура _____ °С, влажность _____ %.
23. Результаты испытаний:

Наименование показателя (метод испытаний)	Требования нормативного документа по качеству, Государственной фармакопеи, регистрационного досье по упаковке, маркировке упаковки, инструкции по медицинскому применению (листка-вкладыша), документа, подтверждающего качество серии (партии)	Результаты испытания	Вывод
1	2	3	4

24. Заключение:

Результаты испытаний образцов _____
(наименование лекарственного препарата

(фармацевтической субстанции), наименование производителя)

отобранных из серии (партии) _____
соответствуют (не соответствуют) <*> показателям качества _____

(обозначение нормативного документа по качеству на лекарственный препарат, Государственной фармакопеи или нормативного документа по качеству на фармацевтическую субстанцию)

по проверенным показателям соответствуют (не соответствуют) <*>;

соответствуют (не соответствуют) <*> регистрационному досье:

по упаковке, маркировке упаковки;

инструкции по медицинскому применению (листка-вкладышу);

документу, подтверждающему качество серии лекарственного препарата.

Лекарственный препарат (фармацевтическая субстанция) признается качественным (некачественным) <*>.

Испытания образцов лекарственного препарата (фармацевтической субстанции) провел(и) и дал(и) заключение:

(должность служащего)

(подпись)

(инициалы (инициал собственного имени), фамилия)

25. Данный протокол оформлен на _____ листах в _____ экземпляре и направлен

26. Результаты испытаний распространяются только на испытанные образцы, отобранные из серии (партии) (результаты испытаний распространяются только на испытанные образцы, предоставленные заказчиком) <*>.

27. Протокол испытаний не может быть воспроизведен не в полном объеме без разрешения руководителя испытательной лаборатории.

<*> Нужно подчеркнуть.

3. Подписать практикум у преподавателя.

ЗАДАНИЯ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ СТУДЕНТА

Задание № 1. Составьте перечень помещений контрольно-аналитической лаборатории с указанием оборудования, которое в них размещается, и выполняемых испытаний

Помещение	Оборудование	Выполняемые испытания (названия привести по ГФ РБ)

Задание № 2. Составьте таблицу с перечнем лекарственных средств, проверяемых до поступления в реализацию по всем, отдельным показателям качества и только по показателю «Описание»

ЛС, проверяемые по всем показателям качества	

ЛС, проверяемые по отдельным показателям качества	
Группа ЛС	Проверяемые показатели качества
ЛС, проверяемые по показателю «Описание»	

Задание № 3. Укажите показатели, по которым проводится контроль качества воды очищенной и воды для инъекций в аптеках первой категории и аккредитованных испытательных лабораториях

	Аптеки первой категории	Аккредитованные испытательные лаборатории
Вода очищенная		
Вода для инъекций		

Перечень литературы

1. *Лекционный* и теоретический материалы.
2. *Государственная* фармакопея Республики Беларусь (ГФ РБ II): в 2 т. / М-во здравоохранения Республики Беларусь, УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» ; под общ. ред. А. А. Шерякова. Молодечно : тип. «Победа», 2012. Т. 1 : Общие методы контроля качества лекарственных средств. 1220 с.
3. *Государственная* фармакопея Республики Беларусь (ГФ РБ II) : в 2 т. / РУП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» ; под общ. ред. С. И. Марченко. Молодечно : Победа, 2016. Т. 2 : Контроль качества субстанций для фармацевтического использования и лекарственного растительного сырья. 1368 с.
4. *О проведении* контроля качества лекарственных средств до поступления в реализацию, а также лекарственных средств, находящихся в обращении на территории Республики Беларусь : постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 01.03.2010 г. № 20 в ред. постановления от 30.03.2021 г. № 26.
5. *Об утверждении* Инструкции о порядке и условиях контроля качества лекарственных средств, изготовленных в аптеках : постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 17.04.2015 г. № 49 в ред. постановления от 14.08.2020 г. № 71.

Занятия № 7

КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ПРОМЫШЛЕННОГО ПРОИЗВОДСТВА

Цель занятия: ознакомить студентов с унифицированными и частными испытаниями на фармацевтические субстанции и лекарственные формы промышленного производства; сформировать у студентов представления об испытаниях стабильности лекарственных препаратов.

Требования к исходному уровню знаний: повторить фармакопейные требования к качеству различных лекарственных форм.

Контрольные вопросы по теме занятия

1. Фармакопейные требования к контролю качества лекарственных форм промышленного производства. Универсальные испытания (критерии) на фармацевтические субстанции и лекарственные препараты. Специфические испытания (критерии) для фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов.

2. Правила отбора проб лекарственных средств. Особенности отбора проб исходного сырья, промежуточной, нерасфасованной и готовой продукции.

3. Особенности контроля качества лекарственных средств из лекарственного растительного сырья.

4. Методические подходы к определению и контроль микробиологической чистоты лекарственных средств.

5. Методология нормирования содержания и определения остаточных количеств органических растворителей в лекарственных средствах. Классификация органических растворителей по степени риска.

6. Требования к испытаниям стабильности лекарственных препаратов и фармацевтических субстанций. Методологические подходы к определению стабильности. Определение стабильности лекарственных средств в долгосрочных, ускоренных, промежуточных и стрессовых исследованиях. Сроки годности лекарственных препаратов. Исчисление сроков годности лекарственных препаратов.

7. Порядок уничтожения лекарственных средств в аптечных организациях.

Алгоритм выполнения лабораторной работы

Цель: сформировать у студентов представление о контроле качества лекарственного растительного сырья «ангро» по показателям: «Внешние признаки» и «Допустимые примеси» (несырьевые части растения, органические примеси, минеральные примеси).

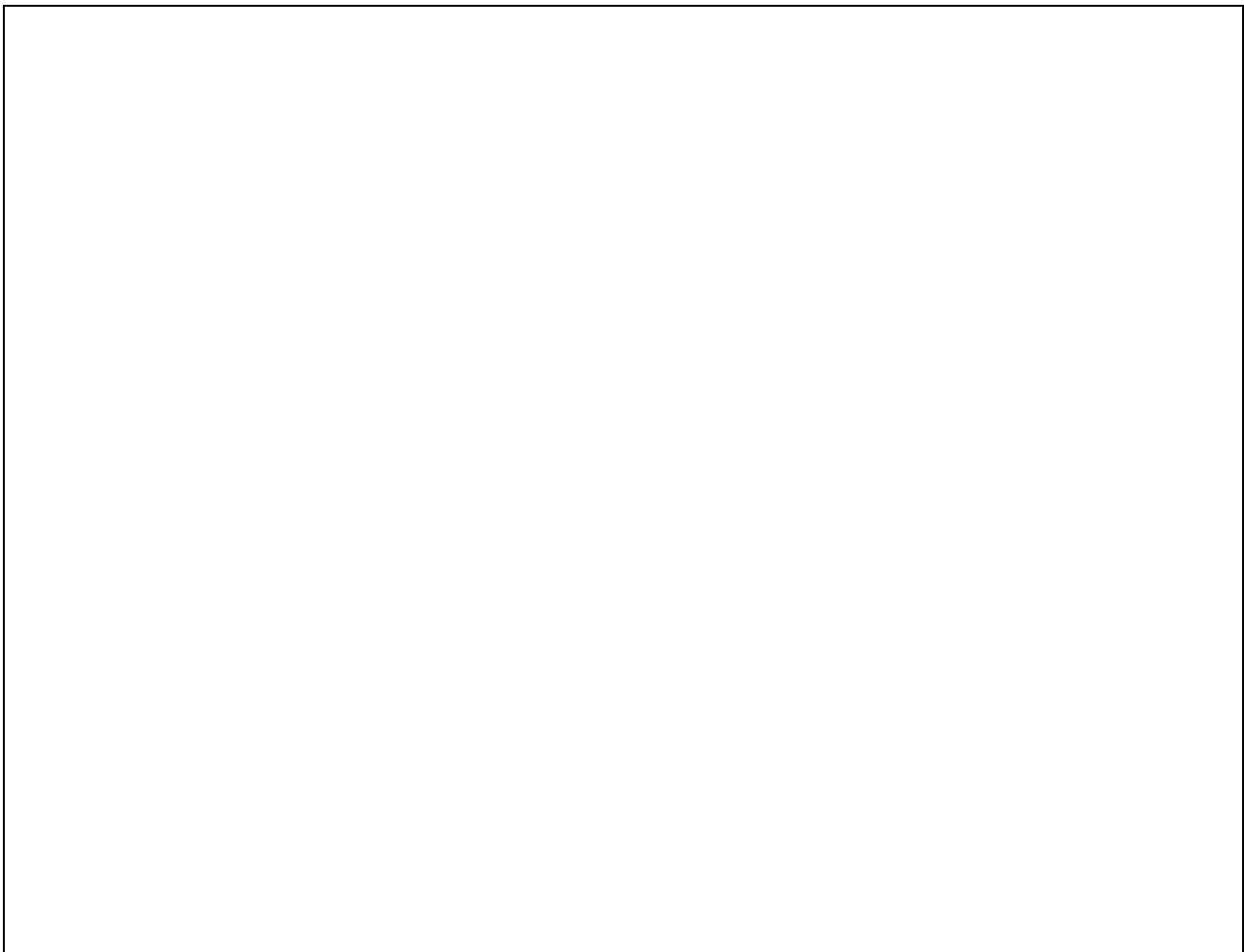
Основные сведения для выполнения лабораторной работы студентами представлены в Государственной фармакопее Республики Беларусь.

Ход работы:

1. Получить индивидуальное задание у преподавателя.

2. Согласно общим статьям 2.8.2, 2.8.23 (т. 1) Государственной фармакопее Республики Беларусь и частным статьям на конкретные виды лекарственного растительного сырья (т. 2) установить соответствие испытуемого лекарственного растительного сырья показателю «Внешние признаки» частной статьи и определить в нем содержание примесей.

--



3. Сопоставить полученное значение по содержанию примесей с верхней границей нормы частной статьи. Сделать вывод о качестве испытуемого лекарственного растительного сырья по проверяемым показателям качества.

Заключение:

4. Оформить *протокол испытаний*. Считать, что лекарственное растительное сырье предоставлено на анализ ОАО «БелАсептика» по акту отбора образцов № 2 от 08.10.2022 г. Серия 012345 объемом 500 кг. Идентификационный номер: 02345678. Форма прилагается.

Министерство здравоохранения

(наименование испытательной лаборатории, включенной в перечень)

(местонахождение, телефон, e-mail)

Знак аккредитации или текстовая
ссылка на аккредитацию
в Национальной системе
аккредитации Республики Беларусь

УТВЕРЖДАЮ

(должность руководителя испытательной лаборатории)

(подпись) _____
(инициалы (инициал собственного
имени), фамилия)

_____. _____. _____.
(дата)

**Протокол испытания
серии (партии) лекарственного средства**

_____. _____. _____.
(дата)

№ _____

1. Наименование юридического лица или фамилия, собственное имя, отчество (если таковое имеется) индивидуального предпринимателя (заказчика), место нахождения (место жительства)

2. Наименование лекарственного препарата (фармацевтической субстанции)

3. Наименование производителя лекарственного препарата (фармацевтической субстанции)

4. Наименование юридического лица, осуществившего ввоз лекарственного препарата (фармацевтической субстанции) на территорию Республики Беларусь _____

5. Серия (партия) _____ Объем серии (партии) _____

6. Дата производства _____ Срок годности _____

7. Акт отбора № _____ от _____.

8. Отбор образцов проведен _____
(наименование юридического лица или фамилия,

собственное имя, отчество (если таковое имеется) индивидуального предпринимателя)

9. Цель отбора образцов _____

10. Методика отбора образцов _____
(обозначение нормативного документа

по качеству, Государственной фармакопеи)

11. Наименование юридического лица или фамилия, собственное имя, отчество (если таковое имеется) индивидуального предпринимателя (заказчика), местонахождение (место жительства), у которого произведен отбор образцов _____

12. Место отбора образцов _____
(наименование объекта, место нахождения)

13. Дата отбора образцов _____._____.

14. Дата получения образцов испытательной лабораторией _____._____.

15. Обозначение нормативного документа по качеству на лекарственный препарат (Государственной фармакопеи или нормативного документа по качеству на фармацевтическую субстанцию) _____

16. Обозначение нормативного документа по качеству, Государственной фармакопеи на методы испытаний _____

17. Показатели контроля качества лекарственного препарата (фармацевтической субстанции) _____

18. Идентификационный номер образца _____

19. Дата начала испытаний _____._____.

20. Дата окончания испытаний _____._____.

21. Наименование оборудования, применяемого при проведении испытаний, и сроки действия его поверки (калибровки, аттестации) _____

22. Условия проведения испытаний:
температура _____ °С, влажность _____ %.

23. Результаты испытаний:

Наименование показателя (метод испытаний)	Требования нормативного документа по качеству, Государственной фармакопеи, регистрационного досье по упаковке, маркировке упаковки, инструкции по медицинскому применению (листка-вкладыша), документа, подтверждающего качество серии (партии)	Результаты испытания	Вывод
1	2	3	4

24. Заключение:

Результаты испытаний образцов _____
(наименование лекарственного препарата

(фармацевтической субстанции), наименование производителя)

отобранных из серии (партии) _____
соответствуют (не соответствуют) <*> показателям качества _____
(обозначение нормативного документа

_____ по качеству на лекарственный препарат, Государственной фармакопеи или нормативного документа по качеству на фармацевтическую субстанцию) по проверенным показателям соответствуют (не соответствуют) <*>;

соответствуют (не соответствуют) <*> регистрационному досье: по упаковке, маркировке упаковки; инструкции по медицинскому применению (листка-вкладышу); документу, подтверждающему качество серии лекарственного препарата.

Лекарственный препарат (фармацевтическая субстанция) признается качественным (некачественным) <*>.

Испытания образцов лекарственного препарата (фармацевтической субстанции) провел(и) и дал(и) заключение:

(должность служащего)

(подпись)

(инициалы (инициал собственного имени), фамилия)

25. Данный протокол оформлен на _____ листах в _____ экземпляре и направлен _____

26. Результаты испытаний распространяются только на испытанные образцы, отобранные из серии (партии) (результаты испытаний распространяются только на испытанные образцы, предоставленные заказчиком) <*>.

27. Протокол испытаний не может быть воспроизведен не в полном объеме без разрешения руководителя испытательной лаборатории.

<*> Нужно подчеркнуть.

5. Подписать практикум у преподавателя.

ЗАДАНИЯ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ СТУДЕНТОВ

Задание № 1. Составьте схему отбора проб лекарственных препаратов

Задание № 2. Заполните таблицу с характеристиками проведения испытаний стабильности лекарственных препаратов и фармацевтических субстанций

	Долгосрочные исследования	Ускоренные исследования	Промежуточные исследования	Стрессовые исследования
Условия исследований				
Периоды и точки пере-контроля				
Продолжительность				
Характеристика изменений				
Зачем проводятся				

Перечень литературы

1. *Лекционный и теоретический материалы.*
2. *Государственная фармакопея Республики Беларусь (ГФ РБ II): в 2 т. / М-во здравоохранения Республики Беларусь, УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» ; под общ. ред. А. А. Шерякова. Молодечно : тип. «Победа», 2012. Т. 1 : Общие методы контроля качества лекарственных средств. С. 252–257.*
3. *Государственная фармакопея Республики Беларусь (ГФ РБ II) : в 2 т. / РУП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» ; под общ. ред. С. И. Марченко. Молодечно : Победа, 2016. Т. 2 : Контроль качества субстанций для фармацевтического использования и лекарственного растительного сырья. 1368 с.*

4. *Об утверждении* требований к исследованию стабильности лекарственных препаратов и фармацевтических субстанций : решение Коллегии Евразийской экономической комиссии от 10.05.2018 г. № 69 в ред. решения Коллегии от 30.06.2020 г. № 86.

5. *О проведении* контроля качества лекарственных средств до поступления в реализацию, а также лекарственных средств, находящихся в обращении на территории Республики Беларусь : постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 01.03.2010 г. № 20 в ред. постановления от 30.03.2021 г. № 26.

6. *Об утверждении* требований к инструкции по медицинскому применению лекарственных препаратов и общей характеристике лекарственных препаратов для медицинского применения : решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 г. № 88.

7. *О Руководстве* по исчислению даты начала отсчета срока годности готовых лекарственных форм лекарственных препаратов для медицинского применения и ветеринарных лекарственных препаратов : рекомендация Коллегии Евразийской экономической комиссии от 26.02.2020 г. № 2.

8. *Об обращении* с отходами : Закон Республики Беларусь от 20.07.2007 г № 271-З в ред. Закона от 10.05.2019 г. № 186-З.

9. *Об утверждении*, введении в действие общегосударственного классификатора Республики Беларусь : постановление Министерства природных ресурсов и охраны окружающей среды от 09.09.2019 г. № 3-Г.

10. *Об утверждении* Инструкции о правилах и методах обезвреживания отходов лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники : постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 22.11.2002 № 81.

11. *Об утверждении* Санитарных норм и правил «Санитарно-эпидемиологические требования к обращению с медицинскими отходами» : постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 07.02.2018 г. № 14.

12. *Об утверждении* Руководства по составлению нормативного документа по качеству лекарственного препарата : Решение Коллегии Евразийской экономической комиссии от 07.09.2018 № 151.

Занятия № 8

ВНУТРИАПТЕЧНЫЙ КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Цель занятия: ознакомить студентов с фармакопейными требованиями к экспресс-анализу экстемпоральных лекарственных форм, методами, применяемыми при контроле качества лекарственных форм аптечного изготовления;

сформировать у студентов представления о внутриаптечном контроле качества лекарственных средств;

ознакомить студентов с особенностями анализа лекарственных средств аптечного изготовления в испытательных лабораториях.

Требования к исходному уровню знаний: повторить основные принципы стандарта «Надлежащая аптечная практика» и виды внутриаптечного контроля качества лекарственных средств.

Контрольные вопросы по теме занятия

1. Фармакопейные требования к экспресс-анализу лекарственных средств аптечного изготовления.

2. Титриметрические, рефрактометрические и поляриметрические методы как основа контроля качества лекарственных средств аптечного изготовления.

3. Нормы отклонений, допустимых при изготовлении лекарственных средств в аптеках.

4. Внутриаптечный контроль качества лекарственных средств, его виды.

5. Особенности контроля качества в аптеке стерильных лекарственных форм до и после стерилизации.

6. Контроль качества воды очищенной и воды для инъекций в аптеке.

7. Должностные обязанности провизора-аналитика. Оборудование, химическая посуда и реактивы на рабочем месте провизора-аналитика.

8. Документальное оформление результатов химического контроля воды очищенной, воды для инъекций и лекарственных средств, изготовленных в аптеке.

9. Составление заявок на реактивы в испытательную лабораторию. Учет оборота реактивов в аптеке. Возврат аптеками отходов реактивов, содержащих драгоценные металлы, в лабораторию.

10. Особенности контроля качества лекарственных средств аптечного изготовления в испытательных лабораториях. Документальное оформление отбора образцов и результатов контроля качества лекарственных средств аптечного изготовления.

Алгоритм выполнения лабораторной работы

Цель: сформировать у студентов представление о контроле качества лекарственных средств аптечного изготовления при помощи рефрактометрических методов анализа;

освоить и закрепить навыки работы с рефрактометром и расчеты содержания активного вещества в лекарственной форме с оценкой соответствия нормам допустимых отклонений.

Основные сведения для выполнения лабораторной работы студентами представлены в Государственной фармакопее Республики Беларусь, инструкции по эксплуатации рефрактометра, учебных и справочных пособиях и теоретическом материале.

Ход работы:

1. Получить индивидуальное задание у преподавателя. Номер рецепта и состав лекарственной формы указан на флаконе.

Например, 15 % раствор калия йодида.

Rp.: Kalii iodidi 15,0

Aquae purificatae ad 100 ml

2. Внимательно ознакомиться с инструкцией по эксплуатации рефрактометра. Подготовить прибор к работе.

3. Провести калибровку рефрактометра по воде очищенной.
4. Провести измерения показателя преломления испытуемого раствора (не менее трех определений).

5. Провести расчет концентрации вещества в растворе с использованием справочных данных (при необходимости провести экстраполяцию) и фактора преломления.

6. Рассчитать отклонения в массе навески фармацевтической субстанции для испытуемого раствора и сравнить их с допустимыми пределами. Сделать заключение о том, удовлетворительно приготовлена лекарственная форма или нет.

Заключение:

7. Оформить журнал регистрации результатов химического контроля лекарственных средств, изготовленных в аптеке. Форма прилагается.

8. Подписать практикум у преподавателя.

Необходимые для работы студентов материалы размещены в электронном учебно-методическом комплексе дисциплины.

ЖУРНАЛ
регистрации результатов химического контроля лекарственных средств,
изготовленных в аптеке

Дата контроля качества	№ п/п (номер анализа)	Номер серии, номер рецепта или требования (заявки)	Состав лекарственного средства	Результаты контроля		Заключение	Фамилия и подпись лица, изготовившего лекарственное средство	Фамилия и подпись лица, осуществившего контроль качества
				качественного <*>	количественного (формула расчета, показатель преломления)			
1	2	3	4	5	6	7	8	9

<*> Отмечается знаками плюс (+) или минус (-).

ЗАДАНИЯ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ СТУДЕНТА

Согласно статье 6.2 Государственной фармакопеи Республики Беларусь II, т. 1: представить методы идентификации и количественного определения компонентов указанной лекарственной формы с приведением уравнений химических реакций и указанием их аналитического эффекта;

описать ее полный качественный и количественный состав (с учетом наличия вспомогательных веществ);

привести описание внешнего вида и свойств компонентов;

отметить характер изменения окраски при использовании индикатора в титриметрическом методе анализа;

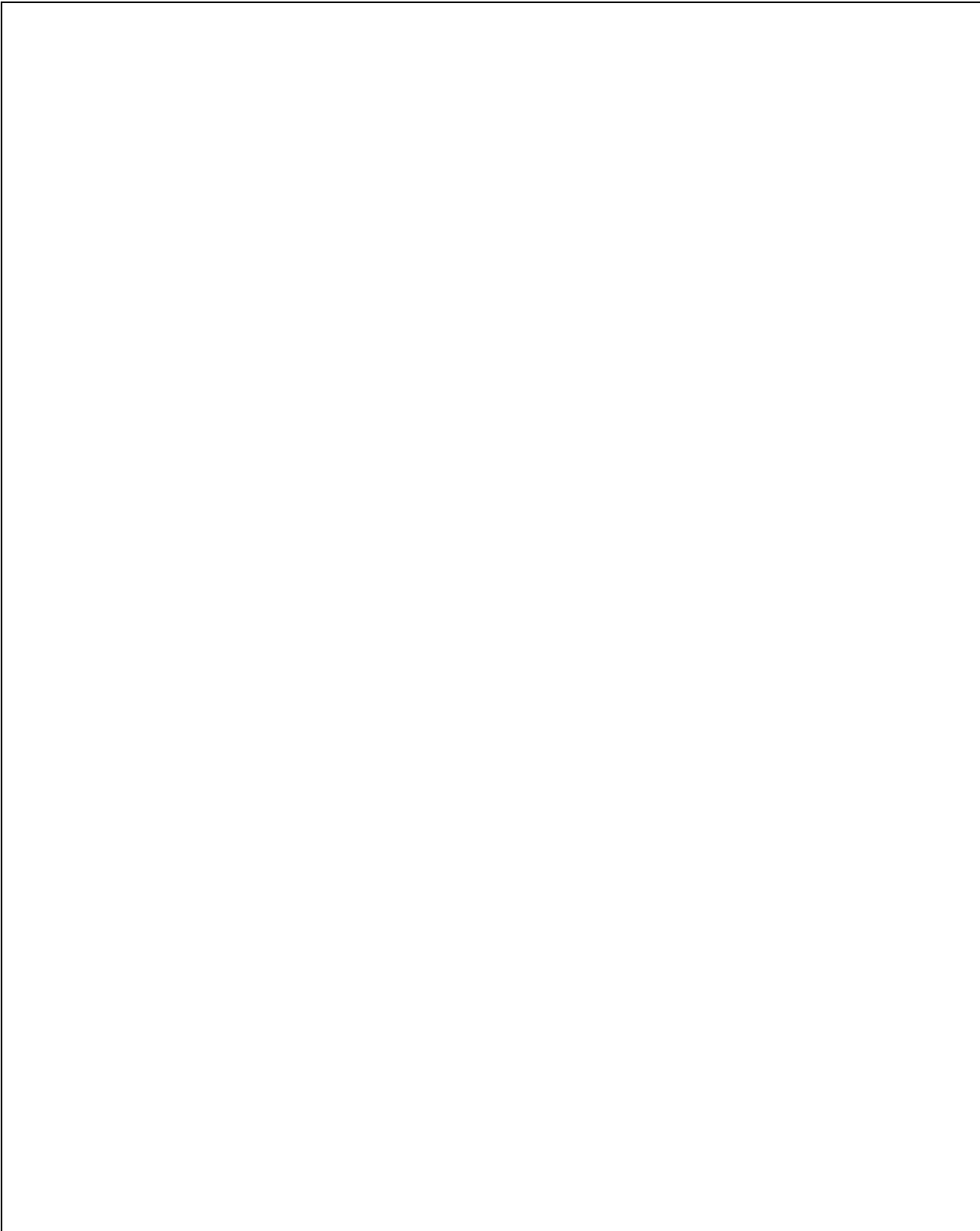
при наличии указать особенности методик выполнения качественных реакций и титриметрического определения веществ.

Список лекарственных форм:

1. Аминокапроновой кислоты 0,5 %, 1 %, 2 %, 3 %, 5 % растворы
2. Аминокапроновой кислоты 5 % раствор для инъекций
3. Аскорбиновой кислоты 2 % раствор
4. Аскорбиновой кислоты порошок
5. Ацетилсалициловой кислоты порошок
6. Борной кислоты 2 %, 3 %, 4 % растворы
7. Глутаминовой кислоты 1 % раствор для инъекций
8. Глюкозы 5 % раствор
9. Глюкозы 5 %, 10 %, 20 %, 30 % растворы без стабилизатора
10. Глюкозы 5 %, 10 %, 20 %, 25 %, 40 % растворы со стабилизатором
11. Глюкозы 10 % раствор с калия хлоридом
12. Дибазола 0,5 %, 1 %, 2 % растворы
13. Дибазола порошок

14. Димедрола 0,1 %, 1 % растворы
15. Димедрола 0,25 %, 0,5 % растворы
16. Димедрола 1 %, 2 % растворы
17. Димедрола 1 %, 2 % растворы для инъекций
18. Димедрола порошок
19. Йода 1 %, 2 % раствор
20. Йода 5 % раствор
21. Йода 10 % раствор
22. Калия йодида 0,1 %, 0,25 %, 0,5 %, 1 %, 2 %, 3 %, 5 % растворы
23. Калия йодида 0,25 %, 1 %, 3 % раствор
24. Калия йодида 20 % раствор
25. Калия перманганата 0,0125 %, 1 %, 5 % растворы
26. Калия хлорида 4 %, 5 %, 7,5 % растворы
27. Кальция хлорида 1 %, 2 %, 2,5 %, 3 %, 5 %, 10 % растворы
28. Кальция хлорида 1 %, 10 % растворы для инъекций
29. Кальция хлорида 50 % раствор
30. Магния сульфата 1 %, 5 %, 14 %, 25 %, 33 % растворы
31. Магния сульфата 25 %, 33 % раствор для инъекций
32. Натрия бромида 1 %, 2 %, 3 % раствор
33. Натрия бромида 20 % раствор
34. Натрия гидрокарбоната 4 % раствор для инъекций
35. Натрия тетрабората и натрия гидрокарбоната раствор
36. Натрия тиосульфата 0,25 %, 2 %, 10 %, 15 %, 20 %, 30 % раствор
37. Натрия хлорида 0,9 %, 2 % раствор
38. Никотинамида 1 % раствор для инъекций
39. Никотиновой кислоты 0,1 %, 0,5 %, 1 % растворы
40. Никотиновой кислоты 1 % раствор для инъекций
41. Новокаина 2 % раствор
42. Пиридоксина гидрохлорида порошок
43. Рибофлавина 0,02 % раствор
44. Сульфацила натрия 15 %, 20 %, 30 % раствор
45. Фурацилина 0,02 % раствор
46. Фурацилина 0,02 % раствор изотонический
47. Хлористоводородной кислоты 1 %, 2 % растворы
48. Цинка сульфата 2 % раствор
49. Эуфиллина 1 % раствор
50. Эуфиллина порошок с сахарозой

Номер рецепта для каждого студента выбирает преподаватель.



Перечень литературы

1. *Лекционный и теоретический материалы.*
2. *Государственная фармакопея Республики Беларусь (ГФ РБ II): в 2 т. / М-во здравоохранения Республики Беларусь, УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» ; под общ. ред. А. А. Шерякова. Молодечно : тип. «Победа», 2012. Т. 1 : Общие методы контроля качества лекарственных средств. С. 1013–1052.*
3. *Государственная фармакопея Республики Беларусь (ГФ РБ II) : в 2 т. / РУП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» ; под общ. ред. С. И. Марченко. Молодечно : Победа, 2016. Т. 2 : Контроль качества субстанций для фармацевтического использования и лекарственного растительного сырья. 1368 с.*
4. *Ермилова, Е. В. Анализ лекарственных средств аптечного и заводского производства : учебное пособие / Е. В. Ермилова, Т. В. Кадырова, В. В. Дудко. Томск : СибГМУ, 2010. 201 с.*
5. *Илларионова, Е. А. Метод рефрактометрии. Применение в фармацевтическом анализе : учебное пособие / Е. А. Илларионова, И. П. Сыроватский. Иркутск : ИГМУ, 2017. 51 с.*
6. *Куликов, В. А. Контроль качества лекарственных средств, изготавливаемых в аптеке / В. А. Куликов, Л. Л. Абраменко, Р. А. Родионова. Витебск : ВГМУ, 2012. 118 с.*
7. *Об утверждении Надлежащей аптечной практики : постановление Министерства здравоохранения от 27.12.2006 г. № 120 в ред. постановления от 23.02.2021 г. № 14.*
8. *Об утверждении Инструкции о порядке и условиях контроля качества лекарственных средств, изготовленных в аптеках : постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 17.04.2015 г. № 49 в ред. постановления от 14.08.2020 г. № 71.*

Занятия № 9

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЕ ИНСПЕКТИРОВАНИЕ

Цель занятия: ознакомить студентов с порядком проведения фармацевтического инспектирования;

сформировать у студентов представления о схеме проверки состояния внутриаптечного контроля качества лекарственных средств.

Требования к исходному уровню знаний: повторить основные положения нормативных правовых актов, касающихся организации работы аптек по аптечному изготовлению и контролю качества лекарственных средств; санитарно-эпидемиологические требования для аптек и основы контрольной (надзорной) деятельности в Республике Беларусь.

Контрольные вопросы по теме занятия

1. Нормативные правовые акты в области контрольной (надзорной) деятельности в Республике Беларусь.

2. Инспектирование аптечного изготовления лекарственных средств.

3. Схема проверки состояния внутриаптечного контроля качества лекарственных средств.

4. Проверка правил получения воды очищенной, воды для инъекций и обработки посуды, вспомогательного материала.

5. Перечень вопросов, подлежащих проверке в рамках надзора за условиями розничной реализации, транспортировки, хранения и сроками годности лекарственных средств в аптеке.

Алгоритм выполнения лабораторной работы

Цель: сформировать у студентов представление о составлении заявки-требования на реактивы в контрольно-аналитическую лабораторию.

Основные сведения для выполнения лабораторной работы студентами представлены в теоретическом и лекционном материале.

Ход работы:

1. Используя теоретический и лекционный материал, составить **заявку-требование** на следующие реактивы: *Натрия гидроксида раствор Р 20 мл; Серебра нитрата раствор Р₂ 30 мл; Фенолфталеина раствор 10 мл; Хлористоводородная кислота разведенная Р 15 мл; Железа (III) хлорида раствор Р₁ 20 мл.*

Требование № ____
 в контрольно-аналитической лаборатории ТП РУП «Белфармация»
 от аптеки № 101 ТП РУП «Белфармация»
 от «__» _____ 20__ г.
 на следующие реактивы:

№ п/п	Наименование	Ед. изм.	Затреб. кол-во	Отпущ. кол-во	Дата пригот.	Примеч.

Затребовал: зав. аптекой _____ / _____ /
 Провизор-аналитик аптеки _____ / _____ /
 Отпустил: провизор-аналитик контрольно-аналитической лаборатории
 ТП РУП «Белфармация» _____ / _____ /

2. Подписать практикум у преподавателя.

Пример решения задачи

Лекарственная форма приготовлена в виде внутриаптечной заготовки согласно следующей прописи:

Rp.: Acidi ascorbinici 0,05
 Glucosi 0,1
 M.f.p.
 D.t.d. №10

1) В ходе определения массы отдельных доз порошка получили следующие результаты в граммах: 0,154; 0,147; 0,153; 0,150; 0,161; 0,148; 0,149; 0,156; 0,152; 0,160; 0,150. Дайте заключение об удовлетворительности приготовления лекарственной формы по результатам физического контроля.

2) Для количественного определения аскорбиновой кислоты навеску порошка массой 0,05 г растворяют в 5 мл воды, прибавляют 2 капли раствора фенолфталеина и титруют 0,1000 М раствором натрия гидроксида до появления розового окрашивания.

1 мл 0,1000 М раствора натрия гидроксида соответствует 17,61 мг С₆Н₈О₆.

Дайте заключение об удовлетворительности приготовления лекарственной формы, если на титрование израсходовали 0,9 мл титранта (по результатам химического контроля).

Решение:

1) Согласно таблице **6.3.1.-1** нормы допустимых отклонений: $\pm 10\%$. Прописанная масса одной дозы составляет 0,15 г. Рассчитываем диапазон допустимых значений, исходя из прописанной массы порошка:

$$0,15 \times 0,1 = 0,015; [0,135-0,165 \text{ г}]$$

Ответ: лекарственная форма приготовлена удовлетворительно.

$$2) m = \frac{V_T \times T \times m_{\text{пор.}}}{m_{\text{нав.}}} = \frac{0,9 \text{ мл} \times 17,61 \times 10^{-3} \text{ г/мл} \times 0,15 \text{ г}}{0,05 \text{ г}} = 0,047 \text{ г}$$

Масса навески аскорбиновой кислоты в прописи составляет 0,05 г. Находим по таблице **6.3.1.-3** нормы допустимых отклонений: $\pm 15\%$. Рассчитываем диапазон допустимых значений, исходя из прописанной массы навески:

$$0,05 \times 0,15 = 0,0075; [0,0425-0,0575 \text{ г}]$$

Ответ: лекарственная форма приготовлена удовлетворительно.

ЗАДАЧИ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОГО РЕШЕНИЯ СТУДЕНТОМ

1. Лекарственная форма приготовлена в виде внутриаптечной заготовки согласно следующей прописи:

Rp.: Euphyllini 0,003
Saccharosi 0,2
M.f.p.
D.t.d. №10.

1) В ходе определения массы отдельных доз порошка получили следующие результаты в граммах: 0,200; 0,218; 0,195; 0,211; 0,198; 0,203; 0,209; 0,189; 0,205; 0,210; 0,204. Дайте заключение об удовлетворительности приготовления лекарственной формы по результатам физического контроля.

2) Для количественного определения эуфиллина навеску порошка массой 0,400 г растворяют в 5 мл воды, свободной от углерода диоксида, и титруют 0,02 М раствором кислоты хлористоводородной до появления розового окрашивания, используя в качестве индикатора раствор метилового оранжевого.

1 мл 0,02 М раствора кислоты хлористоводородной соответствует 0,601 мг $\text{C}_2\text{H}_8\text{N}_2$; при пересчете на теофиллин-этилендиамин результат умножают на коэффициент 7,02 (соответствует 14,25 % этилендиамина в субстанции).

Дайте заключение об удовлетворительности приготовления лекарственной формы, если на титрование израсходовали 1,2 мл титранта (по результатам химического контроля).

2. Лекарственная форма приготовлена в виде внутриаптечной заготовки согласно следующей прописи:

Rp.: Ung. Acidi salicylici 3 % – 100,0
D.S.

1) В ходе определения массы мази получили следующий результат: 98,56 г. Дайте заключение об удовлетворительности приготовления лекарственной формы по результатам физического контроля.

2) Для количественного определения ацетилсалициловой кислоты к навеске мази массой 1,0 г прибавляют спирт этиловый 96 % и нагревают на водяной бане. Титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида до появления розового окрашивания, используя в качестве индикатора раствор фенолфталеина.

1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида соответствует 13,81 мг $C_8H_8O_4$.

Дайте заключение об удовлетворительности приготовления лекарственной формы, если на титрование израсходовали 2,1 мл титранта (по результатам химического контроля).

3. Лекарственная форма приготовлена согласно следующей прописи:

Rp.: Sol. Dimedroli 1 % – 100 ml
D.S. Для инъекций.

1) В ходе определения общего объема лекарственной формы получили следующий результат: 100,4 мл. Дайте заключение об удовлетворительности приготовления лекарственной формы по результатам физического контроля.

2) Для количественного определения димедрола к пробе объемом 1,0 мл прибавляют 1-2 капли раствора бромфенолового синего, по каплям кислоту уксусную до зеленовато-желтого окрашивания и титруют 0,02 М раствором серебра нитрата до появления фиолетового окрашивания.

1 мл 0,02 М раствора серебра нитрата соответствует 5,836 мг $C_{17}H_{21}NO \cdot HCl$.

Дайте заключение об удовлетворительности приготовления лекарственной формы, если на титрование израсходовали 1,7 мл титранта (по результатам химического контроля).

4. Лекарственная форма приготовлена согласно следующей прописи:

Rp.: Sol. Kalii iodidi 5 % – 200 ml
D.S. Глазные капли.

1) В ходе определения общего объема лекарственной формы получили следующий результат: 202,6 мл. Дайте заключение об удовлетворительности приготовления лекарственной формы по результатам физического контроля.

2) Для количественного определения калия иодида используют метод рефрактометрии. $F_{\text{KI}, 5\%} = 0,00130$. Показатель преломления испытуемого раствора составил 1,3396. Дайте заключение об удовлетворительности приготовления лекарственной формы.

5. Концентрированный раствор приготовлен согласно следующей прописи:

Rp.: Sol. Calcii chloridi 50 % – 100 ml

Для количественного определения кальция хлорида используют метод рефрактометрии. $F_{\text{CaCl}_2, 50\%} = 0,00108$. Показатель преломления испытуемого раствора составил 1,3872. Дайте заключение об удовлетворительности приготовления лекарственной формы.

6. Лекарственная форма приготовлена согласно следующей прописи:

Rp.: Sol. Furacilini 0,02 % – 1000 ml

D.S.: для промываний

Для количественного определения фурацилина 5,0 мл испытуемого образца помещают в колбу со шлифом, прибавляют 2,0 мл 0,05 М раствора йода, 0,4 мл натрия гидроксида раствора разведенного, перемешивают, выдерживают в течение 2 минут и прибавляют 2 мл кислоты серной разведенной. Выделившийся йод титруют 0,1 М раствором натрия тиосульфата до исчезновения синего окрашивания, используя в качестве индикатора 1 мл раствора крахмала, свободного от йодидов. Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,05 М раствора йода соответствует 4,954 мг $\text{C}_6\text{H}_6\text{N}_4\text{O}_4$.

Дайте заключение об удовлетворительности приготовления лекарственной формы, если на титрование израсходовали 0,8 мл титранта. В контрольном опыте израсходовали 1,0 мл титранта (по результатам химического контроля).

7. **Лекарственная форма** приготовлена согласно следующей прописи:

Rp.: Sol. Acidi nicotini 0,1 % – 100 ml

D.S.: для инъекций

Для количественного определения никотинной кислоты 5,0 мл испытуемого раствора помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, прибавляют 2 капли раствора фенолфталеина, затем по каплям 0,1 М раствор натрия гидроксида до появления розового окрашивания. К полученному раствору прибавляют 5,0 мл 5 % раствора меди (II) сульфата, выдерживают в течение 10 минут, доводят водой до объема 50,0 мл, перемешивают, фильтруют, отбрасывая первые 15 мл фильтрата. 25,0 мл фильтрата помещают в колбу со шлифом, прибавляют 5,0 мл кислоты хлористоводородной разведенной и 1,0 г калия йодата. Колбу закрывают пробкой и выдерживают в течение 10 минут в защищенном от света месте. Выделившийся йод титруют 0,01 М раствором натрия тиосульфата. Параллельно проводят контрольный опыт.

1 мл 0,01 М раствора натрия тиосульфата соответствует 2,462 мг $C_6H_5NO_2$.

Дайте заключение об удовлетворительности приготовления лекарственной формы, если на титрование израсходовали 1,2 мл титранта. В контрольном опыте израсходовали 0,1 мл титранта (по результатам химического контроля).

ЗАДАНИЯ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ СТУДЕНТА

Задание № 1. Дайте определение следующим терминам

Инспектирование (фармацевтическая инспекция)

Фармацевтический инспектор

Контрольный список вопросов (чек-лист)

Задание № 2. Составьте перечень вопросов для контрольного списка (чек-листа) при фармацевтическом инспектировании аптеки

Задание № 3. В рамках фармацевтического инспектирования была осуществлена проверка деятельности аптеки пятой категории. Укажите выявленные нарушения законодательства и соответствующие пункты нормативных правовых актов.

Аптека пятой категории расположена в торговом центре и имеет отдельный вход для покупателей и не имеет отдельного входа для получения товара. Установлено, что в торговом зале в уголке покупателя отсутствует утвержденный график проведения санитарных дней. В ходе наблюдения за фармацевтическими работниками аптеки установлено, что провизор-рецептар реализовал 1 блистер лекарственного препарата «Каптоприл 25 мг таблетки» без инструкции по медицинскому применению и без указания способа применения. Также было выявлено, что 13 июня в 21.15 фармацевт-рецептар аптеки реализовал лекарственный препарат «Календулы настойка». При проверке соблюдения условий хранения установлено, что следующие лекарственные препараты хранились совместно: «Пустырника настойка», «Валерианы настойка», «Пиона уклоняющегося настойка», «Боярышника настойка», «Успокоительные капли»; «Сердечные капли», «Трикардин». Кроме того, «Клей БФ-6» хранился совместно с ранозаживляющими лекарственными препаратами для наружного применения. На момент проверки в ассортименте аптеки отсутствовал обязательный для наличия лекарственный препарат в форме таблеток с МНН «Метоклопрамид».

В аптеке имеются два шкафа для одежды работников, в одном из которых хранится верхняя одежда, а в другом – сменная одежда всех работников аптеки вместе (без чехла). В двух холодильниках (с температурными режимами 2-10°C и 10-15°C), а также в зоне хранения аптеки средства измерений (термогигрометры) размещаются по результатам проведенного картирования. Установлено, что в карте (журнале) учета температуры и относительной влажности воздуха отсутствуют сведения о дате следующей поверки термогигрометра.

Выявленное нарушение	Пункт нормативного правового акта

Перечень литературы

1. *Лекционный и теоретический материалы.*
2. *Государственная фармакопея Республики Беларусь (ГФ РБ II): в 2 т. / М-во здравоохранения Республики Беларусь, УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» ; под общ. ред. А. А. Шерякова. Молодечно : тип. «Победа», 2012. Т. 1 : Общие методы контроля качества лекарственных средств. 1220 с.*
3. *Об обращении лекарственных средств* : указ Президента Республики Беларусь от 31.12.2019 г. № 499.
4. *О совершенствовании контрольной (надзорной) деятельности в Республике Беларусь* : указ Президента Республики Беларусь от 16.10.2009 г. № 510 в ред. указа от 28.02.2022 г. № 73.
5. *Об утверждении формы контрольных списков вопросов (чек-листов), применяемых в сфере надзора за условиями промышленного производства, аптечного изготовления, реализации, хранения, транспортировки и медицинского применения лекарственных средств в организациях здравоохранения* : приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 29.01.2018 г. № 61.
6. *Об утверждении Надлежащей аптечной практики* : постановление Министерства здравоохранения от 27.12.2006 г. № 120 в ред. постановления от 23.02.2021 г. № 14.
7. *Об утверждении Инструкции о случаях и порядке инспектирования аптечного изготовления лекарственных средств на предмет соответствия требованиям Надлежащей аптечной практики и требованиям Государственной фармакопеи Республики Беларусь* : постановление от 17.04.2015 г. № 51.
8. *Об инспектировании (фармацевтических инспекциях) на соответствие надлежащим фармацевтическим практикам* : постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 18.11.2020 г. № 102.
9. *Об утверждении Санитарных норм и правил «Санитарно-эпидемиологические требования для аптек» и признании утратившими силу некоторых постановлений Министерства здравоохранения Республики Беларусь и отдельного структурного элемента постановления Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 03.11.2011 г. № 111* : постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 01.10.2012 г. № 154.
10. *Об утверждении специфических санитарно-эпидемиологических требований* : постановление Министерства здравоохранения от 03.03.2020 г. № 130 в ред. постановления от 02.02.2022 г. № 63.
11. *Об утверждении Правил проведения фармацевтических инспекций* : решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 г. № 83 в ред. решения 08.02.2021 г. № 7.
12. *О мерах по реализации Указа Президента Республики Беларусь от 31 декабря 2019 г. № 499* : постановление Совета Министров Республики Беларусь от 01.04.2020 г. № 191 в ред. постановления 25.03.2022 г. № 175.

Занятия № 10

СТАТИСТИЧЕСКАЯ ОБРАБОТКА РЕЗУЛЬТАТОВ ХИМИЧЕСКОГО ЭКСПЕРИМЕНТА

Цель занятия: ознакомить студентов с фармакопейными требованиями к статистической обработке результатов химического эксперимента, метрологическими характеристиками методик анализа;

сформировать у студентов представления о метрологии как науке, государственной метрологической службе Республики Беларусь и системе обеспечения единства измерений;

закрепить знаний студентов о применении стандартных образцов в фармацевтическом анализе.

Требования к исходному уровню знаний: повторить основные принципы статистической обработки результатов химического анализа.

Контрольные вопросы по теме занятия

1. Метрология. Система обеспечения единства измерений в Республике Беларусь.
2. Государственная метрологическая служба Республики Беларусь.
3. Метрологическая оценка: утверждение типа средства измерений, утверждение типа стандартного образца, поверка, калибровка, метрологическая экспертиза, аттестация методик (методов) измерений, сличение результатов измерений.
4. Стандартные образцы, их применение для контроля качества лекарственных средств.
5. Требования Государственной фармакопеи Республики Беларусь к статистической обработке данных. Выборка, вариационный ряд. Проверка однородности выборок, исключение выпадающих значений.
6. Алгоритм расчета метрологических характеристик методики химического анализа: среднее значение, число степеней свободы, стандартное отклонение, доверительная вероятность, значение t-критерия Стьюдента, полуширина доверительного интервала, неопределенность среднего результата.
7. Сравнение двух методик анализа по воспроизводимости.

Примера решения типовой задачи по статистической обработке данных химического эксперимента

Пример, провести проверку однородности выборки. Рассчитать метрологические характеристики результатов количественного определения бромгексина в субстанции: 98,81 %; 101,05 %; 99,10 %; 99,26 %; 100,40 %; 99,65 %; 100,50 %.

Решение: 1) Составляем вариационный ряд

$$X_1 = 98,81 \%$$

$$X_2 = 99,10 \%$$

$$X_3 = 99,26 \%$$

$$X_4 = 99,65 \%$$

$$X_5 = 100,40 \%$$

$$X_6 = 100,50 \%$$

$$X_7 = 101,05 \% \quad n = 7$$

2) Проверяем однородность выборки

$$R = 101,05 - 98,81 = 2,24$$

$$Q_1 = (99,10 - 98,81) / 2,24 = 0,129$$

$$Q_7 = (101,05 - 100,50) / 2,24 = 0,25$$

$$Q_{\text{Табл}} = 0,51 \text{ (таблица 11.-1 ГФ РБ, т. 1)}$$

$Q_1 < Q_{\text{Табл}}$ и $Q_7 < Q_{\text{Табл}}$, значит выборка однородна

3) Расчет метрологических характеристик

$$\bar{X} = (98,81 + 99,10 + 99,26 + 99,65 + 100,40 + 100,50 + 101,05) / 7 = 99,82 \%$$

$$s^2 = ((99,82 - 98,81)^2 + (99,82 - 99,10)^2 + (99,82 - 99,26)^2 + (99,82 - 99,65)^2 + (99,82 - 100,40)^2 + (99,82 - 100,50)^2 + (99,82 - 101,05)^2) / (7 - 1) = \frac{4,1927}{6} = 0,6987$$

$$s = \sqrt{s^2} = \sqrt{0,6987} = 0,83$$

$$RSD = s \times 100 \% / \bar{X} = 0,83 \times 100 \% / 99,82 = 0,83 \%$$

$$s_{\bar{X}} = \frac{s}{\sqrt{n}} = \frac{0,83}{\sqrt{7}} = 0,31$$

$$\Delta \bar{X} = t(P_2; n - 1) \times s_{\bar{X}} = 2,4469 \times 0,31 = 0,76 \text{ (таблица 11.-2 ГФ РБ, т. 1)}$$

$$\bar{\varepsilon} = \Delta \bar{X} \times 100 \% / \bar{X} = 0,76 \times 100 \% / 99,82 = 0,76 \%$$

Ответ: $\bar{X} \pm \Delta \bar{X} = 99,82 \pm 0,76 \%$; $\bar{X} = 99,82 \%$; $s = 0,83$; $RSD = 0,83 \%$; $\Delta \bar{X} = 0,76$; $\bar{\varepsilon} = 0,76 \%$.

Пример, при анализе двух серий таблеток кеторолака трометамина методом высокоэффективной жидкостной хроматографии были получены следующие результаты параллельных определений массы лекарственного вещества в 1 таблетке (мг): I серия – 10,4, 10,8, 10,6, 10,6; II серия – 12,1; 11,6; 11,8. Имеются ли статистически достоверные различия в содержании кеторолака в таблетках двух серий?

Вначале рассчитаем средние значения и дисперсии для двух выборок:

$$\bar{m}_1 = \frac{10,4 + 10,8 + 10,6 + 10,6}{4} = 10,6 \text{ мг}; \quad S_1^2 = \frac{(-0,2)^2 + 0,2^2 + 0 + 0}{3} = 2,7 \cdot 10^{-2};$$

$$\bar{m}_2 = \frac{12,1 + 11,6 + 11,8}{3} = 11,8 \text{ мг}; \quad S_2^2 = \frac{0,3^2 + (-0,2)^2 + 0}{2} = 6,5 \cdot 10^{-2};$$

Сравним воспроизводимость результатов анализа двух серий таблеток (дисперсии двух выборок):

$$F = \frac{S_2^2}{S_1^2} = \frac{6,5 \cdot 10^{-2}}{2,7 \cdot 10^{-2}} = 2,4$$

Для $P = 0,95$; величины f для большей дисперсии равной 2, и для меньшей — 3, значение $F_{\text{крит}}$ равно 9,55 (таблица 11.-5). Так как $F < F_{\text{крит}}$, воспроизводимость одинаковая.

Рассчитаем средневзвешенное значение дисперсии и экспериментальное значение t -критерия.

$$\overline{S^2} = \frac{(n_1 - 1)S_1^2 + (n_2 - 1)S_2^2}{n_1 + n_2 - 2} = \frac{3 \cdot 2,7 \cdot 10^{-2} + 2 \cdot 6,5 \cdot 10^{-2}}{5} = 4,2 \cdot 10^{-2}$$

$$t_{\text{эсп}} = \frac{|\bar{m}_1 - \bar{m}_2|}{\sqrt{\overline{S^2}}} \sqrt{\frac{n_1 n_2}{n_1 + n_2}} = \frac{1,2}{\sqrt{4,2 \cdot 10^{-2}}} \sqrt{\frac{12}{7}} = 7,7$$

Критическое значение t -критерия для $P = 0,95$ и $f = 5$ равно 2,57. Так как экспериментальное значение t -критерия оказалось больше критического, следовательно, содержание кеторолака трометамина в таблетках второй серии больше, чем в таблетках первой серии.

Ответ: имеются.

ЗАДАЧИ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОГО РЕШЕНИЯ СТУДЕНТОМ

1. Провести проверку однородности выборки. Рассчитать метрологические характеристики результатов количественного определения индометацина в субстанции: 99,03 %; 99,40 %; 98,77 %; 98,83 %; 99,21 %; 98,95 %; 98,74 %; 98,88 %.

2. Провести проверку однородности выборки. Рассчитать метрологические характеристики результатов количественного определения цефалексина в субстанции: 99,59 %; 100,03 %; 100,06 %; 100,06 %; 100,00 %; 99,84 %; 99,90 %.

3. Провести проверку однородности выборки. Рассчитать метрологические характеристики результатов количественного определения ксилومتазолина в субстанции: 97,6 %; 97,0 %; 100,2 %; 100,0 %; 98,6 %; 99,0 %; 99,5 %; 99,4 %.

4. При определении содержания стрептоцида в образце линимента получены следующие результаты: 9,52 %; 9,55 %; 9,83 %; 10,12 %; 9,88 %; 10,01 % и 10,33 %. Провести проверку однородности выборки. Рассчитать метрологические характеристики.

5. При проведении девяти определений содержания общего азота в плазме крови получены следующие данные в %: 0,62; 0,81; 0,83; 0,86; 0,87; 0,90; 0,94; 0,98; 0,99. Проверить однородность выборки и рассчитать метрологические характеристики.

6. При определении содержания анестезина в мази получены следующие данные в %: 9,52; 9,55; 9,83; 10,12; 10,33; 9,96; 10,05; 9,96. Проверить однородность выборки и рассчитать метрологические характеристики.

7. Проверить однородность выборки и рассчитать метрологические характеристики результатов химического эксперимента в %: 49,80; 49,83; 49,87; 49,87; 49,92; 50,01; 50,05.

8. Результаты количественного определения фенольных соединений в цветках девясилла высокого при помощи спектрофотометрического метода составили: 3,12 %; 3,12 %; 4,12 %; 5,13 %; 4,20 %; 4,18 %; 3,98 %; 4,02 %; 4,13 %; 4,20 %. Проверить однородность выборки и рассчитать метрологические характеристики.

9. Проверить однородность выборки и рассчитать метрологические характеристики результатов количественного определения: 5,67 %; 5,54 %; 5,57 %; 5,24 %; 5,14 %; 5,74 %; 5,25 %; 5,47 %.

10. Результаты количественного определения фенольных соединений в цветках рудбекии шершавой при помощи метода жидкостной хроматографии составили: 2,32 %; 4,12 %; 3,18 %; 3,43 %; 3,14 %; 3,50 %; 3,21 %; 3,69 %; 2,92 %; 2,86 %. Проверить однородность выборки и рассчитать метрологические характеристики.

11. Проверить однородность выборки и рассчитать метрологические характеристики результатов количественного определения флавоноидов в листьях черники: 1,20 %; 1,12 %; 1,23 %; 1,81 %; 1,53 %; 1,32 %; 2,32 %; 1,04 %; 1,42 %; 1,13 %.

12. Результаты количественного определения флавоноидов в цветках календулы лекарственной при помощи спектрофотометрического метода составили: 1,35 %; 1,29 %; 1,45 %; 1,14 %; 1,26 %; 1,36 %; 1,47 %; 1,31 %. Проверить однородность выборки и рассчитать метрологические характеристики.

13. Результаты количественного определения флавоноидов в цветках календулы лекарственной при помощи метода жидкостной хроматографии составили: 1,02 %; 0,96 %; 1,05 %; 1,31 %; 1,14 %; 1,10 %; 1,50 %; 1,02 %; 0,50 %; 0,99 %. Проверить однородность выборки и рассчитать метрологические характеристики.

14. Результаты количественного определения флавоноидов в траве душицы при помощи метода жидкостной хроматографии составили: 1,05 %; 0,99 %; 1,01 %; 1,04 %; 0,95 %; 1,06 %; 0,98 %. Проверить однородность выборки и рассчитать метрологические характеристики.

15. Проверить однородность выборки и рассчитать метрологические характеристики результатов химического эксперимента в %: 51,80; 51,83; 51,87; 51,87; 51,92; 50,01; 50,05.

16. Проверить однородность выборки и рассчитать метрологические характеристики результатов количественного определения: 4,67 %; 4,54 %; 4,57 %; 4,24 %; 4,14 %; 4,74 %; 5,25 %; 5,47 %.

Алгоритм выполнения лабораторной работы

Цель: сформировать у студентов представление о составлении свидетельства о поверке оборудования и вычислении доверительного интервала средней величины.

Основные сведения для выполнения лабораторной работы студентами представлены в Государственной фармакопее Республики Беларусь, т. 1.

Ход работы:

1. Составить ***свидетельство о поверке*** рН-метра Hanna HI 2211 (№H0054769) с диапазоном измерений 0–14 ед. рН по прилагаемой форме. Класс точности (погрешность) составляет $\pm 0,1$ ед. рН. Владелец: ОДО «Белаквилон».

2. Используя Государственную фармакопею Республики Беларусь, т. 1, провести статистическую обработку результатов рефрактометрического эксперимента, полученных при выполнении лабораторной работы на занятии по внутриаптечному контролю качества лекарственных средств. Представить итоговый результат в виде среднего значения и его доверительного интервала.

3. Подписать практикум у преподавателя.

Справочные материалы размещены в электронном учебно-методическом комплексе.

(полное наименование юридического лица, уполномоченного на осуществление государственной поверки средств измерений)

(наименование и номер свидетельства об уполномочивании на осуществление государственной поверки средств измерений)

Логотип
организации,
выдавшей
свидетельство
о государственной
поверке
(при наличии)

СВИДЕТЕЛЬСТВО О ГОСУДАРСТВЕННОЙ ПОВЕРКЕ

№ _____

Дата государственной поверки ____ ____ г.

Действительно до¹ ____ ____ г.

Средства измерений

(вписать нужное)

(наименование, тип, модификация средства измерений (согласно сертификату об утверждении типа

средства измерений), состав средства измерений)

Идентификационный номер

(заводской (серийный), или инвентарный, или номенклатурный номер, указанный на средстве измерений)

Обязательные метрологические требования:

(диапазон измерений, разряд, класс точности (или) погрешность средства измерений в соответствии с описанием типа)

Заявитель

(наименование юридического лица или фамилия, собственное имя, отчество (при наличии) физического лица или индивидуального предпринимателя)

Государственная поверка проведена в соответствии с методикой поверки:

(наименование и (или) обозначение документа)

с применением эталонов единиц величин:

(наименование, тип, заводской номер, разряд, класс точности или погрешность,

документ (регистрационный номер средства измерений, применяемого в качестве эталона единиц величин (при наличии))

Результаты государственной поверки (при необходимости)

На основании результатов государственной поверки средство измерений соответствует обязательным метрологическим требованиям и признано пригодным к применению.

Знак государственной поверки:

Государственный поверитель

(подпись)

(инициалы, фамилия)

Настоящее свидетельство подтверждает прослеживаемость измерений, выполняемых с помощью данного средства измерений, до единиц величин Международной системы единиц (СИ), которые воспроизводятся через _____

Адрес юридического лица, уполномоченного на проведение государственной поверки, тел.:

¹ Дата, до которой действует свидетельство государственной поверке, включительно.

ЗАДАЧИ ДЛЯ РЕШЕНИЯ НА ЗАНЯТИИ

Во всех приведенных заданиях необходимо провести статистическую обработку результатов испытаний:

- ✓ *определить, есть ли в приведенной выборке промахи;*
- ✓ *рассчитать среднее выборки, дисперсию, стандартное отклонение, стандартное отклонение выборочного среднего, относительное стандартное отклонение результата анализа;*
- ✓ *определить границы доверительного интервала (доверительная вероятность 95 %);*
- ✓ *рассчитать неопределенность среднего результата.*

В случае если приведены результаты анализа при помощи двух различных методик, необходимо сравнить их воспроизводимость.

Задача 1

В ходе определения содержания действующего вещества в лекарственном средстве А были получены следующие результаты (%). Проведите статистическую обработку полученных данных.

99,5	96,9	90,1	100,0	103,4	97,7	100,1	102,2	98,5	105,6
------	------	------	-------	-------	------	-------	-------	------	-------

Задача 2

В результате определения содержания магния в сплаве получены следующие значения (% по массе):

7,48	7,44	7,49	7,52	7,50	7,47	7,55	7,58
------	------	------	------	------	------	------	------

--

Задача 3

При определении меди в золе растений двумя различными методами были получены следующие результаты (мкг):

✓ спектрофотометрически:

0,72	0,75	0,73	0,74	0,79	0,72
------	------	------	------	------	------

✓ полярографически:

0,76	0,74	0,75	0,73
------	------	------	------

Сравните воспроизводимость определений.

--

Задача 4

В составе лекарственного средства определялось содержание примеси N. Содержание указанной примеси в исследуемых пробах (%) составило:

0,42	0,44	0,47	0,41	0,44	0,43	0,40	0,43
------	------	------	------	------	------	------	------

Проведите статистическую обработку полученных данных, определите границы доверительного интервала (доверительная вероятность 95 %).

Задача 5

При определении концентрации соляной кислоты двумя различными методиками были получены следующие значения:

Методика 1	0,1113	0,1112	0,1109	0,1111
Методика 2	0,1106	0,1103	0,1107	0,1105

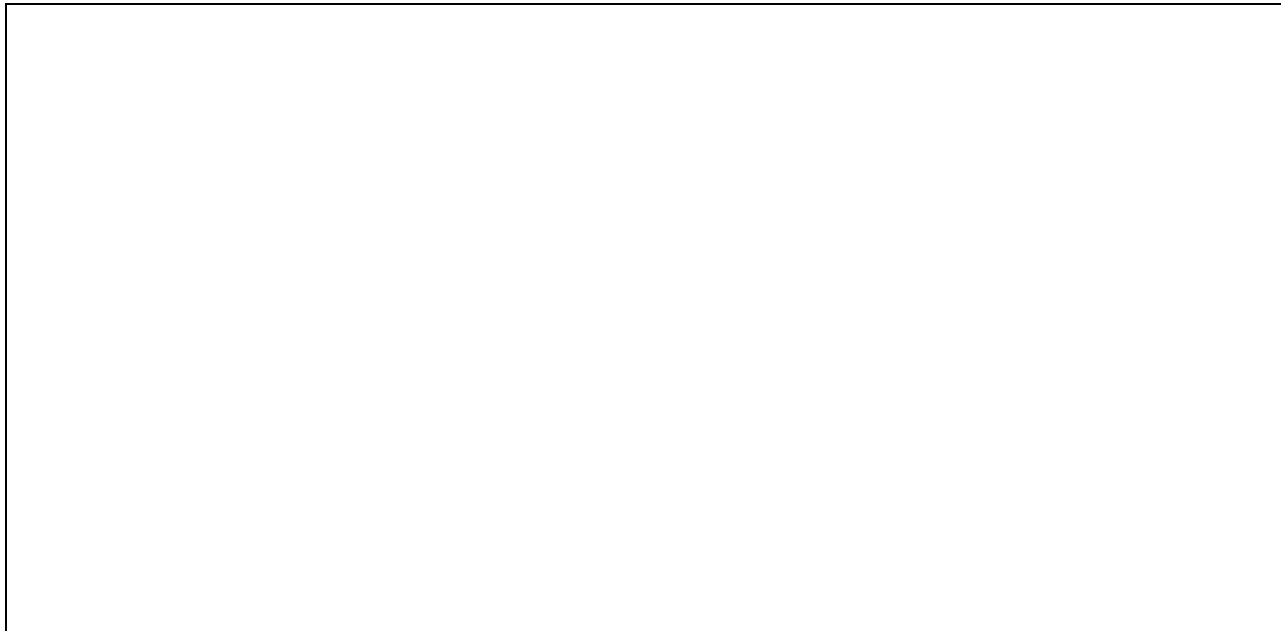
Сравните воспроизводимость определений.

Задача 6

Студент получил следующие результаты при титровании раствора карбоната натрия соляной кислотой (мл):

10,31; 10,26; 10,21; 10,55; 10,27

Проведите статистическую обработку полученных данных, определите границы доверительного интервала (доверительная вероятность 95 %).

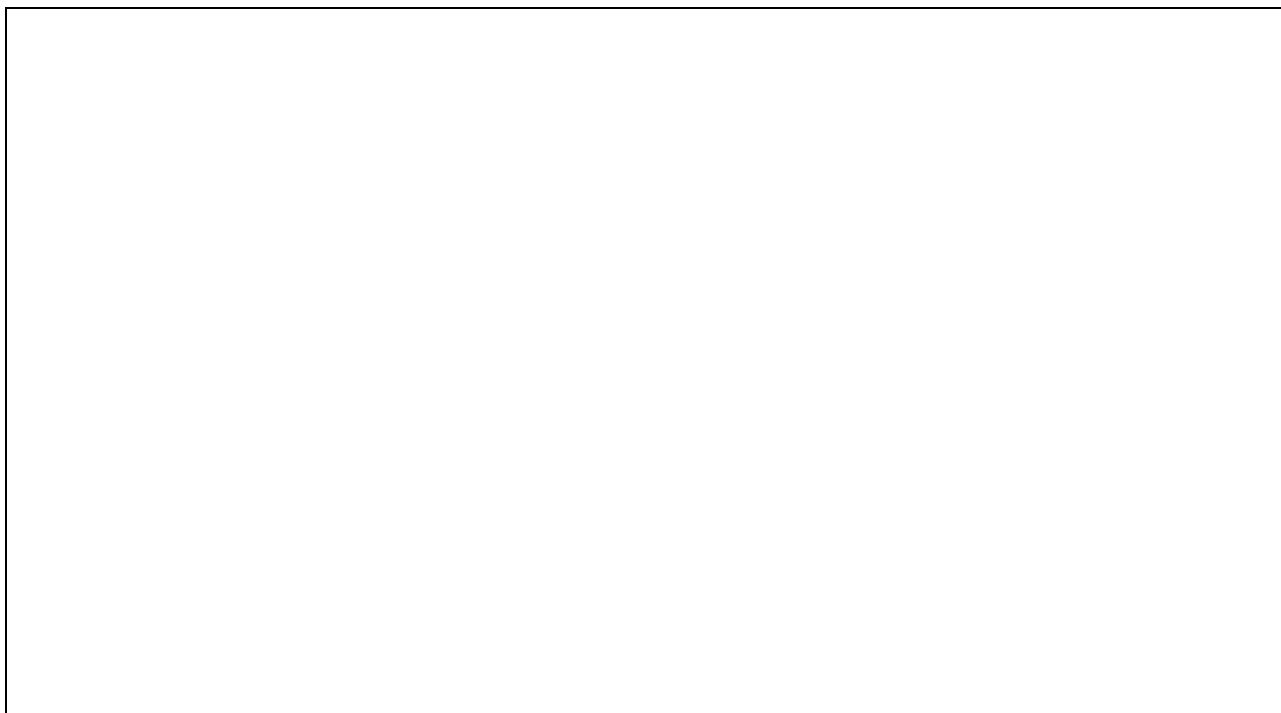


Задача 7

Сравнить воспроизводимость результатов, полученных спектрофотометрическим и полярографическим методами, если в магний-циркониевом сплаве найден цирконий (%):

спектрофотометрический метод: **15; 12; 13; 16; 17**

полярографический метод: **17,0; 16,5; 19,0; 15,5; 18,0; 15,6**



Задача 8

При определении кальция в сыворотке крови комплексонометрическим и атомно-абсорбционным методами получены следующие результаты ($\text{мкг} \cdot \text{мл}^{-1}$):

комплексонометрический метод **104; 103; 108; 107**

атомно-абсорбционный метод **111; 109; 111**

Сравните воспроизводимость результатов.

Задача 9

Содержание вспомогательного вещества Г в анализируемом лекарственном препарате составило (%):

0,62; 0,68; 0,61; 0,60; 0,58; 0,70; 0,65; 0,74

Проведите статистическую обработку полученных данных, определите границы доверительного интервала (доверительная вероятность 95 %).

Задача 10

Содержание действующего вещества в анализируемом ЛС составило (%):

71; 74; 79; 75; 83; 70; 80,5; 79; 65; 77

Проведите статистическую обработку полученных данных, определите границы доверительного интервала (доверительная вероятность 95 %).

Перечень литературы

1. *Лекционный и теоретический материалы.*
2. *Государственная фармакопея Республики Беларусь (ГФ РБ II): в 2 т. / М-во здравоохранения Республики Беларусь, УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» ; под общ. ред. А. А. Шерякова. Молодечно : тип. «Победа», 2012. Т. 1 : Общие методы контроля качества лекарственных средств. С. 868–895.*
3. *Об обеспечении единства измерений : Закон Республики Беларусь от 05.09.1995 г. № 3848-XII в ред. Закона от 11.11.2019 г. № 254-3.*
4. *О государственной метрологической службе : постановление Государственного комитета по стандартизации Республики Беларусь от 27.11.2020 г. № 76 в ред. постановления от 10.06.2021 г. № 65.*

Занятия №11

РАЗРАБОТКА И ВАЛИДАЦИЯ АНАЛИТИЧЕСКИХ МЕТОДИК

Цель занятия: ознакомить студентов с основными принципами разработки и валидации методик анализа;

сформировать у студентов представления о валидационных характеристиках для различных типов испытаний;

ознакомить студентов с особенностями разработки и валидации спектрофотометрических и хроматографических методик анализа.

Требования к исходному уровню знаний: повторить основы разработки и валидации аналитических методик.

Контрольные вопросы по теме занятия

1. Аналитическая методика, испытание, виды испытаний.
2. Принципы разработки аналитических методик. Алгоритм разработки аналитических методик. Особенности методик анализа фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов.
3. Изучение высвобождения действующих веществ из лекарственной формы на этапе разработки аналитической методики. Подбор условий экстракции (выбор метода извлечения, растворителя и его концентрации; времени, температуры и кратности экстракции; соотношения фаз; степени измельченности и др.). Ультразвуковая экстракция.
4. Свойства вещества, влияющие на процедуру разработки аналитической методики. Выбор аналитических длин волн для спектрофотометрических определений. Оптимальные условия хроматографического разделения.
5. Требования к валидации аналитических методик и испытаний. Решение коллегии Евразийской экономической комиссии от 17.07.2018 г. № 113 «Об утверждении Руководства по валидации аналитических методик проведения испытаний лекарственных средств». Требования Государственной фармакопеи Республики Беларусь к валидации.
6. Основные валидационные характеристики: специфичность, правильность, прецизионность, предел обнаружения, предел количественного определения, линейность, диапазон применения, устойчивость.
7. Валидационные характеристики для различных типов испытаний (идентификация, количественные и предельные испытания на примеси, количественное определение).
8. Принципы валидации поляриметрических, спектрофотометрических и хроматографических методик.
9. Подготовка отчета о валидации.

Алгоритм выполнения лабораторной работы

Цель: сформировать у студентов представление об обработке результатов валидации аналитической методики, проведенной по параметрам сходимость и правильность.

Основные сведения для выполнения лабораторной работы студентами представлены в Государственной фармакопее Республики Беларусь, т. 1 и решении коллегии ЕЭК от 17.07.2018 № 113 «Об утверждении Руководства по валидации аналитических методик проведения испытаний лекарственных средств».

Ход работы:

1. Используя Государственную фармакопею Республики Беларусь, т. 1, провести статистическую обработку данных, полученных при определении сходимости аналитической методики. Данные представлены в табл. 1.

Таблица 1

Номер пробы	Содержание вещества «А» в субстанции, %
1	99,1
2	99,0
3	98,9
4	99,3
5	99,1
6	99,1

Результаты определения сходимости представить в виде следующей таблицы:

\bar{X}	s^2	s	$S_{\bar{X}}$	s_r	$\Delta_{\bar{X}}$	ε

Расчеты:

2. Используя Государственную фармакопею Республики Беларусь, т. 1 и решение коллегии ЕЭК от 17.07.2018 № 113 «Об утверждении Руководства по валидации аналитических методик проведения испытаний лекарственных средств», теоретический и лекционный материал, провести обработку данных, полученных при определении правильности аналитической методики. Данные представлены в таблице 2.

Таблица 2

№ п/п	Уровень концентрации	Добавлено, мкг/мл	Обнаружено, мкг/мл	Открываемость, %	Среднее значение открываемости, %
1	50 %	500,00	506,06		
		500,24	505,30		
		499,95	506,02		
2	100 %	998,35	991,85		
		997,85	988,98		
		998,15	989,35		
3	150 %	1488,37	1461,04		
		1488,07	1459,35		
		1488,52	1462,11		

Результаты определения правильности записать в пустые графы таблицы 2.

3. Согласно приведенным ниже критериям приемлемости сделать заключение о соответствии полученных в результате валидации параметров сходимости и правильности установленным критериям.

Критерии приемлемости:

- Для сходимости аналитической методики: относительное стандартное отклонение должно быть не более 2,0 %.

- Для правильности аналитической методики: методика считается «ПРАВИЛЬНОЙ», если среднее значение открываемости по каждому уровню концентрации составляет не менее 98,0 % и не более 102,0 %.

Заключение:

4. Подписать практикум у преподавателя.

ЗАДАНИЯ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ СТУДЕНТА

Задание № 1. Дайте определение следующим терминам

Специфичность

Правильность

Прецизионность

Предел обнаружения

Предел количественного определения

Линейность

Диапазон применения

Устойчивость

Задание № 2. Заполните таблицу на соответствие валидационных характеристик и типов испытаний

	Идентификация	Количественные испытания на примеси	Предельные испытания на примеси	Количественное определение
Специфичность				
Правильность				
Прецизионность				
Предел обнаружения				
Предел количественного определения				
Линейность				
Диапазон применения				
Устойчивость				

Перечень литературы

1. *Лекционный и теоретический материалы.*
2. *Государственная фармакопея Республики Беларусь (ГФ РБ II): в 2 т. / М-во здравоохранения Республики Беларусь, УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» ; под общ. ред. А. А. Шерякова. Молодечно : тип. «Победа», 2012. Т. 1 : Общие методы контроля качества лекарственных средств. С. 895–908.*
3. *Об утверждении Руководства по валидации аналитических методик проведения испытаний лекарственных средств : решение Коллегии Евразийской экономической комиссии от 17.07.2018 г. № 113.*

Занятия №12
ИТОГОВОЕ ЗАНЯТИЕ

Цель занятия: контроль и корректировка знаний студентов по разделам: «Введение в учебную дисциплину «Стандартизация лекарственных средств». Система обеспечения качества лекарственных средств» и «Система контроля качества лекарственных средств».

Контрольные вопросы по теме занятия

См. контрольные вопросы к занятиям 1–11.

Задания для самостоятельной работы студента

См. перечень лекарственных форм из занятия 8.

Лекарственная форма

Идентификация и количественное определение

См. перечень прописей для расчета отклонений в занятии 9.

Пропись

Расчет

См. перечень статистических задач из занятия 10.

Задача

Решение

Вопрос 1

Вопрос 2

Перечень литературы

См. перечни литературы к занятиям 1–11.

Занятия № 13

МЕТОДОЛОГИЯ РАЗРАБОТКИ ОРИГИНАЛЬНЫХ И ВОСПРОИЗВЕДЕННЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Цель занятия: ознакомить студентов с методологией разработки оригинальных и воспроизведенных лекарственных средств, этапами их жизненного цикла;

закрепить знания студентов в области поиска соединения-лидера, улучшения его структуры, драг-дизайна;

сформировать у студентов представления о разработке лекарственных растительных препаратов и биотехнологических лекарственных препаратов.

Требования к исходному уровню знаний: повторить основы создания оригинальных и воспроизведенных лекарственных препаратов.

Контрольные вопросы по теме занятия

1. Понятия «оригинальный лекарственный препарат» и «воспроизведенный лекарственный препарат».

2. Основные этапы создания оригинального лекарственного препарата в рамках системы надлежащих фармацевтических практик (GXP).

3. Основные этапы создания воспроизведенных лекарственных препаратов в рамках системы надлежащих фармацевтических практик (GXP).

4. Основные стратегии поиска новых фармакологически активных веществ.

5. Жизненный цикл лекарственного препарата.

6. Создание лекарственных препаратов на основе лекарственных растений.

Алгоритм выполнения лабораторной работы

Цель: сформировать у студентов представление об алгоритмах разработки оригинальных и воспроизведенных лекарственных препаратов.

Основные сведения для выполнения лабораторной работы студентами представлены в теоретическом и лекционном материале.

Ход работы:

1. Используя теоретический и лекционный материал, составить алгоритм разработки оригинального и воспроизведенного лекарственного препарата с указанием основных этапов, подэтапов (или фаз). На каждом этапе (подэтапе или фазе) указать количество соединений, прошедших на этот этап, или количество пациентов, его примерную продолжительность и надлежащую фармацевтическую практику, регулирующую проведение данного этапа.

--

2. Необходимо сделать заключение о примерном общем сроке разработки оригинального и воспроизведенного лекарственного препарата и рассчитать приблизительный процент эффективности разработки (отношение количества зарегистрированных средств к их общему количеству, начиная с первого этапа разработки, умноженное на 100 %).

3. Подписать практикум у преподавателя.

ЗАДАНИЯ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ СТУДЕНТА

Задание № 1. Дайте определение следующим терминам

Оригинальный лекарственный препарат

Воспроизведенный лекарственный препарат

Задание № 2. Приведите примеры оригинальных лекарственных препаратов белорусского производства

№ п/п	Торговое наименование	МНН	Производитель	Заявитель	Номер удостоверения	Дата регистрации	Срок действия

№ п/п	Торговое наименование	МНН	Производитель	Заявитель	Номер удостоверения	Дата регистрации	Срок действия

Задание № 3. Приведите примеры пролекарств с указанием активного метаболита

Формула	МНН	Активный метаболит	Примеры торговых наименований

Формула	МНН	Активный метаболит	Примеры торговых наименований

Задание № 4. Заполните таблицу

№	МНН	Код АТХ	Оригинальный ЛП (в РБ + / -)	Воспроизведенные ЛП
1	Sulpiride			
2	Diazepam			
3	Tofisopam			
4	Sertraline			
5	Fluoxetine			
6	Fluvoxamine			
7	Paroxetine			
8	Escitalopram			
9	Venlafaxine			
10	Zopiclone			
11	Doxylamine			
12	Melatonin			
13	Carbamazepine			
14	Valproic acid			
15	Vinpocetine			
16	Gabapentin			
17	Pregabalin			
18	Topiramate			
19	Lamotrigine			
20	Amantadine			
21	Tizanidine			
22	Tolperisone			
23	Donepezil			
24	Sumatriptan			
25	Zolmitriptan			
26	Nicergoline			

№	МНН	Код АТХ	Оригинальный ЛП (в РБ + / -)	Воспроизведенные ЛП
27	Betahistine			
28	Pentoxifylline			
29	Acetylsalicylic acid			
30	Clopidogrel			
31	Trimetazidine			
32	Diclofenac			
33	Aceclofenac			
34	Etodolac			
35	Ketorolac			
36	Ibuprofen			
37	Ketoprofen			
38	Flurbiprofen			
39	Naproxen			
40	Lornoxicam			
41	Tenoxicam			
42	Meloxicam			
43	Nimesulide			
44	Celecoxib			
45	Cromoglicic acid			
46	Cetirizine			
47	Levocetirizine			
48	Loratadine			
49	Desloratadine			
50	Salbutamol			
51	Acetylcysteine			
52	Ambroxol			
53	Naphazoline			
54	Xylometazoline			
55	Oxymethazoline			
56	Moxonidine			
57	Tamsulosin			
58	Atenolol			
59	Bisoprolol			
60	Carvedilol			
61	Metoprolol			
62	Nebivolol			
63	Propranolol			
64	Timolol			
65	Nifedipine			
66	Amlodipine			
67	Lercanidipine			
68	Captopril			
69	Enalapril			
70	Lisinopril			
71	Fosinopril			
72	Losartan			
73	Valsartan			
74	Candesartan			
75	Telmisartan			
76	Molsidomin			
77	Amiodarone			
78	Hydrochlorothiazide			

№	МНН	Код АТХ	Оригинальный ЛП (в РБ + / -)	Воспроизведенные ЛП
79	Indapamide			
80	Furosemide			
81	Toraseamide			
82	Spirolactone			
83	Allopurinol			
84	Febuxostat			
85	Domperidone			
86	Metoclopramide			
87	Omeprazole			
88	Pantoprazole			
89	Loperamide			
90	Ursodeoxycholic acid			
91	Ademetionine			
92	Silymarin			
93	Sodium picosulfate			
94	Nifuroxazide			
95	Atorvastatin			
96	Rosuvastatine			
97	Metformin			
98	Mometasone			
99	Sildenafil			
100	Tadalafil			
101	Amoxicillin			
102	Amoxicillin and beta-lactamase inhibitor			
103	Cefuroxime			
104	Azithromycin			
105	Clarithromycin			
106	Doxycycline			
107	Moxifloxacin			
108	Levofloxacin			
109	Ciprofloxacin			
110	Silver sulfadiazine			
111	Fluconazole			
112	Sertaconazole			
113	Ketoconazole			
114	Itraconazole			
115	Fenticonazole			
116	Terbinafine			
117	Metronidazole			
118	Mebendazole			
119	Aciclovir			
120	Valaciclovir			

Перечень литературы

1. *Лекционный* и теоретический материал.
2. *О Правилах* регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения : решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 78 в ред. решения от 17.03.2022 № 36.
3. *Об обращении* лекарственных средств : закон Республики Беларусь от 20.06.2006 г. № 161-З в ред. закона от 19.05.2020 г. № 13-З.

Занятия № 14

МОДЕЛИ ОЦЕНКИ БЕЗОПАСНОСТИ И ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ НА ЭТАПЕ ДОКЛИНИЧЕСКИХ (НЕКЛИНИЧЕСКИХ) ИССЛЕДОВАНИЙ

Цель занятия: ознакомить студентов с организацией и проведением доклинических (неклинических) исследований лекарственных средств, их документальным сопровождением; ознакомить студентов с некоторыми моделями оценки безопасности и эффективности лекарственных средств на доклиническом этапе их разработки, с основными характеристиками лабораторных животных и особенностями доклинических испытаний *in vitro*.

Требования к исходному уровню знаний: повторить основные принципы проведения доклинических (неклинических) исследований.

Контрольные вопросы по теме занятия

1. Общая характеристика доклинических (неклинических) исследований (ДКИ).
2. Правила надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза: структура документа, требования к испытательной лаборатории, плану (программе, протоколу) доклинического (неклинического) исследования, тест-системам.
3. Требования к персоналу испытательной лаборатории при проведении доклинического (неклинического) исследования.
4. Требования к помещениям и оборудованию испытательной лаборатории при проведении доклинического (неклинического) исследования.
5. Требования по биоэтике и гуманному обращению с лабораторными животными.
6. Характеристика основных видов и линий лабораторных животных, используемых в доклиническом (неклиническом) исследовании *in vivo*.
7. Содержание и уход за лабораторными животными в ходе доклинического (неклинического) исследования *in vivo*.
8. Доклиническое (неклиническое) исследование в культуре клеток *in vitro*.
9. Токсичность в ходе доклинического (неклинического) исследования, виды токсичности.
10. Основные доклинические модели оценки антиоксидантного, иммуноотропного и гепатопротекторного действия лекарственных средств.
11. Документальное оформление результатов доклинического (неклинического) исследования.
12. Обеспечение качества при выполнении доклинического (неклинического) исследования.

Алгоритм выполнения лабораторной работы

Цель: научить оценивать содержание фенольных антиоксидантов в извлечениях из лекарственного растительного сырья (ЛРС) и их антиоксидантную активность в модели поглощения радикалов 2,2-дифенил-1-пикрилгидразил (DPPH·).

1.1. Оценка антиоксидантного действия в модели поглощения радикалов DPPH·

К 4,0 мл раствора 0,1 г/л DPPH (на 96 % спирте Р) добавляют 0,2 мл испытуемого растительного извлечения. Предварительно измеряют оптическую плотность раствора DPPH при длине волны 517 нм. Через 60 сек после добавления испытуемого извлечения измеряют оптическую плотность системы при длине волны 517 нм.

Компенсационный раствор. 96 % спирт Р. Процент поглощения радикалов DPPH· испытуемым извлечением рассчитывают по формуле:

$$\text{ПП} = \frac{(A_0 - A) \times 100 \%}{A_0}$$

где ПП — процент поглощения радикалов DPPH· испытуемым извлечением; A_0 — оптическая плотность раствора DPPH; A — оптическая плотность системы после добавления испытуемого извлечения.

1.2. Оценка содержания фенольных антиоксидантов

Готовят испытуемый раствор следующим образом: к 0,2 мл растительного извлечения добавляют 0,2 мл реактива Фолина-Чокальтеу и затем 3,6 мл раствора 106 г/л *натрия карбоната Р*. Оптическую плотность системы измеряют при 760 нм через 60 сек после перемешивания.

Компенсационный раствор. К 0,2 мл *воды Р* добавляют 0,2 мл раствора Фолина-Чокальтеу и 3,6 мл раствора 106 г/л *натрия карбоната Р*.

Расчет концентрации суммы фенольных антиоксидантов в мкг/мл в полученных извлечениях в пересчете на галловую кислоту ведут по формуле:

$$X = \frac{A \times 500}{850}$$

где X – концентрация суммы фенольных антиоксидантов в мкг/мл; A – оптическая плотность системы; 850 – удельный показатель поглощения продукта взаимодействия галловой кислоты с реактивом Фолина-Чокальтеу.

Каждому студенту предлагается проанализировать одно извлечение в двух повторениях по одной методике. Записать полученные экспериментальные данные и рассчитать соответствующие показатели. Необходимо сделать заключение об уровне антиоксидантных свойств растительного извлечения и/или о содержании в нем суммы фенольных антиоксидантов.

Заключение

3. Подписать практикум у преподавателя.

Проверка правильности расчетов проводится, исходя из фактических данных, полученных студентом при выполнении лабораторной работы.

ЗАДАНИЯ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ СТУДЕНТА

Задание № 1. Укажите участников ДКИ и их функции

Участник	Функции

Задание № 2. Составьте схему вивария с последовательностью расположения помещений, учитывая «чистые» и «грязные» зоны

Задание № 3. Укажите основные характеристики лабораторных животных, используемых в эксперименте

Вид животного	Основные биологические характеристики (вид, масса, плодовитость, продолжительность жизни, зрелость и т.п.)	Области применения	Основные линии животных
Мыши			
Крысы			

Кролики			
Хомяки			
Морские свинки			
Лягушки			
Собаки			
Шимпанзе			

Задание № 5. Заполните таблицу по токсикологическим экспериментам

Вид токсичности	Краткая характеристика (виды животных, дозы, экспериментальная программа: продолжительность, регистрируемые параметры, частота введения и т. п.)
Острая токсичность	
Подострая токсичность	
Хроническая токсичность	
Иммунотоксичность	
Аллергенность	

Эмбриотоксичность	
Тератогенность	
Мутагенность	
Канцерогенность	

Задание № 6. Дайте определение следующим терминам

Доклиническое (неклиническое) исследование лекарственного средства

Правила надлежащей лабораторной практики (GLP ЕАЭС)

Исследовательская организация (испытательная лаборатория, испытательный центр)

План (протокол, программа) исследования

Тест-система

Виварий

Культура клеток и тканей

Токсичность

Заключительный отчет

Перечень литературы

1. *Лекционный* и теоретический материалы.
2. *Об утверждении* Правил надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств : решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 г. № 81.
3. *Об утверждении* Руководства по доклиническим исследованиям безопасности в целях проведения клинических исследований и регистрации лекарственных препаратов : решение Коллегии Евразийской экономической комиссии от 22.11.2019 г. № 202.

Занятия № 15

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ПРОВЕДЕНИЮ КЛИНИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЙ (ИССЛЕДОВАНИЙ) И ОЦЕНКЕ ЭКВИВАЛЕНТНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Цель занятия: ознакомить студентов с организацией и проведением клинических испытаний (испытаний) лекарственных препаратов, их документальным сопровождением; сформировать у студентов навыков сравнения параметров фармакокинетической кривой исследуемого и референтного лекарственных препаратов; ознакомить студентов с основными видами эквивалентности воспроизведенных лекарственных препаратов, методологией ее определения.

Требования к исходному уровню знаний: повторить основные понятия клинических исследований (испытаний), эквивалентности лекарственных препаратов и фармаконадзора.

Контрольные вопросы по теме занятия

1. Общая характеристика клинических исследований (испытаний).
2. Права субъектов клинического исследования (испытания).
3. Основные положения Правил надлежащей клинической практики ЕАЭС.
4. Требования, предъявляемые к испытуемым при проведении клинических исследований (испытаний).
5. Документация клинических исследований (испытаний).
6. Фазы клинических исследований (испытаний) лекарственных препаратов.
7. Фармаконадзор: понятие, основные положения. Контроль за нежелательными реакциями.
8. Эквивалентность лекарственных препаратов, типы эквивалентности.
9. Биодоступность. Методологические подходы к оценке эквивалентности воспроизведенных лекарственных препаратов.
10. Регламент и проведение исследований биоэквивалентности на людях.

Алгоритм выполнения лабораторной работы

Цель: сформировать у студентов представление о сравнении параметров фармакокинетической кривой исследуемого и референтного лекарственных препаратов при проведении исследований биоэквивалентности, а также сформировать навыки оформления извещения о подозреваемой нежелательной реакции на лекарственный препарат.

Основные сведения для выполнения лабораторной работы студентами представлены в Инструкции о порядке представления информации о выявленных нежелательных реакциях на лекарственные препараты.

Ход работы:

1. Провели сравнительное исследование биоэквивалентности исследуемого лекарственного препарата А и референтного лекарственного препарата Б. В исследуемой и референтной группах было по 10 добровольцев.

После расчетов получили следующие результаты для лекарственного препарата А (исследуемая группа): C_{max} (в мкг/мл: 15,6; 16,7; 15,9; 16,3; 16,4; 15,3; 15,5; 15,6; 16,7; 16,0); t_{max} (в ч: 1,22; 1,25; 1,33; 1,35; 1,28; 1,36; 1,28; 1,34; 1,22; 1,34); AUC_t (в мкг×ч/мл: 70,1; 72,3; 75,5; 73,4; 76,6; 73,2; 76,5; 74,5; 73,4; 73,2), AUC_{∞} (в мкг×ч/мл: 71,1; 73,3; 76,5; 75,2; 73,1; 73,2; 76,3; 72,5; 73,4; 74,2).

Для лекарственного препарата Б (референтная группа) – C_{max} (в мкг/мл: 16,5; 16,4; 15,5; 16,6; 15,9; 16,0; 16,1; 16,5; 15,9; 15,8); t_{max} (в ч: 1,26; 1,29; 1,23; 1,29; 1,34; 1,34; 1,24; 1,25; 1,19; 1,41); AUC_t (в мкг×ч/мл: 71,1; 73,2; 75,5; 74,3; 76,6; 72,3; 75,6; 75,4; 74,3; 72,3), AUC_{∞} (в мкг×ч/мл: 71,1; 73,3; 75,6; 72,5; 72,9; 74,9; 75,7; 75,2; 72,9; 74,1).

2. Рассчитать значение критерия Стьюдента и сравнить его с критическим значением, приведенным в таблице **8.2.-I** Государственной фармакопеи Республики Беларусь, т. 1. На основании данного сравнения сделать заключение о биоэквивалентности исследуемого и референтного лекарственных препаратов.

Заключение

3. Согласно Инструкции о порядке представления информации о выявленных нежелательных реакциях на лекарственные препараты, заполнить **форму извещения о подозреваемой нежелательной реакции** на лекарственный препарат «Диклофенак» крем (производитель: S.C. Rompharm Company S.R.L., Румыния; номер серии: 234567).

Использовали при наружном применении в течение одного месяца для устранения болевого синдрома в плечевой области, натирая два раза в день (с 12.03.2022 г. по 14.04.2022 г.). Одновременно не принимали другие лекарственные средства. С 04.04.2022 г. по 25.05.2022 г. у пациента отмечалась тупая боль в области печени. При отмене приема средства боли в данной области ослабли и через неделю полностью исчезли. Сопутствующих заболеваний не выявлено. Для купирования реакции другие средства не применялись. Повторно средство не применяли. Сообщение первичное 01.05.2022 г. Пациент осуществлял самолечение.

Извещение о нежелательной реакции на лекарственный препарат

Медицинский или фармацевтический работник, сообщаящий о нежелательной реакции: Фамилия, собственное имя, отчество (если таковое имеется): _____ Телефон: _____ Должность служащего и место работы: _____ Место нахождения организации: _____		Информация о пациенте Инициалы: _____ Номер медицинской карты _____ Пол: <input type="checkbox"/> М <input type="checkbox"/> Ж Возраст: _____ Вес (кг): _____ Нарушение функции печени: <input type="checkbox"/> да <input type="checkbox"/> нет <input type="checkbox"/> неизвестно Нарушение функции почек: <input type="checkbox"/> да <input type="checkbox"/> нет <input type="checkbox"/> неизвестно Аллергия в анамнезе (указать на что): _____				
Применение лекарственного препарата: <input type="checkbox"/> стационарное <input type="checkbox"/> амбулаторное <input type="checkbox"/> самолечение Сообщение: <input type="checkbox"/> первичное <input type="checkbox"/> дополнительная информация к извещению от _____ <div style="text-align: center;">(дата первичного извещения)</div>						
ПОДОЗРЕВАЕМЫЙ ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ						
Международное непатентованное название				Торговое название		
Производитель				Номер серии		
Показание к применению (диагноз)	Путь введения	Разовая доза	Кратность введения	Дата начала терапии	Дата окончания терапии	
				/ /	/ /	
ДРУГИЕ ОДНОВРЕМЕННО ПРИНИМАЕМЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ (указать «НЕТ», если других лекарственных препаратов пациент не принимал)						
Международное непатентованное название или торговое название лекарственного препарата	Показание к применению (диагноз)	Путь введения	Разовая доза	Кратность	Дата начала терапии	Дата окончания терапии
					/ /	/ /
					/ /	/ /
					/ /	/ /
Описание подозреваемой нежелательной реакции:				Дата начала нежелательной реакции: ____/____/____		
				Дата окончания нежелательной реакции: ____/____/____		
Результат прекращения приема подозреваемого лекарственного препарата: <input type="checkbox"/> явное улучшение <input type="checkbox"/> неизвестно <input type="checkbox"/> нет улучшения <input type="checkbox"/> неприменимо <input type="checkbox"/> не отменялось				Сопутствующие заболевания, иные состояния или факторы риска:		
Оценка причинно-следственной связи: <input type="checkbox"/> достоверная <input type="checkbox"/> вероятная <input type="checkbox"/> возможная <input type="checkbox"/> сомнительная <input type="checkbox"/> условная <input type="checkbox"/> не подлежащая классификации				Исход: <input type="checkbox"/> выздоровление без последствий <input type="checkbox"/> улучшение состояния <input type="checkbox"/> выздоровление с последствиями (указать) _____ <input type="checkbox"/> состояние без изменений (еще не выздоровел) <input type="checkbox"/> смерть возможно связана с нежелательной реакцией <input type="checkbox"/> смерть не связана с нежелательной реакцией <input type="checkbox"/> исход не известен		

<p>Предпринятые меры:</p> <input type="checkbox"/> без лечения <input type="checkbox"/> отмена подозреваемого препарата <input type="checkbox"/> снижение дозы подозреваемого лекарственного препарата <input type="checkbox"/> отмена сопутствующего лечения <input type="checkbox"/> применение медикаментозной терапии <input type="checkbox"/> немедикаментозная терапия (в том числе хирургическое вмешательство) <input type="checkbox"/> другое, указать	<p>Лекарственные препараты, применяемые для купирования нежелательной реакции (если потребовалась)</p>
<p>Критерий отнесения к серьезным нежелательным реакциям (отметить, если это подходит):</p> <input type="checkbox"/> смерть <input type="checkbox"/> угроза жизни <input type="checkbox"/> госпитализация или ее продление <input type="checkbox"/> врожденные аномалии <input type="checkbox"/> инвалидность/нетрудоспособность <input type="checkbox"/> необходимость медицинского вмешательства для предотвращения вышеперечисленных состояний <input type="checkbox"/> неприменимо	<p>Отмечено ли повторение нежелательной реакции после повторного назначения лекарственного препарата:</p> <input type="checkbox"/> возобновление нежелательной реакции <input type="checkbox"/> отсутствие нежелательной реакции <input type="checkbox"/> повторно не назначалось <input type="checkbox"/> отсутствие нежелательной реакции при снижении дозы <input type="checkbox"/> неизвестно
<p>Подозреваемый лекарственный препарат применяется в:</p> <input type="checkbox"/> медицинской практике <input type="checkbox"/> клинических испытаниях (номер протокола клинического испытания) _____	
<p>Важная дополнительная информация Данные клинических, лабораторных, рентгенологических исследований и аутопсии, включая определение концентрации лекарственных средств в крови (тканях), если таковые имеются и связаны с нежелательной реакцией (привести даты):</p>	
<p>Анамнестические данные: _____</p>	
<p>Подозреваемые лекарственные взаимодействия: _____</p>	
<p>Для врожденных аномалий указать все другие лекарственные препараты, принимаемые во время беременности, а также дату последней менструации:</p>	
<p>Прилагаются дополнительные страницы, если это необходимо.</p>	

_____ 20 ____ г.

_____ (подпись)

4. Подписать практикum у преподавателя.

ЗАДАНИЯ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ СТУДЕНТА

Задание № 1. Дайте определение следующим терминам

Клиническое исследование (испытание) лекарственного препарата

Правила Надлежащей клинической практики (GCP ЕАЭС)

Спонсор

Исследователь

Незаинтересованный свидетель

Субъект исследования (испытуемый)

Дизайн исследования

Информированное согласие

Фармаконадзор

Нежелательная реакция

Общая характеристика лекарственного препарата (ОХЛП)

Инструкция по медицинскому применению (листок-вкладыш)

Фармацевтическая эквивалентность

Фармацевтическая взаимозаменяемость

Биологическая эквивалентность

Терапевтическая эквивалентность

Биодоступность

Абсолютная биодоступность

Относительная биодоступность

Дозировка лекарственного препарата

Доза лекарственного препарата

Исследования биоэквивалентности (БЭИ)

Задание № 2. Заполните таблицу по фазам клинических исследований (испытаний)

Фаза	Количество добровольцев	Характеристика добровольцев	Виды исследований	Экспериментальная программа

Задание № 3. Укажите лица, задействованных в проведении КИ, и их функции

Лицо	Функции

Задание № 4. Дайте сравнительную характеристику способов оценки биоэквивалентности

Способ исследования	Суть исследований	Испытуемые лекарственные препараты	Регистрируемые параметры

Задание № 5. Проведите сравнительный анализ инструкции по медицинскому применению (листка-вкладыша) и общей характеристики лекарственного препарата

Параметр	Инструкция по медицинскому применению (листок-вкладыш)	Общая характеристика лекарственного препарата
Для кого предназначен документ		
Детальность изложения информации		
Где находится (размещается)		

Перечень литературы

1. *Лекционный* и теоретический материал.
2. *Государственная* фармакопея Республики Беларусь (ГФ РБ II): в 2-х т. / М-во здравоохранения Республики Беларусь, УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» ; под общ. ред. А. А. Шерякова. Молодечно : тип. «Победа», 2012. Т. 1 : Общие методы контроля качества лекарственных средств. С. 1092–1129.
3. *Об утверждении* Правил надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза : решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 г. № 79.
4. *Об утверждении* Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза : решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 г. № 85 в ред. решения Совета Решения Совета от 04.09.2020 г. № 67.
5. *Об утверждении* Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза : решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 г. № 87 в ред. решения от 19.05.2022 г. № 81.
6. *Об утверждении* Инструкции о порядке представления информации о выявленных нежелательных реакциях на лекарственные средства : постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 17.04.2015 г. № 48 в ред. постановления Министерства здравоохранения от 23.10.2020 г. № 87.

Занятия № 16
РАЗРАБОТКА ФАРМАКОПЕЙНЫХ СТАТЕЙ
И НОРМАТИВНЫХ ДОКУМЕНТОВ ПО КАЧЕСТВУ

Цель занятия: ознакомить студентов с порядком разработки и утверждения фармакопейных статей и нормативных документов по качеству; принципами гармонизации фармакопей.

Требования к исходному уровню знаний: повторить структуру Государственной фармакопеи Республики Беларусь.

Контрольные вопросы по теме занятия

1. Нормативная документация по контролю качества лекарственных средств в Республике Беларусь.
2. Структура Государственной фармакопеи Республики Беларусь (ГФ РБ) второго издания. Частные фармакопейные статьи на фармацевтические субстанции, вспомогательные вещества, лекарственное растительное сырье и реактивы. Общие фармакопейные статьи.
3. Гармонизация Государственной фармакопеи Республики Беларусь с Европейской фармакопеей. Концепция гармонизации национальных фармакопей в рамках Евразийского экономического союза (ЕАЭС). Фармакопея ЕАЭС. Основные фармакопеи мира.
4. Структура и оформление нормативного документа по качеству.
5. Универсальные испытания (критерии) на фармацевтические субстанции и лекарственные препараты.
6. Специфические испытания (критерии) для фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов.

Алгоритм выполнения лабораторной работы

Цель: сформировать у студентов представление о перечне универсальных и специфических испытания (критерии) для фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов.

Основные сведения для выполнения лабораторной работы студентами представлены в Руководстве по составлению нормативного документа по качеству лекарственного препарата.

Ход работы:

1. Согласно Руководству по составлению нормативного документа по качеству лекарственного препарата привести перечень универсальных и специфических испытаний (критериев) для фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов (таблетки, таблетки, покрытые оболочкой, и капсулы; жидкие лекарственные формы для приема внутрь; лекарственные препараты для парентерального применения).

Объект	Перечень испытаний (критериев)
Универсальные испытания	
Фармацевтические субстанции	

<p>Лекарственные препараты</p>	
<p>Специфические испытания (критерии)</p>	
<p>Фармацевтические субстанции</p>	
<p>Таблетки, таблетки, покрытые оболочкой, и капсулы</p>	
<p>Жидкие лекарственные формы для приема внутрь</p>	
<p>Лекарственные препараты для парентерального применения</p>	

2. Сделать заключение о том, какие испытания (критерии) включаются в нормативные документы по качеству на разные лекарственные препараты.

Заключение

3. Подписать практикум у преподавателя.

ЗАДАНИЯ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ СТУДЕНТА

Задание № 1. Дайте определение следующим терминам

Фармакопейная статья

Государственная Республики Беларусь

Нормативный документ по качеству

Европейская фармакопея (ЕФ)

Фармакопея ЕАЭС

Задание № 2. Дайте краткую характеристику основным разделам нормативного документа по качеству

Задание № 3. Дайте общую характеристику основных фармакопей

Фармакопея	Действующее издание (с указанием года)	Уровень (международная, региональная, национальная)	Особенности

Перечень литературы

1. *Лекционный* и теоретический материалы.
2. Государственная фармакопея Республики Беларусь (ГФ РБ II): в 2 т. / М-во здравоохранения Республики Беларусь, УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» ; под общ. ред. А. А. Шерякова. Молодечно : тип. «Победа», 2012. Т. 1 : Общие методы контроля качества лекарственных средств. С. 17–32.
3. Государственная фармакопея Республики Беларусь (ГФ РБ II) : в 2 т. / РУП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» ; под общ. ред. С. И. Марченко. Молодечно : Победа, 2016. Т. 2 : Контроль качества субстанций для фармацевтического использования и лекарственного растительного сырья. 1368 с.
4. Об утверждении Руководства по составлению нормативного документа по качеству лекарственного препарата : Решение Коллегии Евразийской экономической комиссии от 07.09.2018 № 151.

Занятия № 17

ПОРЯДОК РЕГИСТРАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ»

Цель занятия: ознакомить студентов с процедурой регистрации лекарственного средства в Республике Беларусь и Евразийском экономическом союзе, порядком выдачи регистрационного удостоверения, порядком формирования и ведения Государственного реестра лекарственных средств Республики Беларусь;

сформировать у студентов представление о предварительных технических работах, предшествующих государственной регистрации лекарственного средства.

Требования к исходному уровню знаний: повторить отличия и сходства процедур регистрации лекарственных препаратов в Республике Беларусь и Евразийском экономическом союзе.

Контрольные вопросы по теме занятия

1. Основные термины и их определения: регистрация лекарственных средств, Государственный реестр лекарственных средств Республики Беларусь, держатель регистрационного удостоверения, регистрационное досье, регистрационное удостоверение, регистрационный номер.

2. Общие требования законодательства Республики Беларусь к регистрации лекарственных средств. Виды регистрации лекарственных препаратов.

3. Предварительные технические работы, предшествующие государственной регистрации. Специализированная экспертиза. Апробация методик анализа и контроль качества. Комиссия по лекарственным средствам.

4. Порядок и условия осуществления регистрации лекарственных средств.

5. Процедура выдачи регистрационного удостоверения.

6. Структура, порядок формирования и ведения Государственного реестра лекарственных средств Республики Беларусь. Единый реестр зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза.

7. Условная государственная регистрация и государственная регистрация в упрощенном порядке. Государственная регистрация стратегически важных лекарственных препаратов.

8. Внесение изменений в регистрационное досье.

9. Отказ в государственной регистрации (подтверждении государственной регистрации), во внесении изменений в регистрационное досье.

10. Приостановление и прекращение действия регистрационного удостоверения.

Алгоритм выполнения лабораторной работы

Цель: сформировать у студентов представление об алгоритме проведения регистрации лекарственных средств в Республике Беларусь.

Основные сведения для выполнения лабораторной работы студентами представлены в лекционном и теоретическом материале, а также в перечне литературы.

Ход работы:

1. Составьте алгоритм проведения комплекса предварительных технических работ, предшествующих регистрации лекарственных средств в Республике Беларусь, с указанием сроков проведения того или иного этапа.

3. Подписать практикум у преподавателя.

ЗАДАНИЯ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ СТУДЕНТА

Задание № 1. Дайте определение следующим терминам

Регистрация лекарственных средств

Государственный реестр лекарственных средств Республики Беларусь

Держатель регистрационного удостоверения

Регистрационное досье

Регистрационное удостоверение

Регистрационный номер

Стратегически важные лекарственные препараты

Стандартная процедура

Упрощенная процедура

Условная государственная регистрация

Задание №2. Привести сравнительную характеристику стандартной, условной, упрощенной процедур регистрации и регистрации стратегических лекарственных препаратов

	Стандартная процедура	Условная государственная регистрация	Государственная регистрация в упрощенном порядке
Цель			
НПА			
Регистрируемые лекарственные препараты			
Суть процедуры и алгоритм выполнения			
Продолжительность проведения, стоимость			
Срок регистрации			

Задние № 3. Составьте алгоритм внесения изменений в регистрационное досье на лекарственный препарат

Перечень литературы

1. Лекционный и теоретический материалы.
2. О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения : решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 г. № 78 в ред. решения от 7.03.2022 г. № 36.
3. Об обращении лекарственных средств : закон Республики Беларусь от 20.06.2006 г. № 161-3 в ред. закона от 13.05.2020 г. № 13-3.
4. Об обращении лекарственных средств : указ Президента Республики Беларусь от 31.12.2019 № 499.
5. О государственной регистрации (подтверждении государственной регистрации) лекарственных средств : постановление Совета Министров Республики Беларусь от 01.01.2015 г. № 254 в ред. постановления Министерства здравоохранения от 08.10.2021 г. № 570.
6. Об утверждении Положения о комиссии по лекарственным средствам : постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 17.11.2020 г. № 97.
7. О требованиях к документам, составляющим регистрационное досье : постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 18.11.2020 г. № 100 в ред. постановления от 22.04.2022 г. № 37.
8. О перечне документов для проведения комплекса предварительных технических работ : постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 18.05.2020 г. № 51 в ред. постановления от 05.02.2021 г. № 8.
9. О комплексе предварительных технических работ, предшествующих государственной регистрации лекарственных средств : постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 02.11.2020 г. № 93 в ред. постановления от 22.04.2022 г. № 37.

Занятия № 18

ФОРМИРОВАНИЕ РЕГИСТРАЦИОННОГО ДОСЬЕ НА ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО В ФОРМАТЕ ОБЩЕГО ТЕХНИЧЕСКОГО ДОКУМЕНТА (СТД)

Цель занятия: ознакомить студентов с процедурой формирования регистрационного досье на лекарственное средство, перечнем документов на белорусские и зарубежные лекарственные средства, заявляемые на государственную регистрацию;

сформировать у студентов навыки составления регистрационного досье в формате общего технического документа (СТД).

Требования к исходному уровню знаний: повторить перечень документов регистрационного досье, в том числе в формате СТД.

Контрольные вопросы по теме занятия

1. Документы, представляемые для регистрации лекарственных средств.
2. Документы, составляющие регистрационное досье, для регистрации (подтверждения регистрации), условной государственной регистрации (подтверждения условной регистрации) лекарственного препарата.
3. Формат СТД. Модули регистрационного досье.
4. Общие требования к регистрации лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза.
5. Процедуры регистрации лекарственных препаратов в Евразийском экономическом союзе.
6. Назначение фармацевтических инспекций в ходе проведения экспертизы регистрационного досье.

Алгоритм выполнения лабораторной работы

Цель: сформировать у студентов представление о структуре модуля «Качество» регистрационного досье в формате общего технического документа (СТД), а также о регистрации лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза.

Основные сведения для выполнения лабораторной работы студентами представлены в лекционном и теоретическом материале.

Ход работы:

1. Используя лекционный и теоретический материал, составить перечень разделов модуля «Качество» регистрационного досье в формате общего технического документа (СТД) для лекарственного препарата белорусского производства.

2. Перечислить документы, необходимые для регистрации лекарственного препарата белорусского производства в Евразийском экономическом союзе (референтное государство – Республика Беларусь)

3. Составьте схемы выполнения регистрации лекарственных препаратов в Евразийском экономическом союзе по децентрализованной процедуре и процедуре взаимного признания.

--	--

4. Подписать практикум у преподавателя.

ЗАДАНИЯ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ СТУДЕНТА

Задание № 1. Дайте определение следующим терминам

СЕР-сертификат

Биоаналогичный лекарственный препарат (биоаналог, биоподобный лекарственный препарат, биосимиляр)

Гибридный лекарственный препарат

Орфанный (редкий) лекарственный препарат

Радиофармацевтический лекарственный препарат

Референтный лекарственный препарат

Лекарственный препарат с хорошо изученным медицинским применением

Государство признания

Референтное государство

Задание № 2. Составьте схему регистрационного досье в формате CTD с кратким приведением основных документов в модулях

--	--

Задание № 3. Укажите модули регистрационного досье (в формате общего технического документа (CTD)), в которых содержатся следующие документы

Документы	Модуль CTD
Валидация аналитических методик	
Метаболизм	
Проект общей характеристики лекарственного препарата на русском языке	
Общее резюме по качеству	
Отчеты о пострегистрационном опыте применения	
Заверенные копия отчета инспекции производственной площадки на соответствие GMP в течение последних 3 лет	
Обзор доклинических данных	
Стабильность	
Канцерогенность	
Индивидуальные регистрационные карты и перечни пациентов	
Токсикология	
Резюме фармакокинетических исследований в текстовом формате	
Отчеты о клинических исследованиях (испытаниях)	
Сведения о вспомогательных веществах (восстановителях, растворителях, разбавителях, носителях)	
Резюме клинических исследований	

Перечень литературы

1. *Лекционный и теоретический материалы.*
2. *О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения* : решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 г. № 78 в ред. решения от 17.03.2022 г. № 36.
3. *Об обращении лекарственных средств*. : закон Республики Беларусь от 20.06.2006 г. № 161-З в ред. закона от 13.05.2020 г. № 13-З.
4. *Об обращении лекарственных средств* : указ Президента Республики Беларусь от 31.12.2019 г. № 499.
5. *О государственной регистрации (подтверждении государственной регистрации) лекарственных средств* : постановление Совета Министров Республики Беларусь от 01.01.2015 г. № 254 в ред. постановления Министерства здравоохранения от 08.10.2021 г. № 570.
6. *Об утверждении Положения о комиссии по лекарственным средствам* : постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 17.11.2020 г. № 97.
7. *О требованиях к документам, составляющим регистрационное досье* : постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 18.11.2020 г. № 100 в ред. постановления от 22.04.2022 г. № 37.
8. *О перечне документов для проведения комплекса предварительных технических работ* : постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 18.05.2020 г. № 51 в ред. постановления от 05.02.2021 г. № 8.
9. *О комплексе предварительных технических работ, предшествующих государственной регистрации лекарственных средств* : постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 02.11.2020 г. № 93 в ред. постановления от 22.04.2022 г. № 37.

Занятия № 19

ЗАЧЕТ

Цель занятия: контроль и корректировка знаний студентов по учебной дисциплине «Стандартизация лекарственных средств».

Контрольные вопросы по теме занятия

Перечень вопросов приводится в методических рекомендациях к занятиям 1–11, 13–18.

Обратите особое внимание на вопросы:

1. Основные термины и их определения: лекарственное средство, лекарственный препарат, фармацевтическая субстанция, нормативный документ по качеству, некачественное лекарственное средство, качественное лекарственное средство, система управления качеством (система качества), обеспечение качества, контроль качества.

2. Лекарственное средство и процессы его обращения как объекты стандартизации. Система фармацевтических надлежащих практик. Виды надлежащих фармацевтических практик, действующих в Республике Беларусь.

3. Стандарт: определение понятия, виды стандартов, основные элементы стандарта.

4. Основные термины и их определения: Надлежащая производственная практика, валидация, квалификация, серия (партия), производственная площадка, производство, технологический процесс, чистая зона, досье на серию.

5. Требования к промышленному производству лекарственных средств в Республике Беларусь. Стандарты, регламентирующие промышленное производство лекарственных средств в Республике Беларусь.

6. Система качества на фармацевтическом производстве (элементы). Уполномоченное лицо.

7. Отдел контроля качества на фармацевтическом производстве: функции. Документальное оформление процедур и результатов контроля качества лекарственных средств.

8. Основные термины и их определения: реализация лекарственных средств, оптовая реализация (дистрибуция) лекарственных средств, розничная реализация лекарственных средств, отпуск лекарственных средств; Надлежащая дистрибьюторская практика, Надлежащая аптечная практика, аптечный склад, дистрибьютор, аптека.

9. Требования к дистрибуции лекарственных средств в Республике Беларусь. Стандарты, регламентирующие дистрибуцию лекарственных средств в Республике Беларусь.

10. Система качества на аптечном складе (элементы). Ответственное лицо дистрибьютора.

11. Схема проведения приемочного контроля на аптечном складе.

12. Требования к хранению лекарственных средств на аптечном складе.

13. Работа с лекарственными средствами, забракованными испытательной лабораторией, и лекарственными средствами с истекшим сроком годности.

14. Отзыв и возврат лекарственных средств на аптечный склад.

15. Требования к транспортировке лекарственных средств.

16. Требования к розничной реализации лекарственных средств в Республике Беларусь. Стандарты, регламентирующие розничную реализацию лекарственных средств в Республике Беларусь.

17. Система качества в аптеке (элементы). Лицо, ответственное за качество.

18. Схема проведения приемочного контроля в аптеке.

19. Требования к хранению лекарственных средств в аптеке.

20. Функции Государственного фармацевтического надзора в сфере обращения лекарственных средств «Госфармнадзор».

21. Функции Республиканской контрольно-аналитической лаборатории.

22. Функции Лаборатории фармакопейного и фармацевтического анализа.

23. Функции Республиканской клинико-фармакологической лаборатории.
24. Функции Управления лекарственных средств, функции Управления надлежащих фармацевтических практик.
25. Перечень испытательных лабораторий, аккредитованных в национальной системе аккредитации Республики Беларусь для испытаний лекарственных средств. Основные функции испытательных лабораторий.
26. Общие требования к контролю качества лекарственных средств в Республике Беларусь: фармацевтические субстанции, лекарственные препараты промышленного производства, лекарственные средства аптечного изготовления.
27. Контроль качества лекарственных средств до поступления в реализацию: лекарственные средства, проверяемые по *всем / отдельным* показателям качества нормативного документа по качеству.
28. Контроль качества лекарственных средств до поступления в реализацию: лекарственные средства, проверяемые по *показателям* «Описание», «Подлинность», «Количественное определение», «Цветность», «Прозрачность», «рН» / *только по показателю* «Описание» нормативного документа по качеству.
29. Контроль качества лекарственных средств, находящихся в обращении на территории Республики Беларусь. Программа отбора образцов лекарственных средств.
30. Порядок и документальное оформление процедур отбора образцов лекарственных средств и проведения контроля качества.
31. Особенности контроля качества воды очищенной и воды для инъекций в контрольно-аналитической лаборатории.
32. Приготовление реактивов, в том числе титрованных растворов, в контрольно-аналитических лабораториях по заявкам-требованиям аптек. Учет и хранение реактивов, в том числе титрованных растворов.
33. Фармакопейные требования к контролю качества лекарственных форм промышленного производства. Правила отбора проб лекарственных средств.
34. Методология оценки стабильности лекарственных средств. Виды исследований стабильности.
35. Порядок уничтожения лекарственных средств.
36. Фармакопейные требования к экспресс-анализу лекарственных средств аптечного изготовления. Нормы отклонений, допустимых при изготовлении лекарственных средств в аптеках.
37. Титриметрические методы анализа как основа контроля качества лекарственных средств аптечного изготовления.
38. Применение рефрактометрических и поляриметрических методов для контроля качества лекарственных средств аптечного изготовления.
39. Внутриаптечный контроль качества лекарственных средств, его виды.
40. Контроль условий хранения лекарственных средств в аптеках. Ведение карт (журналов) учета температуры и относительной влажности в помещениях аптеки. Проверка средств измерений в аптеке.
41. Аналитическая методика: определение понятия, примерный алгоритм разработки аналитической методики. Особенности анализа фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов.
42. Свойства вещества, влияющие на процедуру разработки аналитической методики. Особенности разработки спектрофотометрических и хроматографических методик анализа.
43. Валидация аналитической методики. Требования к проведению валидации методик анализа. Валидационные характеристики: специфичность, правильность, прецизионность (в том числе уровни прецизионности).

44. Валидация аналитической методики. Этапы валидации. Валидационные характеристики: предел обнаружения, предел количественного определения, линейность, диапазон применения, робастность.

45. Определение понятий: «метрология»; «метрологическая служба». Система обеспечения единства измерений в Республике Беларусь.

46. Оригинальный лекарственный препарат: определение понятия, примеры лекарственных препаратов. Основные этапы создания оригинального лекарственного препарата в рамках системы надлежащих фармацевтических практик.

47. Воспроизведенный лекарственный препарат (генерик): определение понятия, примеры лекарственных препаратов. Основные этапы создания воспроизведенного лекарственного препарата.

48. Жизненный цикл лекарственного препарата. Особенности создания лекарственных препаратов на основе лекарственного растительного сырья.

49. Требования к проведению доклинических (неклинических) исследований лекарственных средств. Стандарт, регламентирующий проведение доклинических (неклинических) исследований лекарственных средств в Республике Беларусь: основные положения.

50. Доклиническое (неклиническое) исследование лекарственных средств *in vivo*. Характеристика основных видов и линий лабораторных животных, используемых в доклинических (неклинических) исследованиях.

51. Доклиническое (неклиническое) исследование лекарственных средств в культуре клеток *in vitro*. Основные доклинические модели оценки антиоксидантного, иммуностропного и гепатопротекторного действия лекарственных средств.

52. Токсичность в ходе доклинических (неклинических) исследований: оценка общетоксического действия лекарственных средств.

53. Токсичность на этапе доклинических (неклинических) исследований: виды специфической токсичности лекарственных средств.

54. Требования к проведению клинических исследований (испытаний) лекарственных препаратов. Стандарт, регламентирующий проведение клинических исследований (испытаний) лекарственных препаратов в Республике Беларусь: основные положения.

55. Основные фазы клинического исследования (испытания).

56. Требования к фармаконадзору в Республике Беларусь. Стандарт, регламентирующий фармаконадзор в Республике Беларусь.

57. Виды эквивалентности лекарственных препаратов. Биодоступность, ее виды.

58. Требования к проведению исследований биоэквивалентности на людях. Фармакокинетическая кривая. Воспроизведенные и гибридные лекарственные препараты.

59. Структура и оформление нормативного документа по качеству.

60. Регистрация лекарственных средств в Республике Беларусь: определение понятия, общие требования законодательства, возможные процедуры.

61. Предварительные технические работы, предшествующие государственной регистрации лекарственных средств.

62. Структура регистрационного досье на лекарственное средство в формате общего технического документа (СТД). Примеры документов, относящихся к различным модулям регистрационного досье. Содержание модуля «Качество».

63. Общие требования к регистрации лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза. Процедуры регистрации.

Перечень литературы

Перечни литературы приводятся в методических рекомендациях к занятиям 1–11, 13–18.

Вопрос 1

Вопрос 2

