

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«КУБАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России**



Кафедра фармации

**МЕТОДИЧЕСКИЕ УКАЗАНИЯ ДЛЯ ПРОХОЖДЕНИЯ
ПРОИЗВОДСТВЕННОЙ ПРАКТИКИ ПО КОНТРОЛЮ КАЧЕСТВА
ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ СТУДЕНТАМИ
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО ФАКУЛЬТЕТА**

КРАСНОДАР 2023 г.

УДК 615.15:378.075

ББК 52.82

М 54

Составители:

Н.А. Давитавян – доцент кафедры фармации ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, кандидат фармацевтических наук, доцент

К.В. Горьковенко – ассистент кафедры фармации ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России

Методические указания для прохождения производственной практики по контролю качества лекарственных средств студентами фармацевтического факультета : методические указания / ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России; составители Н.А. Давитавян, К.В. Горьковенко. Краснодар, 2021. – 53 с. – Текст: электронный

Рецензенты:

И.И. Павлюченко – заведующий кафедрой биологии с курсом медицинской генетики ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор

Т.Н. Литвинова - доктор педагогических наук, профессор кафедры фундаментальной и клинической биохимии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, профессор

Методические указания составлены в соответствии с ФГОС ВО 3++, учебным планом по специальности 33.05.01 – фармация и рабочей программой по дисциплине «Практика по контролю качества лекарственных средств» (Краснодар, 2019 г.) и предназначены для студентов 5 курса фармацевтического факультета.

Рекомендовано к изданию ЦМС ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, протокол № 11 от «14» декабря 2023г.

УДК 615.15:378.075

ББК 52.82

М 54

Давитавян Н.А., Горьковенко К.В.

ОГЛАВЛЕНИЕ	
ПРЕДИСЛОВИЕ	4
ВВЕДЕНИЕ	5
1. ПРОГРАММА ПРОИЗВОДСТВЕННОЙ ПРАКТИКИ ПО КОНТРОЛЮ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ	6
2. ОСОБЕННОСТИ КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ	16
2.1. ТИТРИМЕТРИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ АНАЛИЗА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ	16
2.1.1. АНАЛИЗ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СУБСТАНЦИЙ	16
2.1.2. АНАЛИЗ ГОТОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ	18
2.1.3. АНАЛИЗ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ АПТЕЧНОГО ИЗГОТОВЛЕНИЯ	19
2.2. РЕФРАКТОМЕТРИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ АНАЛИЗА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ	21
2.3. СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ АНАЛИЗА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ	22
2.4. ХРОМОТОГРАФИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ АНАЛИЗА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ	24
2.5. ПОЛЯРИМЕТРИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ АНАЛИЗА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ	32
3. ТЕСТЫ К ЭКЗАМЕНУ ПО ПРОИЗВОДСТВЕННОЙ ПРАКТИКЕ «КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ	34
4. СПИСОК РЕКОМЕНДУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ	48
4.1. ОСНОВНАЯ ЛИТЕРАТУРА	48
4.2. ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ЛИТЕРАТУРА	48
4.3. СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ	49
5. ОБЩИЕ УКАЗАНИЯ К ОФОРМЛЕНИЮ РЕЗУЛЬТАТОВ ПРОХОЖДЕНИЯ ПРОИЗВОДСТВЕННОЙ ПРАКТИКИ	50
5.1. ПРИЛОЖЕНИЕ 1. ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ ДНЕВНИКА	50
5.2. ПРИЛОЖЕНИЕ 2. ФОРМА ОТЧЕТА О ПРОИЗВОДСТВЕННОЙ ПРАКТИКЕ	50
5.3. ПРИЛОЖЕНИЕ 3. ЖУРНАЛ РЕГИСТРАЦИИ РЕЗУЛЬТАТОВ ОРГАНОЛЕПТИЧЕСКОГО, ФИЗИЧЕСКОГО И ХИМИЧЕСКОГО КОНТРОЛЯ ВНУТРИАПТЕЧНОЙ ЗАГОТОВКИ, ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ, ИЗГОТОВЛЕННЫХ ПО ИНДИВИДУАЛЬНЫМ РЕЦЕПТАМ (ТРЕБОВАНИЯМ ЛЕЧЕБНЫХ ОРГАНИЗАЦИЙ), КОНЦЕНТРАТОВ, ПОЛУФАБРИКАТОВ, ТРИТУРАЦИЙ, СПИРТА ЭТИЛОВОГО И ФАСОВКИ	51
5.4. ПРИЛОЖЕНИЕ 4. ЖУРНАЛ РЕГИСТРАЦИИ РЕЗУЛЬТАТОВ КОНТРОЛЯ «ВОДЫ ОЧИЩЕННОЙ», «ВОДЫ ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ»	52
5.5. ПРИЛОЖЕНИЕ 5. ЖУРНАЛ РЕГИСТРАЦИИ РЕЗУЛЬТАТОВ КОНТРОЛЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ НА ПОДЛИННОСТЬ	52
5.6. ПРИЛОЖЕНИЕ 6. ЖУРНАЛ РЕГИСТРАЦИИ РЕЗУЛЬТАТОВ КОНТРОЛЯ ОТДЕЛЬНЫХ СТАДИЙ ИЗГОТОВЛЕНИЯ РАСТВОРОВ ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ И ИНФУЗИЙ	53

ПРЕДИСЛОВИЕ

Методические указания для прохождения производственной практики по контролю качества лекарственных средств разработаны с целью оказания помощи студентам 5 курса фармацевтического факультета, обучающимся по специальности 33.05.01 – фармация, в процессе прохождения производственной практики и оформления ее результатов.

В методических указаниях представлена программа прохождения практики, включающая разделы, сроки, цели и задачи, универсальные и профессиональные компетенции, а также знания, умения и навыки, необходимые для овладения в процессе прохождения практики. Кроме того, в методических указаниях раскрыты теоретические аспекты, касающиеся контроля качества лекарственных средств посредством титриметрических, фотометрических, рефрактометрических, поляриметрических и хроматографических методов анализа, а также представлены тестовые задания к экзамену по производственной практике. Приведенные примеры в методических указаниях по оформлению некоторых результатов практической деятельности студентов в виде приложений окажут существенную помощь при составлении дневника по производственной практике. В конце указаний приведен список рекомендуемой литературы, необходимый для более полного освоения основных методов и подходов в вопросах контроля качества лекарственных средств.

Сведения, изложенные в методических указаниях способствуют формированию у обучающихся универсальных и профессиональных компетенций, позволяющих проводить контроль качества лекарственных средств в условиях аптечных организаций и центров контроля качества лекарственных средств.

Данные методические указания для прохождения производственной практики по контролю качества лекарственных средств способствуют закреплению у студентов теоретических знаний и развитию практических навыков в области фармацевтического анализа лекарственных средств.

ВВЕДЕНИЕ

Производственная практика «Контроль качества лекарственных средств» является обязательным видом учебных занятий, непосредственно ориентированных на профессионально-практическую подготовку будущих провизоров.

Одной из важнейших стратегических задач фармацевтической отрасли является обеспечение населения качественными, эффективными и безопасными лекарственными средствами. В этой связи особое место занимает контроль качества лекарственных средств, целью которого является изучение основных методов и подходов установления доброкачественности и подлинности лекарственных средств, а также оценки их количественного содержания посредством современных физико-химических, физических, химических и микробиологических методов анализа.

Программа производственной практики ориентирована, в большей степени, на самостоятельную теоретическую и практическую подготовку студентов в области фармацевтического анализа лекарственных средств. В процессе прохождения производственной практики студенты должны руководствоваться отечественными и международными стандартами, обеспечивающими качество лекарственных средств, владеть основными элементами отечественной контрольно-разрешительной системы как основы управления качеством лекарственных средств. Помимо этого, программа практики направлена на актуализацию и совершенствование теоретических знаний в области стандартизации и различных видов государственного контроля качества лекарственных средств, а также процедуры государственной регистрации лекарственных средств.

Таким образом, выполнение программы производственной практики способствует закреплению у студентов универсальных и профессиональных компетенций в области контроля качества лекарственных средств.

1. ПРОГРАММА ПРОИЗВОДСТВЕННОЙ ПРАКТИКИ ПО КОНТРОЛЮ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Цель и задачи практики:

Целью производственной практики по контролю качества лекарственных средств является закрепление и расширение знаний, умений и навыков, полученных студентами при изучении общей и специальной фармацевтической химии, необходимых в деятельности провизора - аналитика умений для решения конкретных задач практической деятельности в условиях аптечных организаций и центров контроля качества лекарственных средств.

Задачи производственной практики:

- обеспечения качества лекарственных средств;
- изучение обязанностей провизора-аналитика на рабочем месте;
- ознакомление с организацией работы и технической оснащённостью рабочего места провизора-аналитика;
- контроль качества воды очищенной и воды для инъекций в условиях аптечных организаций и контрольно-аналитических лабораторий;
- проведение контроля качества лекарственных средств внутриаптечного изготовления в условиях аптечных организаций;
- проведение контроля качества лекарственных средств промышленного производства в условиях контрольно-аналитических лабораторий;
- оформление соответствующей документации по результатам анализа лекарственных средств;
- знакомство с организацией охраны труда, техники безопасности, охраны окружающей среды.

Кроме того, задачей производственной практики является расширение и совершенствование знаний современного ассортимента лекарственных препаратов по различным фармакологическим группам, их характеристик, медицинских показаний и способов применения, противопоказаний, побочных действия, синонимов и аналогов.

Во время прохождения производственной практики студенты совершенствуют и закрепляют следующие теоретические знания, практические навыки и умения на рабочем месте провизора-аналитика в рамках будущей профессиональной деятельности:

Знания:

- ✓ Понятия абстрактного мышления, анализа, синтеза.
- ✓ Алгоритм работы в нестандартных ситуациях. Понятия социальной и этической ответственности за принятые решения.
- ✓ Основы законодательства и права в области медицины и фармации.
- ✓ Психологию профессионального общения. Методики самостоятельной работы с учебной, научной, нормативной и справочной литературой.
- ✓ Основные приемы и алгоритмы оказания первой помощи, методы защиты в условиях чрезвычайных ситуаций.

- ✓ Принципы работы в коллективе, психологию работы в команде, проблемы взаимоотношения руководитель – подчинённый в коллективе. Принципы толерантного восприятия социальных, этнических, конфессиональных и культурных различий.
- ✓ Методы и приемы разработки ЛС, их испытаний, регистрации, государственного контроля качества и декларирование качества ЛС.
- ✓ Принципы фармацевтической этики и деонтологии. Актуальные этические и деонтологические проблемы современной фармации.
- ✓ Нормативные документы в области фармацевтической разработки, производства и в сфере обращения ЛС. Нормативные документы, регламентирующие порядок производства ЛС и обращения ЛС. Нормативные документы, регламентирующие процедуру государственной регистрации ЛС. Нормативные документы, регламентирующие деятельность фармацевтических организаций. Знание нормативных документов, регламентирующих порядок ввоза и вывоза ЛС, а также подтверждения соответствия фармацевтической продукции.
- ✓ Основные физико-химические, математические и естественнонаучные понятия и методы при решении профессиональных задач.
- ✓ Теоретические основы современных инструментальных методов анализа ЛС. Правила работы на современном специализированном оборудовании, предусмотренного для использования в фармацевтическом анализе ЛС.
- ✓ Основные принципы стандартизации и организацию системы государственного и внутриаптечного контроля качества лекарственных средств.
- ✓ Принципы разработки лекарственных средств и критический подход к оценке их качества, исходя из общих требований к эффективности и безопасности ЛС. Международные и отечественные стандарты, обеспечивающие качество ЛС, их основные принципы и требования. Систему и этапы прохождения государственной регистрации ЛС.
- ✓ Методы фармацевтического анализа ЛС. Нормативные документы, регламентирующие условия хранения и транспортировку ЛС. Правила хранения и транспортировки ЛС.
- ✓ Правила уничтожения недоброкачественных ЛС, фальсифицированных ЛС и контрафактных ЛС. Методы фармацевтического анализа, используемые для выявления недоброкачественных, фальсифицированных и контрафактных ЛС.
- ✓ Принципы и порядок подтверждения соответствия фармацевтической продукции.
- ✓ Общие и частные методы фармакопейного анализа ЛС (химические, биологические и физико-химические и др. методы) как систему исследования их качества.
- ✓ Основные принципы стандартизации и организацию системы государственного и внутриаптечного контроля качества лекарственных средств.
- ✓ Основные принципы стандартизации и организацию системы государ-

ственного и внутриаптечного контроля качества лекарственных средств как основу управлением качества ЛС.

✓ Правила уничтожения недоброкачественных ЛС, фальсифицированных ЛС и контрафактных ЛС. Отечественные и зарубежные научные публикации в области научной фармации. Методологию разработки, исследования и оценки качества ЛС. Порядок разработки методик фармацевтического и биофармацевтического анализа ЛС. Параметры валидности методик и приемы и методы их установления.

Умения:

✓ Применять абстрактное мышление, анализ, синтез при оказании фармацевтической помощи.

✓ Действовать в нестандартных ситуациях, нести социальную и этическую ответственность.

✓ Использовать в работе нормативные документы, регулирующие вопросы организации здравоохранения различного уровня. Осуществлять самостоятельную работу с учебной, научной, нормативной и справочной литературой и проводить обучения работников.

✓ Оказывать первую помощь, применять методы защиты в условиях чрезвычайных ситуаций.

✓ Работать в коллективе. Толерантно воспринимать социальные, этнические, конфессиональные и культурные различия при оказании фармацевтической помощи.

✓ Работать с научной литературой, анализировать информацию, вести поиск, превращать прочитанное в средство для решения профессиональных задач. Проводить контроль качества лекарственных средств на этапах разработки, получения, применения и хранения. Разрабатывать нормативную документацию, регламентирующую условия, технологию, контроль качества, хранение лекарственных препаратов.

✓ Соблюдать этические и деонтологические принципы взаимоотношений в профессиональной деятельности с коллегами, медицинскими работниками и больными. Решать этические и деонтологические проблемы.

✓ Анализировать результаты собственной профессиональной деятельности.

✓ Вести документацию, предусмотренную в сфере производства и обращения ЛС.

✓ Применять основные физико-химические, математические и естественнонаучные понятия и методы при решении профессиональных задач в области контроля качества лекарственных средств.

✓ Проводить стандартизацию и контроль качества ЛС с использованием современных инструментальных методов анализа на специализированном оборудовании. Уметь работать на современном специализированном оборудовании (УФ-спектрофотометре, ИК-спектрофотометре, фотоколориметре, хроматографе, рефрактометре, поляриметре, рН-метре, микроскопе и др).

- ✓ Проводить контроль качества ЛС в условиях фармацевтических организаций.
- ✓ Составлять регистрационное досье (технический документ) для осуществления процедуры государственной регистрации ЛС. Управлять системой контроля качества в процессе государственной регистрации ЛС, в том числе в ходе проведения клинических испытаний, экспертизы качества ЛС.
- ✓ Применять методы фармацевтического анализа в процессе изучения стабильности ЛС. Дифференцировать ЛС в условиях фармацевтических и медицинских организаций по группам хранения в зависимости от физических, физико-химических свойств, воздействия на них различных факторов окружающей среды. Осуществлять транспортировку ЛС с учетом их свойств.
- ✓ Применять меры по выявлению лекарственных средств, пришедших в негодность, ЛС с истекшим сроком годности, фальсифицированных и контрафактных ЛС и изъятию их из обращения. Использовать различные экспрессные методы фармацевтического анализа (БИК-спектрофотометрию, ТСХ и др.) с целью выявления недоброкачественных, фальсифицированных и контрафактных ЛС.
- ✓ Проводить оценку соответствия фармацевтической продукции с применением современных методов. Проводить экспертизу качества ЛС с помощью различных фармакопейных химических, биологических, физико-химических и иных методов анализа.
- ✓ Принимать участие в экспертизе документов и методов контроля качества ЛС.
- ✓ Организовывать экспертизу качества ЛС на этапе фармацевтической разработки и на этапе государственного контроля качества ЛС.
- ✓ Принимать участие в организации деятельности фармацевтических организаций.
- ✓ Организовывать экспертизу качества ЛС промышленного производства и внутриаптечного изготовления на всех этапах системы государственного контроля качества ЛС.
- ✓ Анализировать и публично представлять научные результаты фармацевтической информации на конференциях, симпозиумах.
- ✓ Применять различные приемы и методы конструирования в ходе разработки и стандартизации ЛС.
- ✓ Применять методы математической статистики, компьютерную и вычислительную технику для решения научных задач.
- ✓ Разрабатывать новые и усовершенствовать известные методики фармацевтического и биофармацевтического анализа ЛС, проводить их валидацию.

Навыки:

- ✓ Методологией абстрактного мышления, анализа, синтеза при оказании фармацевтической помощи.
- ✓ Владеть навыками принятия решений в нестандартных ситуациях, влекущих социальную и этическую ответственность.

- ✓ Психологическими методиками профессионального общения. Методиками самостоятельной работы с учебной, научной, нормативной и справочной литературой.
- ✓ Владеть навыками оказания первой помощи.
- ✓ Методологией оценки психологической характеристики личности. Методологией работы в коллективе. Методологией решения этических и деонтологических проблем, толерантного восприятия социальных, этнических, конфессиональных и культурных различий при оказании фармацевтической помощи.
- ✓ Владеть навыками профессиональной фармацевтической деятельности в сфере контрольно-разрешительной системы.
- ✓ Методологией решения этических и деонтологических проблем в профессиональной деятельности. Навыками использования в работе прогрессивных методов труда, проявлять такт и доброжелательность в отношении к сотрудникам. Руководить работой молодых специалистов и фармацевтов, оказывать практическую и консультативную помощь при изготовлении и контроле качества лекарственных средств.
- ✓ Навыками введения документации в фармацевтических производствах и организациях.
- ✓ Навыками применения и владения основными физико-химическими, математическими и естественнонаучными понятиями и методами с целью решения профессиональных задач в области контроля качества лекарственных средств.
- ✓ Навыками проведения процедуры стандартизации и контроля качества ЛС с использованием современных инструментальных методов анализа на специализированном оборудовании. Навыками демонстрации работы на специализированном оборудовании (УФ-спектрофотометре, ИК-спектрофотометре, фотоколориметре, хроматографе, рефрактометре, поляриметре, рН-метре, микроскопе и др.), предусмотренного для использования в анализе ЛС.
- ✓ Навыками фармацевтического анализа для проведения контроля качества ЛС на основе государственных принципов и положений, регламентирующих их качество в условиях фармацевтических организаций.
- ✓ Навыками проведения фармацевтических экспертиз в процессе государственной регистрации ЛС.
- ✓ Владеть методами фармацевтического анализа в процессе изучения стабильности ЛС. Навыками распределения ЛС по группам хранения в зависимости от физических, физико-химических свойств, воздействия на них различных факторов окружающей среды. Навыками проведения транспортировки ЛС с учетом их свойств.
- ✓ Навыками своевременного выявления и установления лекарственных средств, пришедших в негодность, ЛС с истекшим сроком годности, фальси-

фицированных и контрафактных ЛС. Навыками фармацевтического анализа с целью оценки качества ЛС.

✓ Навыками проведения документальной экспертизы. Навыками владения методами измерения, тестирования и обследования в ходе подтверждения соответствия фармацевтической продукции.

✓ Навыками использования химических, биологических и физико-химических методов для проведения анализа ЛС в соответствии с требованиями НД. Навыками использования комплексного подхода в оценке качества ЛС с применением химических, биологических, физико-химических и др. методов.

✓ Владеть навыками анализа и публичного представления научных результатов фармацевтической информации.

✓ Приемами целенаправленного создания ЛС. Навыками обоснования требований к качеству ЛС в связи с получением, применением, характером ЛФ и стабильностью.

✓ Навыками разработки и модернизации методик фармацевтического и биофармацевтического анализа ЛС с использованием современных химических, физико-химических, физических, биологических и др. методов анализа ЛС. Навыками установления валидности методик контроля качества ЛС.

Программа производственной практики по контролю качества лекарственных средств направлена на формирование у обучающихся следующих универсальных (УК) и профессиональных компетенций (ПК), перечень которых представлен в таблице 1.

Таблица 1

Перечень универсальных (УК) и профессиональных (ПК) компетенций, формируемых у обучающихся в ходе прохождения производственной практики «Контроль качества лекарственных средств»

Номер/ индекс компетенции	Наименование категории (группы) компетенций	Содержание компетенции
УК-2	Разработка и реализация проектов	Способностью управлять проектом на всех этапах его жизненного цикла
УК-10	Гражданская позиция	Способностью формировать нетерпимое отношение к коррупционному поведению
ПКО-4	Мониторинг качества, эффективности и безопасности лекарственных средств	Способностью участвовать в мониторинге качества, эффективности и безопасности лекарственных средств и лекарственного растительного сырья

Продолжение таблицы 1

ПК-17	Доклинические и клинические исследования, проведение химико-токсикологических и судебно-химических исследований, фармацевтическая разработка	Способностью к анализу и публичному представлению научных данных
ПК-18	Доклинические и клинические исследования, проведение химико-токсикологических и судебно-химических исследований, фармацевтическая разработка	Способность участвовать в проведении научных исследований

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ. СОДЕРЖАНИЕ ПРАКТИКИ

Производственная практика «Контроль качества лекарственных средств» у студентов 5 курса фармацевтического факультета проходит в течение 24 дней. Общее количество часов, отводимых на производственную практику по контролю качества лекарственных средств, составляет 210 часов, из которых 144 часа составляет практическая подготовка и 66 часов – самостоятельная работа.

Формой отчетности студентов о прохождении производственной практики по контролю качества лекарственных средств является дневник, отчет о прохождении практики и отзыв (характеристика) руководителя от аптечной организации и/или центра контроля качества лекарственных средств.

Итоговой оценочной формой производственной практики по контролю качества лекарственных средств является процедура промежуточной аттестации, которая проводится в два этапа:

- I этап – оценка соответствия установленным требованиям оформления дневника, отчета по практике.
- II этап – экзамен.

По итогам промежуточной аттестации выставляется оценка. Оценка по практике приравнивается к оценкам по теоретическому обучению и учитывается при подведении итогов общей успеваемости студентов.

В соответствии с рабочей программой (Краснодар, 2019 г) программа производственной практики по контролю качества лекарственных средств включает 11 разделов. Наименование и содержание разделов производственной практики, а также план* распределения времени практики приведены в таблице 2.

Таблица № 2

Разделы производственной практики по контролю качества лекарственных средств и план* распределения времени практики

Наименование раздела производственной практики	Содержание раздела	Кол-во дней	Объем часов
Знакомство с аптекой, основными функциями и нормативными документами, регламентирующими контроль качества лекарственных средств внутриаптечного изготовления.	Особенности контроля качества ЛС в условиях аптек. Нормативные документы, регламентирующие контроль качества лекарственных средств внутриаптечного изготовления. Идентификация ингредиентов многокомпонентных смесей с близкими физическими и химическими свойствами Обнаружение нескольких лекарственных веществ в одной пробе. Обнаружение лекарственных веществ возможно и с использованием их различий в окислительных или восстановительных свойствах. Количественное определение лекарственных веществ в смесях. Анализ смесей, содержащих вещества с различными кислотно-основными и окислительно-восстановительными свойствами. Обязанности провизора-аналитика в условиях аптеки.	1	6
Анализ твердых лекарственных форм индивидуального изготовления.	Анализ лекарственных средств внутриаптечного производства. Основные положения. Испытание на подлинность, доброкачественность и количественное определение. Анализ лекарственных форм титриметрическими и физико-химическими методами.	4	24
Анализ жидких лекарственных форм индивидуального изготовления и для стационарных учреждений.	Анализ лекарственных средств внутриаптечного производства. Основные положения. Испытание на подлинность, доброкачественность и количественное определение. Анализ лекарственных форм титриметрическими и физико-химическими методами.	4	24

Продолжение таблицы 2

Анализ мягких лекарственных форм индивидуального изготовления.	Анализ лекарственных средств внутриаптечного производства. Основные положения. Испытание на подлинность, доброкачественность и количественное определение. Анализ лекарственных форм титриметрическими и физико-химическими методами.	4	24
Анализ дефектуры.	Анализ лекарственных средств. Основные положения. Испытание на подлинность, доброкачественность и количественное определение. Анализ лекарственных форм титриметрическими и физико-химическими методами.	1	6
Знакомство со структурой центра контроля качества ЛС (КАЛ), ее организацией, работой, основными функциями и документами, которые ведутся в учреждении по контролю качества лекарственных средств.	Контрольно-разрешительная система. Стандартизация лекарственных средств в соответствии с унифицированными требованиями и методами испытания лекарственных средств. Роль и место метрологии в стандартизации лек. средств. Валидация. Стандартные образцы. Государственная система контроля качества, контроль качества на фарм. предприятиях. Аналитическое обеспечение качества лекарственных средств в соответствии с требованиями международных стандартов. Правила надлежащей производственной практики. Основные элементы, принципы и требования. Центры контроля качества лекарственных средств и центры сертификации лекарственных средств. Создание государственного реестра лекарственных средств. Состояние современной номенклатуры ЛС и пути ее совершенствования при решении наиболее важных медицинских проблем (сердечно-сосудистые, онкологические, инфекционные и другие заболевания). Стабильность и сроки годности ЛС	2	12

Продолжение таблицы 2

Анализ фармацевтических субстанций.	Фармакопейные методы определения подлинности и доброкачественности лекарственных средств неорганической и органической природы. Химические и физические и физико-химические методы количественного анализа лекарственных средств.	2	12
Анализ твердых дозированных лекарственных форм промышленного производства.	Фармакопейные методы определения подлинности и доброкачественности твердых дозированных лекарственных средств неорганической и органической природы (таблетки, драже, капсулы). Химические и физические и физико-химические методы количественного анализа лекарственных средств.	2	12
Анализ жидких лекарственных форм промышленного производства.	Фармакопейные методы определения подлинности и доброкачественности жидких лекарственных средств неорганической и органической природы. Химические и физические и физико-химические методы количественного анализа лекарственных средств. Анализ инъекционных и инфузионных лекарственных средств, сиропов, глазных капель промышленного производства.	2	12
Анализ мягких лекарственных форм промышленного производства.	Фармакопейные методы определения подлинности и доброкачественности мягких лекарственных средств неорганической и органической природы (мази, суппозитории). Химические и физические и физико-химические методы количественного анализа лекарственных средств.	1	6
Итоговая аттестация	Тестирование Отчет по практике – дневник	1	6

* - план может корректироваться руководителем практической подготовки от аптечной организации и центра контроля качества лекарственных средств в соответствии с конкретными условиями работы.

2. ОСОБЕННОСТИ КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

При внутриаптечном контроле качества анализ проводят экспресс-методом. Этот метод заключается в использовании приемов, обеспечивающих быстрое проведение контроля при минимальной затрате анализируемых веществ и реактивов [1, 2, 4, 13].

Для установления подлинности выбирают наиболее специфические, чувствительные реакции, отдавая предпочтения цветным капельным, реакциям, флюоресцентным реакциям, реакциям осаждения. Учитывают поведение веществ при нагревании. Массу навески берут минимальную с учетом предела обнаружения анализируемого вещества.

Для количественного определения лекарственных средств используют титриметрические, рефрактометрические, спектрофотометрические, хроматографические и оптические методы анализа [3, 5, 12].

2.1. ТИТРИМЕТРИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ АНАЛИЗА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

2.1.1. Анализ фармацевтических субстанций

В ГФ РФ включено ограниченное количество титриметрических методов (около 20). Однако они позволяют анализировать разнообразные лекарственные средства (ЛС), используя функциональные группы, имеющиеся в их структуре. В ГФ РФ для количественного определения ЛС включены методы, позволяющие оценить их содержание по фармакологически активной части молекулы [1, 2, 7, 8].

Для единообразия получаемых результатов и качества ЛС в ГФ РФ приведены методики количественного определения, массы навесок, а также допустимые пределы содержания действующего вещества (%).

Навески ЛС, приведенные в ГФ РФ, рассчитаны по формуле:

$$a = V * K * T,$$

где a – масса навески ЛС, г; V – оптимальный объем титрованного раствора, мл; T – титр-соответствие или титр рабочего раствора по определяемому веществу, мг/мл; K – поправочный коэффициент титрованного раствора (при расчете принят равным 1).

В качестве оптимального в ГФ РФ принят объем титрованного раствора 20-25 мл, чтобы погрешность единичного титрования не превышала $\pm 0,2$ ($0,05 * 100 / 25 = 0,2$). Указанный объем позволяет использовать навески ЛС, погрешность взвешивания которых на аналитических весах находится в пределах 0,2% [6, 13].

Однако для некоторых ЛС при данном объеме титранта масса навески может иметь такое значение, что погрешность взвешивания превышает допустимую величину. В таких случаях в ГФ РФ используется метод пипетирования. Он заключается в кратном увеличении массы навески и растворении ее в

мерной колбе соответствующей вместимости (W). Для последующего титрования отбирают аликвоту (V_a), соизмеримую с объемом колбы. В этом случае навеску ЛС рассчитывают по формуле:

$$a = \frac{V \cdot K \cdot T \cdot W}{V_a},$$

Для количественного определения ЛС в ГФ РФ используются различные варианты титрования: прямой, обратный, заместительный. Часто рекомендуется проводить контрольные опыты на индикаторы и титрованные растворы. В зависимости от этого применяют разные формулы, позволяющие рассчитывать содержание действующего вещества в анализируемом образце (X , %)

При прямом титровании и отсутствии контрольного опыта содержание действующего вещества рассчитывают по формуле:

$$X = \frac{V \cdot K \cdot T \cdot 100}{a},$$

где V – объем титрованного раствора, израсходованного на титрование, мл; K – поправочный коэффициент титрованного раствора; T – титр рабочего раствора по определяемому веществу, г/мл; a – масса навески, г.

При прямом титровании и проведении контрольного опыта содержание действующего вещества (X , %) рассчитывают по формуле:

$$X = \frac{(V_1 - V_2) \cdot K \cdot T \cdot 100}{a},$$

где V_1, V_2 – соответственно объемы титрованного раствора, израсходованные на титрование анализируемого вещества и в контрольном опыте, мл.

Если количественное определение ЛС проводится вариантом обратного титрования используемого метода без контрольного опыта, содержание действующего вещества (X , %) рассчитывают по формуле:

$$X = \frac{(V_1 \cdot K_1 - V_2 \cdot K_2) \cdot T \cdot 100}{a},$$

где V_1, V_2 – соответственно объемы титрованных растворов, взятых в избытке и затраченных на титрование, мл; K_1, K_2 – соответственно поправочные коэффициенты использованных титрованных растворов [7, 10, 12].

В ряде случаев для уменьшения погрешности взвешивания при взятии навески в нормативном документе (НД) предлагается проводить количественное определение действующего вещества с введением объема мерной колбы (W , мл) и объем аликвоты (V_a , мл), взятой на титрование.

В случае прямого титрования в аликвоте без контрольного опыта формула преобразуется следующим образом:

$$X = \frac{V \cdot K \cdot T \cdot W \cdot 100}{a \cdot V_a},$$

Для ряда ЛС, содержащих кристаллизационную воду или обладающих гигроскопичностью, в процессе хранения может изменяться влажность в сторону уменьшения или увеличения. Это приводит к изменению относительного содержания действующего вещества в единице массы, и следовательно, к нарушению дозировки.

В таких случаях, согласно требованиям ГФ РФ, необходимо рассчитать содержание действующего вещества (X, %) в пересчете на сухое вещество. Для этого в вышеизложенные формулы вводят величину навески, пересчитанную в соответствии с фактической влажностью (В, %) на абсолютную сухую массу по формуле: $a(100-B)$. В связи с этим расчетные формулы преобразуются следующим образом:

$$X = \frac{V * K * T * 100 * 100}{a * (100 - B)}$$

2.1.2. Анализ готовых лекарственных форм

Готовые лекарственные формы (ГЛФ) характеризуются большим разнообразием: таблетки, мази, растворы для инъекций, суппозитории, гранулы и др. По количеству ЛС, входящих в их состав, ГЛФ подразделяются на 1-, 2-, 3- и многокомпонентные лекарственные формы. Особенностью ГЛФ является то, что наряду с ЛС, в их состав входят различные стабилизаторы, наполнители, красители и т.д. именно это и является причиной различия в способах количественного определения действующего вещества в субстанции и лекарственных препаратах.

Навески ГЛФ, приведенные в НД, рассчитаны по формуле:

$$a = \frac{V * K * T * P}{X},$$

где а – масса навески лекарственной формы, г или мл; V – оптимальный объем титрованного раствора, мл; T – титр рабочего раствора по определяемому веществу, г/мл; K – поправочный коэффициент титрованного раствора (при расчете принят равным 1), X – содержание определяемого вещества в ГЛФ по прописи, P – масса или объем лекарственной формы по прописи, г или мл.

В ряде случаев, как и в анализе ЛС (раздел 2.1.1) приходится кратно увеличивать рассчитанную навеску для достижения достаточной точности ее отвешивания или отмеривания, формула расчета навески лекарственной формы в этом случае выглядит следующим образом:

$$a = \frac{V * K * T * P * W}{X * V_a}.$$

Содержание ЛС в ГЛФ (X, г), если сопутствующие ЛС, наполнители и т.д. не мешают титрованию, рассчитывают в зависимости от варианта титрования (прямой, обратный, заместительный) с учетом прописанной массы или объема ГЛФ, наличия разведения и отбора аликвоты [1, 5, 9, 13].

В случае прямого титрования ЛС в ГЛФ и отсутствия контрольного опыта содержание действующего вещества (X, г) рассчитывают по формуле:

$$X = \frac{V \cdot K \cdot T \cdot P}{a},$$

где P- масса или объем ГЛФ, г или мл; соответственно равняется в случае анализа:

- 1) таблеток – средней массы 1 таблетки (найденной взвешиванием на аналитических весах 20 таблеток и делением полученной массы на 20) или массе 1 таблетки (в зависимости от указаний НД), г;
- 2) растворов для инъекций – 1 мл инъекционного раствора, независимо от номинального объема ампулы;
- 3) суппозиториев – средней массе суппозитория, г;
- 4) мазей – количеству мази (г), прописанному в одной упаковке;
- 5) гранул – массовой доле 100 г массы гранул, %;
- 6) капель глазных – номинальному объему 1 флакона, мл.

Количественное определение ЛС в ГЛФ может проводиться прямым, обратным, заместительным титрованием, с контрольным опытом и без него, с учетом разведения или иного метода. В этих случаях формулы расчета преобразуются аналогично [13].

2.1.3. Анализ лекарственных форм аптечного изготовления

Анализ лекарственных форм аптечного изготовления может производиться путем сочетания различных химических методов, физико-химических, а также на основе их комбинирования.

В данном разделе рассматриваются способы расчета, связанные с использованием для количественного определения лекарственных форм аптечного изготовления различных титриметрических методов.

Навеску лекарственной формы для количественного определения рассчитывают по формуле:

$$a = \frac{V \cdot K \cdot T \cdot P}{X},$$

где a – масса навески лекарственной формы, г или мл; V – объем титрованного раствора, мл; T – титр рабочего раствора по определяемому веществу, г/мл; K – поправочный коэффициент титрованного раствора (при расчете принят равным 1), X – количество анализируемого ингредиента по прописи, г; P – масса или объем лекарственной формы по прописи, г или мл.

Объем титранта (V) в случае анализа лекарственных форм аптечного изготовления может находиться в пределах 0,5-2,0 мл. Это связано с такой особенностью внутриаптечного контроля качества лекарственных средств, как экспрессность его выполнения.

Для достижения достаточной точности титрования (+/- 0,2% погрешность единичного титрования) при указанном объеме титрованного раствора провизор-аналитик должен пользоваться микро - или полумикропипетками

или бюретками ($0,001 \cdot 100 / 0,5 = 0,2\%$). Концентрация титрованных растворов может варьировать от 0,1 до 0,01 моль/л.

Как и при анализе ЛС и ГЛФ, количественное определение ингредиентов лекарственных форм аптечного изготовления проводят различными вариантами титрования: прямым, обратным, заместительным, выполняя при необходимости контрольные опыты на титрованные растворы и индикаторы. В ряде случаев титрование проводят в аликвотной части, предварительно разведенной до определенного объема навески анализируемой лекарственной формы (порошки, растворы, микстуры и т.д.).

При использовании варианта прямого титрования содержание ингредиентов (X, г) рассчитывают по формуле (обозначение символов приведено выше):

$$X = \frac{V \cdot K \cdot T \cdot P}{a},$$

При обратном, заместительном титровании, с контрольным опытом и без него, с учетом разведения или иного метода формулы расчета количественного определения ингредиентов преобразуются аналогично [1, 4, 6, 13].

Качество приготовленной лекарственной формы индивидуального изготовления оценивают в соответствии с приказом МЗ РФ от 22 мая 2023г. № 249н «Об утверждении правил изготовления и отпуска лекарственных препаратов для медицинского применения аптечными организациями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность». В соответствии с указанным приказом качество приготовленной лекарственной формы в аптеке оценивается терминами «удовлетворяет» или «не удовлетворяет» [10, 11].

Качество лекарственного средства обозначают терминов «НЕ УДОВОЛЕТВОРЯЕТ ТРЕБОВАНИЯМ СООТВЕТСТВУЮЩЕЙ НД» в случае несоответствия одного или нескольких указанных ниже показателей. Неудовлетворительное качество изготовленных лекарственных препаратов устанавливают в случаях:

- несоответствия описания (внешний вид, цвет, запах);
- несоответствия по показателям «Прозрачность» и (или) «Цветность» (для растворов);
- наличия видимых механических включений;
- несоответствия по значению pH;
- несоответствия степени измельченности порошков;
- неоднородности смешивания лекарственных препаратов в виде порошков, мягких лекарственных форм, суппозиторий, тритураций;
- несоответствия размера частиц в гетерогенных и комбинированных мягких лекарственных формах;
- отклонения от массы или объема лекарственного препарата, обозначенного в рецепте или требовании, включая:
- отклонения в общей массе или общем объеме;
- отклонения в массе или объеме отдельных доз или их количестве;

- отклонения по массе или концентрации действующих веществ, входящих в состав лекарственного препарата, выявленных при химическом контроле;
- несоответствия прописи рецепта или требования, включая:
- замену одного действующего вещества другим, отсутствие указанного вещества или наличие неуказанного вещества в рецепте или требовании;
- замену действующих веществ на аналогичные по фармакологическому действию без обозначения произведённой замены соответствующим образом;
- несоответствия по стерильности;
- нарушения герметичности укупорки;
- нарушения маркировки и оформления лекарственного препарата, предназначенного к отпуску [7].

Некоторые из приведенных показателей представляют собой количественные характеристики.

Оценку количественных характеристик осуществляют на основании приложения о нормах отклонений, допустимых при изготовлении лекарственных форм в аптеке. Массовые доли отклонений от прописи (%) представлены в виде таблиц, в которых указана их величина в зависимости от вида лекарственной формы (порошки, пилюли, суппозитории и т.д.), способа ее приготовления (массо-объемный, способ по массе и т.д.), прописанной массы или объема лекарственной формы, а также массы навески отдельных ингредиентов в анализируемой лекарственной формы [7].

2.2. РЕФРАКТОМЕТРИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ АНАЛИЗА ЖИДКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ.

Показатель преломления двойного раствора (т.е. состоящего из растворителя и одного растворенного вещества или двух взаиморастворяющихся жидкостей) зависит от показателя преломления растворителя и прироста показателя преломления за счет растворенного в нем вещества:

$$n = n_0 + C * F,$$

где n - показатель преломления раствора; n_0 - показатель преломления растворителя; C – концентрация растворенного вещества в массо-объемных или массовых процентах; F – фактор показателя преломления растворенного вещества (массо-объемный или массовый), величина, приведенная в справочном пособии.

Концентрацию растворенного вещества в двойном растворе можно рассчитать по формуле:

$$C = \frac{n - n_0}{F}.$$

Для определения содержания вещества в граммах расчет проводят по формуле:

$$C = \frac{(n - n_0) * V}{F * 100}.$$

Показатель преломления многокомпонентного раствора описывается уравнением аддитивности:

$$n = n_0 + c_1 * F_1 + c_2 * F_2 + c_3 * F_3 + \dots + c_n * F_n,$$

где C – концентрации компонентов с порядковыми номерами от 1 до n , F – факторы показателей преломления компонентов с порядковыми номерами от 1 до n .

Концентрацию одного из ингредиентов многокомпонентного раствора можно рассчитать на основании рефрактометрических измерений по формуле:

$$C_1 = \frac{n - (n_0 + c_2 * F_2 + c_3 * F_3 + \dots + c_n * F_n)}{F_1},$$

где C_2, C_3, C_n - концентрации (в процентах) остальных компонентов, найденные титриметрически.

Учитывая взаимосвязь между концентрацией вещества в процентах (c) и его количеством в грамма (q) описываемую следующей формулой:

$$C = \frac{q * 100}{V}.$$

Содержание вещества в граммах в жидкой лекарственной форме можно рассчитать по формуле:

$$X_1 = \frac{(n - n_0) * V - (q_2 * F_2 + q_3 * F_3 + q_n * F_n) * 100}{F_1 * 100},$$

где q – содержание компонентов в граммах в жидкой лекарственной форме, найденные химическими методами [5, 11, 15, 16].

2.3. СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ АНАЛИЗА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ.

Спектрофотометрия широко используется как для определения подлинности, так и для количественного определения ЛС и включена во все современные фармакопеи. Чувствительность метода определяется в основном способностью вещества к поглощению и выражается молярным коэффициентом поглощения. Предельные концентрации веществ, анализируемые при помощи спектрофотометрии, как правило, меньше, чем в титриметрических или гравиметрических методах. Этим объясняется использование спектрофотометрии при определении небольших количеств веществ, особенно в различных лекарственных препаратах [13].

Основным условием для количественного анализа является соблюдение закона Бугера – Ламберта – Бэра в пределах соответствующих концентраций. Для проверки соответствия закону строят график зависимости (поглощение – длина волны) или рассчитывают фактор для каждого стандартного раствора и определяют область концентраций, в пределах которой величина A/C остается постоянной. Существуют и применяются три основных принципиально различных способа спектрофотометрических количественных определений:

- ✓ По значению удельного или молярного показателя поглощения;
- ✓ По оптической плотности стандартного образца (C_0);
- ✓ По калибровочному графику [1, 4, 11, 13].

Способ расчета содержания действующего вещества по удельному показателю поглощения.

Способ расчета основан на использовании указанного в НД или предварительно вычисленного значения удельного или молярного показателя поглощения. Преобразовав уравнение Бугера-Ламберта-Бэра находят содержание действующего вещества (C , %) в фотометрируемом растворе по формуле:

$$C = \frac{D_x}{E_{1\text{см}}^{1\%} \cdot l},$$

где D_x - оптическая плотность используемого раствора; $E_{1\text{см}}^{1\%}$ - удельный показатель поглощения; l – толщина поглощающего слоя.

Для расчета содержания действующего вещества в исходном образце необходимо учесть все выполненные операции по обработке исходного образца (приготовление исходного раствора, отбор аликвоты и последующие разведения).

Способ расчета содержания действующего вещества по оптической плотности стандартного образца

Способ расчета по стандарту основан на следующей зависимости оптической плотности анализируемого (D_x) и стандартного ($D_{\text{ст}}$) образца:

$$\frac{D_x}{D_{\text{ст}}} = \frac{C_x}{C_{\text{ст}}}, \text{ отсюда}$$

$$C_x = \frac{D_x \cdot C_{\text{ст}}}{D_{\text{ст}}}$$

Способ расчета содержания действующего вещества по калибровочному графику

Если количественные измерения выполняются достаточно часто, то можно вместо стандартного образца использовать подходящий калибровочный график, полученный для соответствующего стандартного образца. Таким графиком можно пользоваться, когда для испытуемого вещества погло-

щение пропорционально концентрации в пределах 75 – 125 % от окончательной концентрации, используемой в количественном определении. Такие калибровочные графики надо часто проверять и каждый раз готовить заново для нового прибора и новой серии реактивов.

Пользуясь калибровочным графиком и измеренным значением оптической плотности анализируемого раствора (А), находят концентрацию стандартного раствора ($C_{ст}$), имеющего такое же значение оптической плотности. Найденное значение $C_{ст}$ пересчитывают на массу порошка по прописи (Р) по формуле:

$$X = \frac{C_{ст} * W_1 * W_2 * P}{V * a},$$

где $C_{ст}$ - концентрации стандартного раствора, имеющего такое же значение оптической плотности, что и анализируемый раствор (найдена по калибровочному графику), г/мл, %, г/10мл; W_1, W_2 - соответственно объемы мерных колб, использованных для приготовления анализируемого раствора, мл; V - объем аликвоты анализируемого раствора, взятый для приготовления фотометрируемого раствора, мл; а – навеска лекарственной формы, взятая на анализ, г; Р – масса (объем) лекарственной формы по прописи, г или мл [3, 5].

2.4. ХРОМОТОГРАФИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ АНАЛИЗА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Хроматография представляет собой метод разделения и анализа смесей веществ, основанный на различном распределении компонентов между двумя фазами – неподвижной (носитель) и подвижной (элюент) [1].

По принципу протекающих при разделении смеси веществ физико-химических процессов хроматографические методы подразделяют на три основные группы (рисунок № 1):

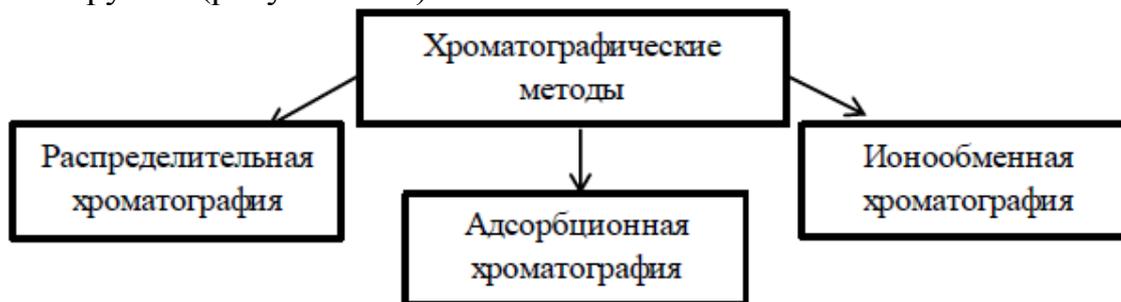


Рисунок №1. – Схема классификации хроматографических методов по принципу протекающих при разделении смеси веществ физико-химических процессов

По способу разделения компонентов анализируемой смеси и аппаратного оснащения различают следующие методики (рисунок № 2):

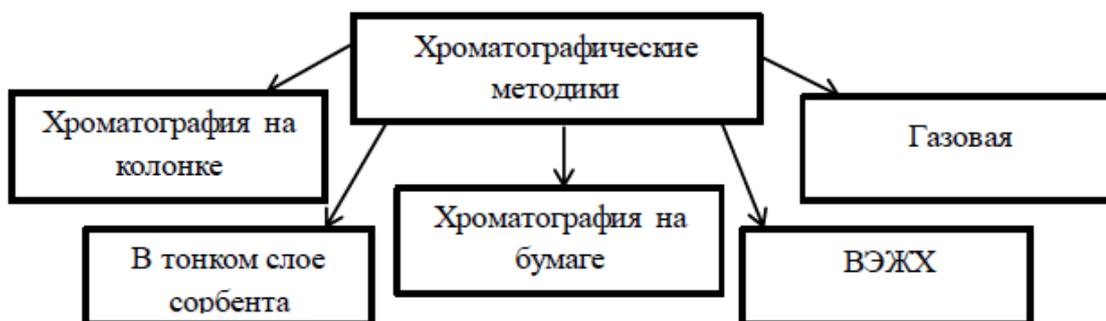


Рисунок № 2. – Схема классификации хроматографических методик по способу разделения смеси

Более подробное описание хроматографических методов представлено в таблице № 3.

Таблица № 3

Хроматографические методы анализа

Хроматографические методы	Описание
Распределительная хроматография	В распределительной хроматографии инертный носитель пропитывают специальным растворителем (неподвижная фаза) и помещают в колонку (колоночная хроматография, газовая хроматография). Затем в колонку вводят раствор анализируемой смеси и пропускают второй растворитель, не смешивающийся с первым (подвижная фаза; при газовой хроматографии подвижной фазой является газ). Благодаря различной растворимости компонентов смеси в обеих фазах в соответствии с коэффициентами их распределения в колонке устанавливается равновесие. При непрерывном протекании подвижной фазы наблюдается разделение анализируемой смеси на компоненты и поочередное их вымывание из колонок.
Адсорбционная хроматография	Стационарной фазой в адсорбционной хроматографии (конкурентное распределение компонентов смеси между элюентом и адсорбентом) является адсорбент (активированный уголь, силикагель, оксид алюминия и др.). Пропускание подвижной фазы через адсорбент приводит к непрерывным процессам сорбции и десорбции компонентов анализируемой смеси. Разделение их обусловлено различным сродством к адсорбенту.

Продолжение таблицы 3

Ионообменная хроматография	В качестве подвижной фазы в ионообменной хроматографии (обратимый обмен между ионами анализируемого раствора и ионогенными группами носителя) используют ионообменники (иониты), представляющие собой высокомолекулярные вещества природного или синтетического происхождения. Ионообменники бывают двух типов: аниониты (анионообменники) и катиониты (катионообменники). Аниониты являются высокомолекулярными полизарядными веществами, способными обмениваться анионами с раствором анализируемого электролита. Катиониты способны обмениваться катионами с раствором анализируемого электролита.
-----------------------------------	---

Подробное описание методик, применяемых в хроматографии по способу разделения смеси, представлено в таблице № 4.

Таблица № 4

Хроматографические методы анализа

Хроматографические методики	Описание
Хроматография в тонком слое	В тонкослойной хроматографии неподвижная фаза (силикагель, оксид алюминия, целлюлоза и др.) наносится в виде тонкого слоя на стеклянную, алюминиевую или пластмассовую подложку. Проведение хроматографии на тонком слое складывается из следующих операций: 1) подготовки образца; 2) нанесения образца; 3) проведения хроматографического разделения; 4) обнаружения пятен (зон) хроматографируемых веществ. Известны две основные модификации тонкослойной хроматографии: с закрепленным и незакрепленным слоями. Хроматографические пластинки с закрепленным слоем готовят вручную или в заводских условиях путем нанесения суспензии сорбента в воде или органическом растворителе на подложку. Для придания прочности слою к сорбенту часто добавляют связующие вещества (гипс, крахмал и др.). Пластинки с незакрепленным слоем готовят путем насыпания сорбента на подложку с последующим разравниванием его поверхности.

Продолжение таблицы 4

	<p>Нанесение образцов на пластинки осуществляют с помощью калиброванных капилляров, микропипеток или микрошприцев. Хроматография осуществляется в прямоугольных и цилиндрических сосудах, закрытых герметически пришлифованной крышкой. На дно камеры наливают систему растворителей, в которую погружают хроматографическую пластинку с нанесенными образцами.</p> <p>Выявление пятен исследуемых веществ на хроматограммах происходит с помощью УФ-света или специальных реактивов. Для характеристики подвижности анализируемого вещества используют величину R_f, являющуюся отношением расстояния от стартовой линии до центра пятна вещества к расстоянию, пройденному фронтом подвижной фазы. Воспроизводимость величины R_f в значительной степени зависит от факторов, связанных со стандартизацией условий проведения хроматографии. Поэтому для повышения точности идентификации веществ пользуются также величиной R_s являющейся отношением величины R_f анализируемого вещества к величине R_f вещества, принятого за стандарт.</p>
<p align="center">Газовая хроматография</p>	<p>Принцип метода заключается в разделении компонентов смеси веществ (находящихся в газообразном состоянии и не разлагающихся при нагревании) между газом-носителем (подвижная фаза) и твердым сорбентом или тонкой пленкой жидкости, нанесенной на твердый носитель (неподвижная фаза). Разделение компонентов происходит из-за неодинакового сродства анализируемых веществ к подвижной и неподвижной фазам и, как следствие, из-за различного равновесного распределения между двумя фазами. Метод осуществляется в виде двух вариантов: 1) адсорбционной газовой хроматографии и 2) распределительной или газожидкостной хроматографии (ГЖХ). В первом варианте в качестве неподвижной фазы используют различные адсорбенты: кизельгур, полисорб, силикагель, аморфный уголь и др. При осуществлении второго варианта сорбент покрывают тончайшей пленкой высококипящей жидкости, выполняющей роль неподвижной фазы. Для этой цели используют</p>

Продолжение таблицы 4

	<p>различные высококипящие индивидуальные вещества и их смеси: вазелиновое масло, силоксаны, полигликоли, жирные кислоты и др. В качестве подвижной фазы используют азот, гелий, водород, аргон. Процесс проводят в специальных аппаратах – газовых хроматографах.</p>
<p>Высокоэффективная жидкостная хроматография</p>	<p>Высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ) – это современная форма реализации классической колоночной жидкостной хроматографии. Иногда по отношению к ВЭЖХ продолжает применяться устаревший термин «жидкостная хроматография высокого давления». Подвижная фаза в ВЭЖХ (элюент) представляет собой жидкость, которая под давлением движется через хроматографическую колонку, заполненную неподвижной фазой – сорбентом. Механизмы удерживания в ВЭЖХ могут быть различными: адсорбция, распределение, ионный обмен, эксклюзионная хроматография, стереохимическое взаимодействие. ВЭЖХ также подразделяют на нормально-фазовую и обращенофазовую. Нормально-фазовая хроматография – это такой вариант разделения, когда подвижная фаза менее полярна, чем неподвижная. В этом случае в качестве сорбента часто применяют силикагель или полярные привитые фазы, а в качестве подвижной фазы – гексан, гептан, хлороформ и другие неполярные растворители. Обращено-фазовая хроматография – такой вариант разделения, когда подвижная фаза более полярна, чем неподвижная. В качестве сорбента в этом варианте обычно выступают неполярные привитые фазы, а элюентом служат смеси полярных растворителей – воды, ацетонитрила, метанола и др. ВЭЖХ может использоваться как для аналитических, так и для препаративных целей.</p> <p>Аналитическая ВЭЖХ может применяться для установления подлинности, анализа чистоты и количественного определения негазообразных лекарственных средств. После соответствующей пробоподготовки по тем же параметрам могут анализироваться и ЛП. Спектр анализируемых соединений очень широк и ограничивается только возможностями детектирования [1,7,8,9, 13].</p>

РАСЧЕТ СОДЕРЖАНИЯ ОПРЕДЕЛЯЕМЫХ ВЕЩЕСТВ

При расчетах содержания определяемых веществ пики растворителей и реактивов, подвижной фазы или среды (матрицы) образца не учитываются.

Существуют 4 основных метода расчета концентрации анализируемого вещества по хроматографическим данным [7].

1. Метод нормирования (метод внутренней нормализации).

Применение данного метода основано на предположении, что на хроматограмме зарегистрированы все вещества, входящие в состав анализируемой смеси, и что доля площади (высоты) каждого пика от суммы площадей (высот) всех пиков соответствует содержанию вещества в массовых процентах. Процентное содержание вещества в анализируемой смеси рассчитывается путём определения площади соответствующего пика как процентной части общей площади всех пиков, за исключением пиков, соответствующих растворителям или реактивам, подвижной фазе или матрице образца. Содержание каждого вещества в смеси в процентах может быть вычислено по формуле:

$$X_i = \frac{S_i \cdot 100}{\sum_{i=1}^n S_i},$$

где S_i – площадь (высота) i -го пика;

$\sum_{i=1}^n S_i$ – сумма площадей (высот) всех пиков на хроматограмме.

Если чувствительность детектора различна по отношению к каждому из веществ, то вводят поправочные коэффициенты k_i . Относительный коэффициент отклика детектора, обычно называемый фактором отклика, обозначает чувствительность детектора для данного вещества относительно стандартного вещества. Поправочный коэффициент – это число, обратное фактору отклика [6,12].

Поправочные коэффициенты рассчитывают относительно основного вещества анализируемой смеси или другого стандартного вещества по формуле:

$$k_i = \frac{C_i \cdot S_0}{C_0 \cdot S_i},$$

где

C_i и C_0 – концентрация i -го вещества и стандартного вещества соответственно;

S_i и S_0 – площадь (высота) пика i -го вещества и стандартного вещества соответственно.

Данные коэффициенты могут не учитываться в случае, если они находятся в пределах диапазона 0,8 – 1,2.

При использовании поправочных коэффициентов выражение для расчета количественного содержания приобретает вид:

$$X_i = \frac{k_i \cdot S_i \cdot 100}{\sum_{i=1}^n k_i S_i}.$$

При проведении испытания на примеси методом нормализации или методом внешнего стандарта с использованием разведения раствора испытуемого образца в качестве раствора сравнения учитывают все указанные в нормативной документации поправочные коэффициенты, значение которых выходит за пределы диапазона 0,8 – 1,2 [4, 6, 8, 9].

2. Метод внешнего стандарта.

Концентрацию испытуемого вещества определяют путём сравнения сигнала (пика), полученного на хроматограммах испытуемого раствора, и сигнала (пика), полученного на хроматограммах раствора стандартного образца.

Концентрацию определяемого вещества в испытуемом растворе рассчитывают по формуле:

$$C = \frac{S \cdot C_0}{S_0},$$

где

S и S_0 – средние значения площадей (высот) пиков на хроматограммах испытуемого и стандартного растворов соответственно;

C и C_0 – концентрации определяемого и стандартного растворов соответственно.

Количественное определение содержания примесей методом внешнего стандарта предпочтительнее проводить с использованием стандартных растворов примесей с концентрациями, близкими к их ожидаемым концентрациям в испытуемом растворе.

В качестве раствора стандартного образца для количественного определения примесей возможно использование раствора основного вещества. В этом случае разведение подбирается таким образом, чтобы концентрация основного соединения в растворе стандартного образца по отношению к его концентрации в испытуемом растворе была близка к ожидаемой концентрации примесей в испытуемом растворе. В этом случае следует учесть факторы отклика примесей по отношению к основному веществу, если их значения выходят за рамки 0,8 — 1,2 [7].

Частным случаем метода внешнего стандарта является **метод калибровочной кривой**, в ходе которого определяют взаимосвязь между измеренным или обработанным сигналом (y) и количеством (концентрацией, массой и т.д.) определяемого вещества (x) и рассчитывают уравнение калибровочной

функции. Результаты испытания рассчитывают из измеренного или обработанного сигнала с помощью обратной функции [7, 8, 9].

3. Метод внутреннего стандарта.

Концентрацию определяемого вещества определяют путём сравнения отношения сигналов (площадей или высот пиков), соответствующих определяемому веществу и внутреннему стандарту, на хроматограмме испытуемого раствора и отношения сигналов (площадей или высот пиков), соответствующих определяемому веществу и внутреннему стандарту, на хроматограмме раствора стандартного образца. Метод внутреннего стандарта основан на введении в анализируемую смесь определенного количества стандартного вещества (внутренний стандарт). В испытуемый и стандартный растворы вводят известные количества внутреннего стандарта, хроматографируют растворы и определяют отношения площадей (высот) пиков определяемого вещества к площади (высоте) пика внутреннего стандарта в испытуемом и стандартном растворах.

Концентрацию определяемого вещества (X) рассчитывают по формуле:

$$X = \frac{B \cdot C_0}{B_0},$$

где $B = \frac{S}{S_{\text{ин}}}$ - отношение площади (высоты) пика определяемого вещества к площади (высоте) пика внутреннего стандарта в испытуемом растворе;

$B_0 = \frac{S_0}{S_{\text{ин}}}$ - отношение площади (высоты) пика определяемого вещества к площади (высоте) пика внутреннего стандарта в растворе стандартного образца;

C_0 - концентрация определяемого вещества в растворе стандартного образца.

В качестве внутреннего стандарта выбирается вещество, отсутствующее в испытуемой пробе, не взаимодействующее с определяемым веществом и другими веществами пробы, обладающее достаточной стабильностью, полностью отделяющееся от веществ пробы и не содержащее примесей с временами удерживания, совпадающими с временем удерживания определяемого вещества. Концентрация внутреннего стандарта должна быть близка к концентрации определяемых веществ, а структура и свойства по возможности аналогичны структуре и свойствам определяемых веществ [8].

4. Метод стандартных добавок.

Концентрация определяемого вещества определяется путём сравнения сигнала (площади или высоты пика), соответствующего определяемому веществу, на хроматограмме испытуемого раствора, и сигнала (площади или высоты пика) определяемого вещества на хроматограмме испытуемого раствора с известной добавкой определяемого вещества. Метод стандартных до-

бавок основан на введении в анализируемую смесь известного количества определяемого вещества и сравнения сигналов, полученных для испытуемого раствора со стандартной добавкой и без добавки определяемого вещества. При внесении стандартной добавки стараются минимизировать разбавление испытуемого образца, чтобы измерения раствора со стандартной добавкой и без проходили в одинаковых условиях с одинаковым влиянием матрицы. Количество вводимого в стандартной добавке определяемого вещества должно быть соизмеримо с его предполагаемым содержанием в испытуемом образце. После проведения испытания сравнивают полученные значения интенсивности и рассчитывают количественное содержание определяемого вещества C_x по формуле:

$$C_x = C_{\text{std}} \cdot \frac{S_x}{S_{\text{std}+x} - S_x},$$

где C_{std} — концентрация стандартной добавки;

S_x — интенсивность сигнала определяемого вещества (площадь или высота пика) для испытуемого раствора без стандартной добавки;

$S_{\text{std}+x}$ — интенсивность сигнала определяемого вещества (площадь или высота пика) для испытуемого раствора со стандартной добавкой.

При необходимости формулу корректируют с учетом разбавлений испытуемого раствора за счет введения стандартной добавки [1, 7, 8, 9].

2.5. ПОЛЯРИМЕТРИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ АНАЛИЗА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Оптическое вращение – способность вещества вращать плоскость поляризации при прохождении через него поляризованного света. В зависимости от природы оптически активного вещества вращение после плоскости поляризации может иметь различные направление и величину. Если плоскость поляризации вращается по часовой стрелке, то вещество называют правовращающим и перед его названием ставят знак «+», если против часовой стрелки, то вещество называют левовращающим и обозначают знаком «-». Величину отклонения плоскости поляризации от начального положения, выраженную в угловых градусах, называют углом вращения и обозначают греческой буквой « α ». Величина угла вращения зависит от природы оптически активного вещества, длины пути поляризованного света в оптически активной среде и длины волны света. Для растворов величина угла вращения зависит от природы растворителя и концентрации оптически активного вещества. Величина угла вращения прямо пропорциональна толщине слоя оптически активного вещества или его раствора. Влияние температуры в большинстве случаев незначительно. Для сравнительной оценки способности различных веществ вращать плоскость поляризации света вычисляют величину удельного вращения $[\alpha]$. Удельное вращение – это константа оптически активного вещества. Удельное вращение $[\alpha]$ определяют расчетным путем

как угол поворота плоскости поляризации монохроматического света на пути длиной 1 дм в среде, содержащей оптически активное вещество, при условном приведении концентрации этого вещества к значению, равному 1 г/мл. При отсутствии специальных указаний определение оптического вращения проводят при температуре 20° при длине волны линии D спектра натрия (589,3 нм). При определении $[\alpha]$ в растворах оптически активного вещества его величина может зависеть от природы растворителя и концентрации вещества. Замена растворителя может привести к изменению $[\alpha]$ не только по величине, но и по знаку. Поэтому в ГФ приводится величина удельного вращения и указываются растворитель и концентрация раствора. Величину удельного вращения рассчитывают по одной из следующих формул:

$$[\alpha] = \frac{\alpha * 100}{l * C},$$

где α – измеренный угол вращения, градусы; l – толщина слоя, дм; C – концентрация раствора, г/100 мл.

Для жидких веществ:

$$[\alpha] = \frac{\alpha}{l * \rho},$$

где α и l – см. выше; ρ – плотность жидкого вещества, г/мл.

Измерение величины угла вращения проводят или для оценки чистоты оптически активного вещества, или для определения его концентрации в растворе. Для оценки чистоты вещества рассчитывают величину его удельного вращения.

Концентрацию оптически активного вещества в растворе находят по формуле:

$$C = \frac{\alpha * 100}{l * [\alpha]}.$$

Величина $[\alpha]$ постоянна только в определенном интервале концентраций. Поэтому возможность использования данной формулы ограничивается этим интервалом. Измерение угла вращения проводят на поляриметре, позволяющем определить величину угла вращения с точностью $\pm 0,02^\circ$ [4, 7, 11].

3. ТЕСТЫ К ЭКЗАМЕНУ ПО ПРОИЗВОДСТВЕННОЙ ПРАКТИКЕ «КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ»

Вариант 1

1. Государственный контроль качества ЛС регулируется следующими нормативными документами:

А. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 22 мая 2023 г №249н «Об утверждении правил изготовления и отпуска лекарственных препаратов для медицинского применения аптечными организациями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность»

В. Федеральный закон от 12 апреля 2010 года № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств»

С. Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 24 декабря 2020 г. № 44 «Об утверждении санитарных правил СП 2.1.3678 - 20 "Санитарно-эпидемиологические требования к эксплуатации помещений, зданий, сооружений, оборудования и транспорта, а также условиям деятельности хозяйствующих субъектов, осуществляющих продажу товаров, выполнение работ или оказание услуг»

Д. Приказ Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения от 28 июля 2020 г. №6720 «Об утверждении Административного регламента Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения по осуществлению федерального государственного надзора в сфере обращения лекарственных средств»

2. Контроль качества ЛС внутриаптечного изготовления регулируется следующими нормативными документами:

А. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 22 мая 2023 г №249н «Об утверждении правил изготовления и отпуска лекарственных препаратов для медицинского применения аптечными организациями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность»

В. Федеральный закон от 12 апреля 2010 года № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств»

С. Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 24 декабря 2020 г. № 44 «Об утверждении санитарных правил СП 2.1.3678 - 20 "Санитарно-эпидемиологические требования к эксплуатации помещений, зданий, сооружений, оборудования и транспорта, а также условиям деятельности хозяйствующих субъектов, осуществляющих продажу товаров, выполнение работ или оказание услуг»

3. Нормативный документ, который утверждается международной организацией по стандартизации:

А. Международный стандарт

В. Региональный стандарт

С. Межгосударственный стандарт

Д. Государственный стандарт

4. Установите правильную последовательность процедуры стандартизации:
 - A. Описание объекта с учетом основных требований, т.е. его моделирование
 - B. Оптимизация модели с точки зрения унификации объекта стандартизации с использованием методов систематизации, типизации, симплификации
 - C. Стандартизация модели - разработка нормативного документа на базе унифицированной модели
 - D. Выбор объектов стандартизации

5. Порядок разработки стандартов качества ЛС регулируется:
 - A. Федеральный закон №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств»
 - B. ГФ РФ
 - C. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 26 августа 2010г. № 756н «О внедрении изменений в Порядок разработки общих фармакопейных статей и фармакопейных статей и включения их в государственную фармакопею, а также размещения на официальном сайте в сети "Интернет" данных о Государственной фармакопеи»
 - D. ФЗ от 27.12.02г. № 184-ФЗ «О техническом регулировании»
 - E. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 22 мая 2023 г №249н «Об утверждении правил изготовления и отпуска лекарственных препаратов для медицинского применения аптечными организациями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность»

6. Общие фармакопейные статьи и фармакопейные статьи разрабатываются и утверждаются:
 - A. Министерством здравоохранения Российской Федерации
 - B. Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения
 - C. ФГБОУ НЦЭСМП Минздрава России

7. Методы стандартизации:
 - A. Упорядочение объектов стандартизации
 - B. Систематизация стандартизации
 - C. Селекция и симплификация объектов стандартизации
 - D. Типизация объектов стандартизации
 - E. Оптимизация объектов стандартизации

8. Валидация – это:
 - A. Документированная процедура, дающая высокую степень уверенности в том, что конкретный процесс, метод или система будет приводить к результатам, отвечающим заранее установленным критериям приемлемости

В. Это прием или совокупность приемов, с помощью которых достигаются цели стандартизации

С. Это не только вид деятельности, но и комплекс методов, необходимых для установления оптимального решения повторяющихся задач и узаконивания его в качестве норм и правил

9. Параметры валидации аналитических методов:

А. Правильность

В. Специфичность

С. Точность

Д. Линейность

10. Точность аналитической методики определяется 2 параметрами:

А. Прецизионностью

В. Линейностью

С. Воспроизводимостью

Д. Надежностью

11. Стандартный образец с установленными значениями величин, характеризующих содержание определенных компонентов в веществе:

А. СО состава вещества

В. СО свойств веществ

12. Методы оценки качества ФСО:

А. ИК- и УФ-спектрофотометрия

В. Хроматография

С. Поляриметрия

Д. Определение воды методом Карла Фишера

Е. Титриметрия

Ф. ЯМР-спектроскопия

Г. Масс-спектрометрия

13. Федеральный государственный надзор в сфере обращения лекарственных средств включает проведение следующих процедур:

А. Организацию и проведение проверок соответствия лекарственных средств, находящихся в гражданском обороте, установленным требованиям к их качеству

В. Организацию и проведение фармаконадзора

С. Применение в порядке, установленном законодательством Российской Федерации, мер по пресечению выявленных нарушений обязательных требований и (или) устранению последствий таких нарушений, в том числе принятие решения о нахождении лекарственных средств в обращении, выдачу предписаний об устранении выявленных нарушений обязательных

требований и привлечение к ответственности лиц, совершивших такие нарушения

14. К обязательным видам внутриаптечного контроля относят:

- А. Физический контроль
- В. Органолептический
- С. Контроль при отпуске
- Д. Опросный

15. Приемочный контроль проводится по следующим показателям качества:

- А. Подлинность
- В. Упаковка
- С. Маркировка
- Д. Количественное определение
- Е. Описание

16. НД, регулирующие государственную регистрацию ЛС:

- А. Приказ МЗ РФ от 21 сентября 2016 г. N 725н « Об утверждении административного регламента Министерства здравоохранения Российской Федерации по предоставлению государственной услуги по государственной регистрации лекарственных препаратов для медицинского применения»
- В. Федеральный закон от 12 апреля 2010 года № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств»
- С. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 22 мая 2023 г № 249н «Об утверждении правил изготовления и отпуска лекарственных препаратов для медицинского применения аптечными организациями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность»

17. Правила уничтожения недоброкачественных лекарственных средств, фальсифицированных лекарственных средств и контрафактных лекарственных средств регулируются:

- А. Приказ № 249н от 22 мая 2023 г
- В. Постановление Правительства РФ от 15.09.2020 г. № 1447
- С. Приказ № 2232 от 29.06.2011г

18. Функции по госрегистрации лекарственных средств для медицинского применения закреплены за:

- А. Минпромторгом России
- В. Минздравом России
- С. Росздравнадзором

19. Производство ЛС для медицинского применения регулируется:

- А. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 22 мая 2023 г № 249н «Об утверждении правил изготовления и отпуска лекарственных препаратов для медицинского применения аптечными организациями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность»
- В. Приказ Минпромторга России от 14.06.2013 N 916 «Об утверждении Правил надлежащей производственной практики»
- С. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 77 «Об утверждении Правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза»
- Д. Федеральный закон от 12 апреля 2010 года № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств»

20. Для установления подлинности 1% раствора калия йодида используют следующие реактивы:

- А. Гексагидроксостибат калия
- В. Хлорамин Б, кислота хлороводородная, хлороформ
- С. Серная кислота
- Д. Натрия оксалат
- Е. Кислота винная

21. Неодикумарин дает гидроксамовую пробу за счет структурных фрагментов молекулы:

- А. Амидной группы
- В. Лактамного цикла
- С. Сложно-эфирной группы
- Д. Имидной группы
- Е. Лактонного цикла

22. Фактор эквивалентности уротропина в методе обратной нейтрализации равен:

- А. 1
- В. 1/2
- С. 1/5
- Д. 1/4

23. При добавлении к водному раствору лекарственного вещества раствора аммиака выпадает осадок, растворимый при дальнейшем добавлении раствора натрия гидроксида:

- А. Папаверина гидрохлорид
- Б. Атропина сульфат
- В. Морфина гидрохлорид
- Г. Хинина сульфат

24. Количественное определение лекарственного вещества проводят методом кислотно-основного титрования в среде кислоты ледяной уксусной с добавлением ртути (II) ацетата (титрант – 0,1 М раствор кислоты хлорной):

- А. Хинозол
- Б. Атропина сульфат
- В. Морфина гидрохлорид
- Г. Нитроксилин
- Д. Пармидин

25. Химическое (рациональное) название: бис-N-метил-карбаминовый эфир 2,6- бисоксиметилпиридина соответствует одному из лекарственных средств:

- А. Пикамилон
- В. Фтивазид
- С. Нифедипин
- Д. Ниаламид
- Е. Пармидин

26. Реакцию Цинке на пиридиновый цикл дают лекарственные средства:

- А. Пиридоксина гидрохлорид
- Б. Изониазид
- В. Пармидин
- Г. Эмоксилин
- Д. Кислота никотиновая

27. Парацетамол входит в состав следующих лекарственных препаратов:

- А. Панадол
- В. Брустан
- С. Церебро
- Д. Солпадеин

28. Для количественного определения колларгола используют следующий метод:

- А. Цериметрия
- В. Йодометрия
- С. Аргентометрия
- Д. Ионообменная хроматография

29. Для количественного определения натрия хлорида используют следующие методы:

- А. Рефрактометрия
- В. Ионообменная хроматография
- С. Куприметрия
- Д. Перманганометрия

30. Метод Къельдаля используют для стандартизации:

- А. Никетамид
- В. Кислота фолиевая
- С. Салициламид
- Д. Кислота глутаминовая

Вариант 2

1. Инструментами системы государственного контроля качества ЛС являются:

- А. Центральный аппарат Росздравнадзора
- В. Территориальные органы Росздравнадзора
- С. Экспертные организации
- Д. Единая информационная система

2. Государственный контроль в сфере обращения лекарственных средств включает в себя административные процедуры:

- А. Лицензионный контроль в сфере производства ЛС и в сфере фармацевтической деятельности
- В. Федеральный государственный надзор в сфере обращения ЛС
- С. Выборочный контроль качества лекарственных средств

3. Испытания стабильности ЛС осуществляют с помощью следующих методов:

- А. Стресс-тесты
- В. Ускоренные испытания стабильности
- С. Долгосрочные исследования

4. Объектами стандартизации являются:

- А. Продукция
- В. Услуги
- С. Процессы
- Д. Производство

5. Установите соответствие:

Функции стандартизации

Характеристика функций стандартизации

1. Функция упорядочения

А. в качестве приоритета рассматривает обеспечение безопасности потребителей продукции, изготовителей и государства от техногенного воздействия цивилизации.

2. Охранная (социальная функция) В. Обусловлена ограниченностью материальных, энергетических, трудовых, природных ресурсов и заключается в установлении в НД обоснованных лимитов на их расходование.
3. Ресурсосберегающая функция В. Направлена на преодоление неразумного многообразия объектов. Сводится к упрощению и ограничению.
6. Виды стандартов качества ЛС:
- A. ТУ
 - B. ТИ
 - C. ОФС
 - D. ФС
 - E. НД (ФСП)
7. Общая фармакопейная статья – это:
- A. Документ, содержащий перечень показателей качества и (или) методов контроля качества конкретной лекарственной формы, лекарственного растительного сырья, описания биологических, биохимических, микробиологических, физико-химических, физических, химических и других методов анализа лекарственного средства для медицинского применения, а также требования к используемым в целях проведения данного анализа реактивам, титрованным растворам, индикаторам
 - B. Документ, содержащий перечень показателей качества и методов контроля качества лекарственного средства для медицинского применения
 - C. Документ, содержащий перечень определяемых по результатам соответствующих экспертиз показателей качества лекарственного средства для медицинского применения, методов контроля его качества и установленный его производителем
8. Валидация проводится в
- A. 2 этапа
 - B. 1 этап
 - C. 3 этапа
 - D. 4 этапа
9. Правильность (Accuracy или Trueness) аналитической методики – это:
- A. Способность измерять точно и селективно аналит в присутствии компонентов, которые могут ожидать в матрице образца
 - B. Близость получаемых результатов к истинному значению, оценивается по погрешности определения

С. Близость результатов индивидуальных тестов, когда процедура анализа повторяется на многочисленных одинаковых пробах гомогенного образца в нормальных условиях

10. Объекты метрологии:

- А. Единицы величин
- В. Средства измерений
- С. Эталоны
- Д. Методики выполнения измерений

11. В зависимости от цели применения стандартные образцы подразделяют:

- А. ФСО
- В. СО

12. Оценку качества лекарственных форм для инъекций проводят по следующим показателям:

- А. Прозрачность
- В. Цветность
- С. рН или Кислотность или щелочность
- Д. Механические включения
- Е. Номинальный объем

13. Оценку качества таблеток проводят по следующим показателям:

- А. Однородность дозирования
- В. Растворимость
- С. Описание
- Д. Количественное определение
- Е. Прочность на истирание

14. Паспорта письменного контроля хранится в аптеке в течение:

- А. 3 месяцев
- В. 2 месяцев
- С. 1 месяца
- Д. 5 месяцев

15. Совершенствование системы контроля качества на территории Краснодарского края регулируется:

- А. Приказ № 249н от 22 мая 2023 г
- В. Федеральный закон от 12 апреля 2010 года № 61-ФЗ
- С. Приказ № 2232 от 29.06.2011г

16. Основные полномочия Управления Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения по Краснодарскому краю:

- А. Надзор в сфере здравоохранения
- В. Надзор в сфере социального развития
- С. Надзор за фармацевтической деятельностью
- Д. Лицензирование медицинской и фармацевтической деятельности и деятельности, связанной с оборотом наркотических средств и психотропных веществ, внесенных в список II и список III

17. Установите соответствие:

Федеральные органы исполнительной власти	Распределение полномочий федеральных органов исполнительной власти
--	--

- | | |
|-----------------------|---|
| 1. Минздрав России | <p>А.- Контроль за проведением доклинических исследований ЛС и клинических исследований ЛП, качеством, производством, изготовлением, хранением, ввозом, отпуском, реализацией, уничтожением, применением ЛП</p> <p>-Мониторинг безопасности ЛП</p> <p>-Мониторинг ассортимента и цен на ЖНВЛП</p> |
| 2. Минпромторг России | <p>В.-Регистрации лекарственных средств</p> <p>- Регистрация цен на жизненно необходимые и важнейшие ЛС</p> <p>- Выдача разрешений на проведение доклинических исследований ЛС и на проведение клинических исследований ЛС</p> |
| 3. Росздравнадзор | <p>С.- Выдача лицензий на право производства ЛС</p> <p>-Контроль за соблюдением лицензионных требований и условий при производстве ЛС</p> |

18. Установите правильную последовательность: Процесс разработки ЛС условно можно разделить на следующие этапы:

- А. Доклинические исследования
- В. Клинические исследования

- C. Промышленный выпуск продукции
- D. Поиск и конструирование соединений-лидеров
- E. Государственная регистрация ЛС

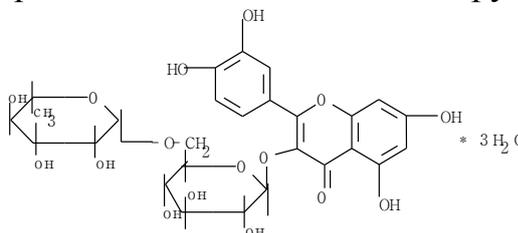
19. Основные методы оптимизации соединения-лидера:

- A. QSAR (Quantitative Structure – Activity Relationship или «количественное соотношение структура – активность»)
- B. COMFA (Comparative Molecular Field Analysis или сравнительный анализ молекулярных полей)
- C. Компьютерное моделирование (молекулярная механика и молекулярная динамика)

20. Пролекарства – соединения, не обладающие выраженной физиологической активностью, но способные превратиться в активные соединения либо посредством ферментативной реакции, либо химическим путем без участия белкового катализатора. Выберите из нижеприведенных ЛП – пролекарства.

- A. Азатиоприн
- B. Метенамин
- C. Эналаприл
- D. Теофиллин

21. Укажите название предложенной химической структуры:



- A. Кверцетин
- B. Дигидрокверцетин
- C. Рутинозид
- D. Ононин

22. Для количественного анализа 1% раствора никотиновой кислоты для инъекций используют метод:

- A. Нейтрализации
- B. Куприметрии с йодометрическим окончанием
- C. Къельдаля
- D. Цериметрии

23. Для подтверждения наличия сахара в ниже приведенной лекарственной форме используют следующие реактивы:

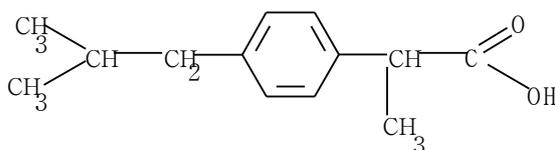
Дибазола 0,03

Сахара 0,25

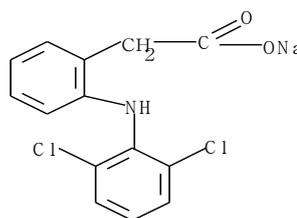
- A. Реактив Драгендорфа
- B. Реактив Майера
- C. Кислота хлороводородная, резоцин
- D. Фосфорномолибденовая кислота

24. Выберите, какое лекарственное вещество входит в состав ибуклина:

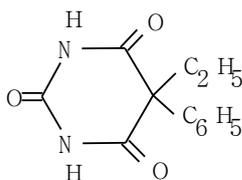
A.



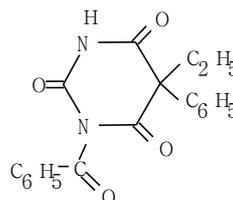
B.



C.



D.



25. Способность давать углубление окраски при взаимодействии с кислотой хлороводородной и натрия гидроксидом проявляет лекарственное средство:

- A. Пармидин
- B. Изониазид
- B. Пикамилон
- Г. Фтивазид
- D. Никотинамид

26. Реакция образования Шиффа характерна для лекарственного вещества:

- A. Изониазида
- B. Эмоксипина
- B. Пиридоксальфосфата
- Г. Никотинамида
- D. Пиридитола

27. Количественное определение изониазида йодометрическим методом основано на его способности к:

- A. Комплексообразованию

- Б. Восстановлению
- В. Окислению
- Г. Электрофильному замещению

28. Метод Кьельдаля без предварительной минерализации применим для количественного определения лекарственного вещества:

- А. Фтивазид
- Б. Пармидин
- В. Эмоксипин
- Г. Нифедипин
- Д. Изониазид

29. Фтивазид по химической структуре является:

- А. Сложным эфиром
- Б. Уретаном
- В. Гидразоном
- Г. Лактоном
- Д. Гидразидом

30. Реакция гидролитического разложения щелочью при нагревании используется для определения подлинности лекарственных веществ:

- А. Изониазида
- Б. Никотинамида
- В. Кислоты никотиновой
- Г. Пармидина
- Д. Пиридоксина гидрохлорида

Ответы к тестовым заданиям

№ п/п	Вариант 1	Вариант 2
1	ВД	АВСД
2	АВ	АВС
3	А	АВС
4	ДАВС	АВСД
5	ВС	1-С,2-А,3-В
6	А	СДЕ
7	АВСДЕ	А
8	А	А
9	АВСД	В
10	АС	АВСД
11	А	АВ
12	АВСДЕFG	АВСДЕ
13	АВС	АСДЕ
14	ВС	В
15	ВСЕ	С
16	АВ	АВСД
17	В	1-В,2-С,3-А
18	В	ДАВЕС
19	С	АВС
20	ВСЕ	АВС
21	С	С
22	Д	В
23	В	С
24	В	А
25	Е	Г
26	АБВГД	АБВГД
27	АВСД	В
28	С	Б
29	АВ	В
30	АВСД	АБГ

4. СПИСОК РЕКОМЕНДУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

4.1. ОСНОВНАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Фармацевтическая химия. 1. ТЕОРЕТИЧЕСКИЙ МАТЕРИАЛ по темам / под ред. А.П. Арзамасцева. - М.: ГЭОТАР, 2004.- 640 с. – Текст: непосредственный.
2. Беликов, В.Г. Фармацевтическая химия / В.Г. Беликов. - Пятигорск, 2003. – 720с. – ISBN 5-98322-206-6. - Текст: непосредственный.
3. Вергейчик, Е.Н. Фармацевтическая химия / Е.Н. Вергейчик. - М.: МЕДпресс информ, 2016. — 444с. - ISBN 978-5-00030-329-0. - Текст: непосредственный.
4. Плетенева, Т.В. Фармацевтическая химия / Т.В. Плетенева. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017.-816с. - ISBN 978-5-9704-4014-8. - Текст: непосредственный.

4.2. ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Руководство к лабораторным занятиям по фармацевтической химии / Э.Н. Аксенова, О.П. Андрианова, А.П. Арзамасцев [и др.]. - М.: Медицина, 2021. – 355 с. - ISBN 978-5-00101-387-7. - Текст: непосредственный.
2. Анализ лекарственных смесей: учебное пособие / А.П. Арзамасцев, В.М. Печенников, Г.М. Родионова [и др.]. - М: Компания Спутник +, 2000.- 275с. - ISBN 5-93406-080-5. - Текст: непосредственный.
3. Государственная фармакопея РФ XV издание. - Режим доступа: <http://pharmascopeia.regmed.ru>. – Загл. с экрана. – (20.10.2023). – Текст: электронный.
4. Вартамян, Р.С. Синтез основных лекарственных средств / Р.С. Вартамян - М.: Медицинское информационное агентство, 2005. – 845с. - ISBN 5-89481-218. – Текст: непосредственный.
5. Постановление правительства РФ от 15.09.2020 N 1447 «Об утверждении правил уничтожения изъятых фальсифицированных лекарственных средств, недоброкачественных лекарственных средств и контрафактных лекарственных средств». – Текст: непосредственный.
6. Приказ МЗ РФ №249н от 22 мая 2023 г. «Об утверждении правил изготовления и отпуска лекарственных препаратов для медицинского применения аптечными организациями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность». – Текст: непосредственный.
7. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 26 августа 2010г. № 756н «О внедрении изменений в Порядок разработки общих фармакопейных статей и фармакопейных статей и включения их в государственную фармакопею, а также размещения на официальном сайте в сети "Интернет" данных о Государственной фармакопее». – Текст: непосредственный.
8. Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 24 декабря 2020 г. № 44 «Об утверждении санитарных правил СП 2.1.3678 - 20

"Санитарно-эпидемиологические требования к эксплуатации помещений, зданий, сооружений, оборудования и транспорта, а также условиям деятельности хозяйствующих субъектов, осуществляющих продажу товаров, выполнение работ или оказание услуг» – Текст: непосредственный.

9. Федеральный закон № 61-ФЗ от 12.04.2010г «Об обращении лекарственных средств». – Текст: непосредственный.

10. Федеральный закон от №184-ФЗ 27.12.2002 «О техническом регулировании». – Текст: непосредственный.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ, ИСПОЛЬЗОВАННОЙ АВТОРАМИ

1. Арзамасцев, А.П. Фармацевтическая химия / А.П. Арзамасцев. - М.: ГЭОТАР, 2004.- 640 с.

2. Аксенова, Э.Н. Руководство к лабораторным занятиям по фармацевтической химии / Э.Н. Аксенова, О.П. Андрианова, А.П. Арзамасцев. - М.: Медицина, 2004. – 304 с.

3. Анализ лекарственных смесей / А.П. Арзамасцев [и др.]. - М: Компания Спутник +, 2000. – 275 с.

4. Беликов, В.Г. Фармацевтическая химия. - Пятигорск, 2003. – 720 с.

5. Вартамян, Р.С. Синтез основных лекарственных средств. - М.: Медицинское информационное агентство, 2005. – 845 с.

6. Вергейчик, Е.Н. Фармацевтическая химия. — М.: МЕДпресс информ, 2016. — 444 с.

7. Государственная фармакопея РФ XV издание. - Режим доступа: <http://pharmascopeia.regmed.ru>. – Заглавие с экрана. (Дата обращения: 20.10.2023).

8. Никитина, Л.Е. Физические методы идентификации органических соединений / Л.Е. Никитина, В.В. Племенков. - Казань, 2003. – 406 с.

9. Плетенева, Т.В. Фармацевтическая химия. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 816 с.

10. Фармацевтическая химия в вопросах и ответах: учебное пособие / Е.А. Краснов [и др.]. - М.: Литтерра, 2016. – 352 с.

11. Фармацевтическая разработка: концепция и практические рекомендации. Научно-практическое руководство для фармацевтической отрасли / С. Н. Быковский [и др.]. – М.: Перо, 2015. – 472 с.

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

13. Суханов, А.Е. Количественный фармацевтический и фармакопейный анализы лекарственных веществ и фармацевтического сырья: Учебное пособие. – СПб.: Издательство «Лань», 2019. – 440 с.: ил.

5. ОБЩИЕ УКАЗАНИЯ К ОФОРМЛЕНИЮ РЕЗУЛЬТАТОВ ПРОХОЖДЕНИЯ ПРОИЗВОДСТВЕННОЙ ПРАКТИКИ

5.1. ПРИЛОЖЕНИЕ 1. ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ ДНЕВНИКА ДНЕВНИК

Производственной практики по контролю качества лекарственных средств

Студента __ курса _____ группы

Фармацевтического факультета

Кубанского государственного медицинского университета

1. Фамилия, имя, отчество _____

2. Место прохождения практики :

Город _____

Аптека (лаборатория) _____

1. Время практики: с «__» _____ по «__» _____ 20__ г.

2. Руководитель практики от КубГМУ _____

3. Руководитель практики в аптеке (лаборатории) _____

4. Руководитель аптеки (лаборатории) _____

5.2. ПРИЛОЖЕНИЕ 2. ФОРМА ОТЧЕТА О ПРОИЗВОДСТВЕННОЙ ПРАКТИКЕ

ОТЧЕТ

Производственной практики по фармацевтической химии

Студента __ курса _____ группы

Фармацевтического факультета

1. Кубанского государственного медицинского университета

2. Фамилия, имя, отчество _____

3. Место прохождения практики:

Город _____

Аптека (лаборатория) _____

4. Время практики: с «_____» «_____» по «__» _____ 20__ г.

Всего 24 рабочих дня.

В отчете описать основное содержание практики:

1. Знакомство с Государственной системой контроля качества лекарственных средств при прохождении практики, устройством и оборудованием аптеки (лаборатории);
2. Общие сведения об объеме выполненной работы по:
 - изученной нормативной документации, регламентирующей качество лекарственных средств;
 - выполнению экспериментальной работы по анализу лекарственных средств. Перечислить виды проанализированных лекарственных средств;
 - практические рекомендации по совершенствованию контроля качества лекарственных средств;
 - подпись студента

5.6. ПРИЛОЖЕНИЕ 6. ЖУРНАЛ РЕГИСТРАЦИИ РЕЗУЛЬТАТОВ КОНТРОЛЯ ОТДЕЛЬНЫХ СТАДИЙ ИЗГОТОВЛЕНИЯ РАСТВОРОВ ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ И ИНФУЗИЙ

Журнал регистрации результатов контроля отдельных стадий изготовления растворов для инъекций и инфузий

10	11	12	13	14	15	16	17	Фильтрация и фасовка (розлив)								
								7	8							
Температура	Время от и до	Термотест	Подпись проводившего стерилизацию	Подпись проводимого вторичного контроля на механические включения	№№ анализов до и после стерилизации	Количество бутылок (флаконов) готовой продукции, поступившей для отпуска	Подпись допущившего готовую продукцию к отпуску	Дата	№№ п/п он же № анализа	№ рецепта, № лечебной организации	Наименование и взятое количество исходных веществ (в т.ч. вода)	Наименование и объем изготовленного раствора	Подпись изготовившего раствор	Объем в мл	Количество бутылок (флаконов)	Подпись расфасованного
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
Стерилизация																