

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН

ЦЕНТР РАЗВИТИЯ МЕДИЦИНСКОГО ОБРАЗОВАНИЯ

ТАШКЕНТСКИЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ

**СТАНДАРТИЗАЦИЯ И СЕРТИФИКАЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ
СРЕДСТВ**

**Методическая разработка для студентов
5 курса по выполнению лабораторных работ**

Ташкент – 2014

«Утверждаю»
Проректор по учебной части
Проф.Зайнутдинов Х.С.

« ____ » _____ 2014 г

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН

ЦЕНТР РАЗВИТИЯ МЕДИЦИНСКОГО ОБРАЗОВАНИЯ

ТАШКЕНТСКИЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ

**СТАНДАРТИЗАЦИЯ И СЕРТИФИКАЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ
СРЕДСТВ**

**Методическая разработка для студентов
5 курса по выполнению лабораторных работ**

Ташкент – 2014

**Составители: Мавлянова М.Б., Гаибназарова Д.Т., Исмаилова М.Г.,
Мухитдинова К.Ш.**

Рецензенты:

Алиходжаева М.И. – заведующая кафедрой токсикологической химии
Ташфарми, д.ф.н

Методическое указание рассмотрено и утверждено на заседании ЦМК
Ташкентского фармацевтического института от
« 25 » феврал 2014год, протокол № 7

Методическое указание рассмотрено и утверждено на заседании
Ученого совета Ташкентского фармацевтического института от
« 11 » мартдаги 2014год, протокол № 8

Ученый секретарь, проф.

Юлдашев З.О.

Обоснование темы:

Бурный научно-технический прогресс, развитие промышленного производства лекарственных препаратов (ЛС); расширение ассортимента привели специалистов к пониманию того, что параметры качества должны разрабатываться, изучаться, контролироваться и поддерживаться на всех этапах жизненного цикла лекарственного продукта. Основной процедурой, направленной на сохранение и повторение заданных параметров является стандартизация.

Законодательной основой данной процедуры стало принятие закона Республики Узбекистан «О стандартизации» от 28 декабря 1993 года.

Стандартизация в сфере обращения лекарственных средств (ЛС) направлена на обеспечение гарантий качества стандартизуемого объекта – продукции, услуг и процессов.

Цель стандартизации в сфере лекарственного обращения защита потребителей и государства по вопросам качества фармацевтической продукции, процессов её производства, продвижения, хранения, уничтожения и др. Таким образом, стандартизация направлена на обеспечение фармакологической, экологической, технологической безопасности, рациональное использование ресурсов.

Цель изучения темы: формирование и развитие у студентов теоретической (концептуальной), технической (способность применять навыки, требуемые для профессии на практике), а также интегративной компетенции (способность использовать теорию и навыки в практической обстановке) для обеспечения требуемого уровня качества и безопасности фармацевтической продукции и услуг в интересах потребителя и государства.

Для достижения данной цели необходимо:

- ознакомиться с общемировыми тенденциями в области стандартизации
- изучить вопросы связанные с обеспечением качества фармацевтической продукции
- изучить нормативно-правовое регулирование процессов стандартизации
- овладеть общими методическими приемами оценки качества субстанции и лекарственных форм

Данная методическая разработка рассчитана на 17 занятий (68 академических часа)

УЧЕБНЫЙ МАТЕРИАЛ

Стандартизация - деятельность по установлению правил и характеристик в целях их добровольного многократного использования, направленная на достижение упорядоченности в сферах производства и обращения продукции и повышение конкурентоспособности.



Объекты стандартизации в сфере обращения ЛС

ОБЪЕКТЫ СТАНДАРТИЗАЦИИ	КРАТКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА
ПРОДУКЦИЯ	Термины и обозначения Технические требования Сырье и материалы Готовая продукция фармацевтических промышленных предприятий, лекарственные формы, изготовленные в условиях аптечных организаций Изделия медицинского назначения и парафармацевтическая продукция Упаковка, маркировка, этикетка Методы контроля.
УСЛУГИ	Оказание фармацевтической помощи Организация контроля производства выпускаемой продукции Изготовление ЛС аптечными организациями Лекарственное обеспечение в системе лечебно-профилактических учреждений. Фармацевтическое консультирование потребителей.
ПРОЦЕССЫ	Доставка лекарственных препаратов и т.д. Разработка, испытание, регистрация фармацевтической и парафармацевтической продукции

	Лицензирование отдельных видов деятельности в сфере обращения ЛС Производство и изготовление фармацевтической продукции Процессы, происходящие в товаропроводящей сети(транспортировка, хранение, реализация и т.д.) Обеспечение ЛС декретированных групп населения на федеральном и региональном уровнях Подготовка и непрерывное профессиональное развитие специалистов сферы обращения ЛС и другие процессы.
--	---

Цель стандартизации в сфере лекарственного обеспечения- защита потребителей и государства по вопросам качества фарм. Продукции, процессов ее производства, продвижения, хранения, уничтожения и др.

Стандартизация направлена на обеспечение фармацевтической, экологической, технологической безопасности, рациональное использование ресурсов.

Выделяют следующие наиболее значимые принципы, реализуемые при проведении стандартизации:

- добровольное использование стандартов и обеспечение условий для их единообразного применения;
- использование международного стандарта как основы разработки национального стандарта, за исключением случаев, когда соответствие требований международных стандартов невозможно вследствие несоответствия их требований климатическим и географическим особенностям РФ или техническим (технологическим) особенностям. В частности, в проектах общих фармакопейных статей для Государственной фармакопеи XII учтены современные требования зарубежных фармакопей;
- недопустимость создания препятствий производству и обращению продукции, выполнению работ и оказанию услуг в большей степени, чем это минимально необходимо для выполнения целей стандартизации;
- сбалансированность интересов сторон, разрабатывающих, предоставляющих и потребляющих продукцию (услугу). Данный принцип означает, что участники работы по стандартизации, исходя из возможностей изготовителя продукции и исполнителя услуги, с одной стороны, и требований потребителя - с другой, должны найти консенсус, который понимается как общее согласие. Иными словами: отсутствие возражений по существенным вопросам у большинства заинтересованных сторон, стремление учесть мнение всех сторон и сблизить несовпадающие точки зрения. Следует отметить, что консенсус не предполагает полного единодушия и оставляет возможности для учета необходимых особенностей;

- системность стандартизации, предусматривающей рассмотрение объекта стандартизации как части более сложной системы;
- динамичность и опережающее развитие стандарта — документа, устанавливающего характеристики продукции и процессов ее производства, эксплуатации, хранения, перевозки, реализации и утилизации, а также правила их осуществления. Динамичность обеспечивается периодическим пересмотром нормативных документов, внесением в них изменений или отменой. Опережающему развитию способствует внесение в стандарт перспективных требований в отношении продуктов, процессов, методов их контроля, показателей качества и др.;
- эффективность стандартизации, выражающаяся в экономическом или социальном эффекте;
- гармонизация стандартов с требованиями технических регламентов;
- четкость и однозначность формулировок положений стандарта;
- комплексность стандартизации взаимосвязанных объектов;
- объективность проверки требований.

Нормативно-правовое регулирование процедур по стандартизации. Стандарты ИСО серии 9000

Итоговым документом стандартизации является НД, устанавливающий правила, общие принципы или характеристики различных видов деятельности или их результатов.

Термин НД является родовым и охватывает такие понятия как стандарты и иные НД по стандартизации: правила, рекомендации, кодексы установившейся практики, классификаторы.

Стандартом называют эталон или образец, принимаемый за исходный, для сопоставления с ним других аналогичных объектов. Стандарт как НД устанавливает комплекс норм или требований к объекту стандартизации. Применение стандартов способствует улучшению качества.

Стандарт может содержать требования к качеству ЛП, требования к символике, упаковке, маркировке или этикеткам и правилам их нанесения.

В зависимости от сферы действия различают стандарты разного статуса:

-международный, принятый международной организацией;

-национальный, утвержденный национальным органом по стандартизации, разрабатываемые ГОС комитетом по стандартизации и метрологии Узбекистана (ГОС стандарт Узбекистана);

-государственный (отраслевой), введенный в действие органом государственной исполнительной власти. Например, ГОС. образовательные стандарты являющиеся областью компетенции Министерства высшего и среднего специального образования Узбекистана, отраслевые стандарты утверждения Мин.Здравоохранения Узбекистана.

-стандарт предприятия и другие.

В области международной стандартизации работают Международная организация по стандартизации (ИСО-ISO), Международная

электротехническая комиссия(МЭК) и Международный союз электросвязи(МСЭ).

Международная организация по стандартизации ISO была создана 23.02.1947г 15 национальными организациями по стандартизации, в настоящее время она объединяет представителей более чем из 140 стран.

Главная цель ISO-содействие развитию стандартизации в мировом масштабе для облегчения товарообмена и взаимопомощи, а также для расширения сотрудничества в интеллектуальной, научной, технической и экономической области.

Использование в Узбекистанской практике осуществляется методом:

-принятия аутентичного (греч.authentihos) международному стандарту текста с дополнительными требованиями, отражающими национальные особенности;

-принятия национальных стандартов с использованием положительных и норм международных стандартов в качестве исходной информации с различной степенью заимствования.

Актуальной задачей ISO является совершенствование структуры фонда стандартов. Если в начале 90-х гг. XX века превалировали стандарты в области машиностроения(30%), химии(12,5%), а на долю здравоохранения и медицины приходилось всего 3,5%, то в настоящее время и в перспективе здравоохранения, информатика имеют приоритетное значение.

С 1999 г стали появляться виды документов принятия ISO в связи с требованиями рынка с заниженными требованиями по отношению к стандартам.

Информационный центр ISO утвердил следующие русские эквиваленты наименований новых видов документов:

- PAS (Publicly Available Specification) – общедоступные технические условия

- TS (Technical Specifications) –технические условия

-ITA (Industry Technical Agreements) –отраслевые технические условия

По предложению Технического руководящего бюро ISO, одобренному на заседании в Милане в сентябре 2000г Международная ассоциация по стандартизации Канады и Бюро стандартов Канады выступили организаторами семинара по разработке рекомендаций по применению ISO9004-2000 в здравоохранении, который был проведен январе 2001г в Детройте (США).

По общему мнению, ведущая роль в процессе обеспечения и управления качеством продукции, процессов и услуг принадлежит Международной стандартам ISO серии 9000.

Цель ISO 9000 – внести объективность и согласованность в работу системы управления качеством продукции и процессов, действующей в организации.

Стандарты ISO приняты в качестве национальных стандартов более чем в 90 странах мира.

Значительная роль в международных правилах обеспечения качества, эффективности и безопасности ЛС отводится системе GXP, которая представляет собой:

GLP (good laboratory practice)-добротная лабораторная практика, целью которой является получение надежной воспроизводимой информации об эффективности и безопасности создаваемых лекарств на экспериментальных моделях. Первый документ GLP был разработан FDA(Food and Drug Administration-Администрация по пищевым и лекарственным продуктам) в 1979г. Организация экономического сотрудничества и развития(OECD) в 1981г. Сформулировала принципы GLP, которые были включены в нормативную базу ЕС и в 1987г. Стали обязательными для всех стран-членов ЕС.

GCP (good clinical practice)-добротная клиническая практика, соблюдение которой необходимо при клинических испытаниях новых ЛС и технологий их использования, проводимых с целью характеристики эффективности и безопасности изучаемых фармакологических средств в клинических испытаниях, выявления преимуществ этих средств и рекомендации их для промышленного производства. Первый кодекс GCP был выпущен ВОЗ в 1995г.;

GMP (good manufacturing practice)-добротная производственная практика, обеспечивающая получение лекарственных веществ(ЛВ), препаратов и готовых к использованию и введению в организм человека ЛС, соответствующим всем показателям качества, предусмотренным нормативно-технической документацией на эту продукцию (действующая версия ЕС принята 1998г.);

GDP (good distribution practice)-правила добротной дистрибуции, цель которых заключается в обеспечении качества продвижения выпускаемых фармацевтических товаров к их институциональным, оптовым и промежуточным потребителям(приняты ЕС в 1994г.);

GPP (good pharmacy practice)-правила добротной аптечной практики. Их цель- организация обеспечения населения (покупателей), амбулаторных и стационарных больных всеми товарами аптечного ассортимента и оказания научно-консультативной помощи по выбору, использованию в различных клинических ситуациях ЛС и др. Этими правилами установлено, что руководить аптекой могут только лица, имеющие фармацевтическое образование. Правила надлежащие фармацевтической практике впервые были разработаны в 1991г. И приняты в 1993г. Международной Фармацевтической ассоциацией (FIP)-Pharmaceutical International Federation в виде стандартов качества аптечных услуг;

GSP (good Storage practice WHO)-надлежащая практика хранения ВОЗ, принята в 2003г.

МЕТОДЫ СТАНДАРТИЗАЦИИ И ВАЛИДАЦИЯ АНАЛИТИЧЕСКИХ МЕТОДИК

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

Стандартизация базируется на общенаучных и специфических методах.

Метод стандартизации – это прием или совокупность приемов, с помощью которых достигаются цели стандартизации.

Универсальный метод в области стандартизации ЛС – это упорядочение объектов стандартизации, который в свою очередь состоит из отдельных методов:

- систематизация
- селекция
- симплификация
- типизация
- оптимизация.

Систематизация объектов стандартизации – это научно-обоснованная, последовательная классификация и ранжирование совокупности объектов стандартизации. Примером может служить реестр ЛС.

Селекция и симплификация объектов стандартизации – это отбор и конкретизация объектов, которые целесообразны для дальнейшего производства и применения. Например, экспертная оценка ЛП, которые должны быть включены в список жизненно-необходимых и важнейших ЛС (ЖНИВЛС).

Типизация объектов стандартизации – деятельность по созданию типовых (образцовых) объектов, технологических правил, форм документации.

Оптимизация объектов стандартизации – заключается в нахождении главных параметров, а также значений всех других показателей качества и экономичности. Для этого применяются специальные математико-экономические методы и модели оптимизации.

Цель оптимизации – достижение оптимальной степени упорядочения и максимально возможной эффективности по выбранному критерию.

Одним из аспектов формирования гармонизированных требований к качеству ЛС является внедрение **валидных методик**.

В фармакопее США XXIV издания, приложении к Европейской фармакопее 2000, а также в материалах Международной конференции по гармонизации технических требований к регистрации лекарств для человека определены цели валидации, параметры, которые должны быть установлены для аналитических методик в зависимости от их предполагаемых использований при стандартизации ЛС и ЛФ и закрепленных в соответствующих документах (НД).

Валидация фармакопейных методов – это подтверждение обоснованности выбора метода для определения показателей и норм качества фармацевтической продукции по каждому разделу НД.

Термин «аналитическая методика» означает порядок выполнения испытаний. Она должна в деталях описывать все необходимые действия по выполнению испытаний: описанием приготовления испытуемого образца, СО и реактивов, использования оборудования, получения калибровочной кривой, использование формулы для расчета и т.д.

Главной задачей валидации аналитической методики является экспериментальное доказательство того, что данная методика пригодна для достижения тех целей, для которых она предназначена. Т.е. целью валидации аналитической методики является демонстрация ее пригодности для предназначенного назначения.

Валидация аналитических методик

Валидация аналитических методик проводится в следующих случаях:

- при разработке новых методов и методик на предприятии;
- при внедрении на предприятии методик, описанных в фармакопеях.

При внесении изменения в методы и методики проводится повторная валидация.

Аналитические методики, для которых проводится валидация:

- ✓ испытания по показателю качества «Идентификация» («Подлинность»)
- ✓ методики количественного определения содержания примесей
- ✓ испытания по определению пределов содержания примесей
- ✓ методики определения количественного содержания активного действующего вещества в образцах фармацевтической субстанции или лекарственного препарата, или других определенных компонентов

Валидационные характеристики

Назначение аналитической методики должно быть четко определено, так как это, в свою очередь, определяет перечень валидационных характеристик, которые необходимо оценить.

Валидационные характеристики

- ✓ Правильность
- ✓ Прецизионность
- ✓ Сходимость
- ✓ Промежуточная прецизионность
- ✓ Специфичность
- ✓ Предел обнаружения
- ✓ Предел количественного определения
- ✓ Линейность
- ✓ Диапазон применения

Ревалидация аналитических методик

Последующая ревалидация аналитической методики может потребоваться в следующих случаях:

- ❖ изменения пути синтеза фармацевтической субстанции;
- ❖ изменения состава лекарственной формы;
- ❖ изменения аналитической методики.

Ретроспективная валидация

Ретроспективная валидация относится к действующему производству и оборудованию и основывается исключительно на архивных данных.

Источниками информации для проведения ретроспективной валидации являются:

- досье на серии (как минимум 10 -30 серий)
- графики внутрипроизводственного контроля

- журналы планово-профилактических ремонтов
- работы по установлению возможностей процесса
- результаты контроля готового продукта, включая тренды
- данные по стабильности.

Повторная валидация (ревалидация)

Повторная валидация означает проведение повторных мероприятий по валидации, частично или в полном объеме.

Повторная валидация проводится:

- а) в плановом порядке в сроки, устанавливаемые предприятием в Отчете о проведении валидации;
- б) до возобновления производства в случаях изменения документации и/или условий производства (замены или ремонта оборудования, переоборудования производственных помещений и/или вспомогательных систем (отопительной, вентиляционной, кондиционирования и др.), которые могут повлиять на качество полупродукта и готового продукта;
- в) при выявлении нерегламентированных отклонений при проведении технологического процесса.

Валидация, проводимая в условиях лаборатории и в экспериментальном порядке

Валидационные испытания проводятся в лабораторных условиях в меньшем масштабе, причем такие испытания должны планироваться так, чтобы можно было экстраполировать результаты на проведение технологического процесса в полном объеме.

Пример: валидация процесса удаления нежелательных примесей путем выполнения отдельных операций по очистке в рамках технологического процесса.

Правильность (точность) аналитического метода характеризует близость результатов испытаний, полученных данным методом, к истинному значению. При количественном определении ЛВ этот параметр может быть установлен применением аналитического метода к анализируемому объекту с использованием стандарта известной степени чистоты или с использованием результатов другой независимой методики, правильность которой известна.

Правильность методики при КО вещества в ЛФ устанавливают по результатам ее

применения к анализу модельной смеси, включающей все компоненты ЛФ.

Правильность методики КО идентифицированных примесных соединений устанавливают по результатам анализа методом добавок. При отсутствии образцов примесных соединений или в тех случаях, когда структура их не установлена - правильность предлагаемой методики их определения должна подтверждаться результатами анализа другой аналитической методикой с охарактеризованной правильностью. Правильность должна быть оценена на основе не менее 9 определений на $\min 3x$ уровнях концентраций (например, 3 повтора для $3x$

аналитических концентраций).

Прецизионность аналитических методик выражает степень близости (степень дисперсии) между сериями измерений полученных при параллельных измерениях одного однородного образца в установленных условиях.

Прецизионность может исследоваться на следующих уровнях:

- ✓ повторяемость
- ✓ промежуточная прецизионность (внутри лабораторная изменчивость, разные дни, разное оборудование, разные аналитики)
- ✓ воспроизводимость

и выражается как дисперсия, стандартное отклонение или коэффициент вариабельности серий результатов измерений и устанавливается при количественном определении не менее 9 образцов, позволяющих статистически рассчитать эти параметры.

Воспроизводимость определяется в процессе разработки методики и характеризует надежность анализа в выбранных параметрах метода.

Воспроизводимость хроматографических методик должна гарантироваться параметрами пригодности системы.

Пригодность системы — это интегральная часть многих аналитических методик, которая показывает надежность анализа в заданных условиях его проведения. Параметры пригодности системы обеспечивают соблюдение валидности метода в случаях, если в процессе анализа возможны некоторые внутри лабораторные изменения условий анализа. Например, для метода ВЭЖХ в наибольшей степени подвергаются изменениям:

- стабильность аналитических растворов
- рН подвижной фазы, ее состав
- различные серии колонок
- температура, скорость потока элюента.

Основные параметры оценки пригодности системы представлены в статье «Хроматография» ГФ XI.

Промежуточная прецизионность – выражает внутри лабораторную изменчивость, разные дни, разные аналитики. Разное оборудование.

Специфичность - это способность методики безусловно определять анализируемое вещество в присутствии компонентов, которые могут быть в пробе. Это могут быть примеси, продукты распада, плацебо и т. д.

Это определение имеет следующие приложения:

- ✓ проверка подлинности
- ✓ испытание на чистоту
- ✓ количественное определение (точность измерения при определении содержания вещества в пробе).

Предел обнаружения выражается минимальным содержанием анализируемого вещества в образце, которое может быть обнаружено данной методикой. Эта величина характеризует способность аналитической методики определять концентрации вещества выше и ниже требуемого уровня. Выражается как концентрация анализируемого вещества (% , доли на млн.) в образце и используется в основном для испытаний на чистоту.

Предел количественного определения аналитической методики представляет собой наименьшее количество анализируемого вещества в пробе, которое может быть оценено количественно с приемлемой правильностью и прецизионностью. Чаще всего этот параметр используется для определения и характеристики методик определения примесей или продуктов деградации (разрушения).

Линейность - устанавливается на основании определения концентрации анализируемого вещества в образце в пределах аналитической методики. Линейность результатов может быть представлена графически в виде зависимости аналитических сигналов от концентрации вещества (не менее 5).

Линейность характеризуется следующими параметрами:

- коэффициент регрессии,
- угол наклона линии регрессии,
- остаточная сумма площадей.

Диапазон применения должен быть доказан через линейность правильность и прецизионность в рамках диапазона.

Метрология. Стандартные образцы и их применение для оценки качества лекарственных средств.

Последнее десятилетие характеризуется все более широким применением в фармацевтическом анализе современных физико-химических методов, основанных на сравнительной оценке испытываемых препаратов и стандартных образцов-веществ, которые характеризуются постоянством химического состава, устанавливаемого с необходимой точностью комплексом соответствующих методов.

Число стандартных образцов лекарственных веществ непрерывно возрастает: в ГФ X издания (1968) описано 30 стандартных образцов, на конец 1999 г. в Все более широкое применение стандартных образцов в оценке качества ЛС природного происхождения и получаемых синтетическим путем характерно и для мировой практики,. По данным ВОЗ, фармакопеями ведущих стран мира используется более 2000 химических и биологических стандартных образцов. Фармакопеей США предусмотрено более 1000 стандартов, Европейской фармакопеей — около 600, Британской — 370.

В соответствии с современной тенденцией развития фармакопейного анализа в направлении гармонизации требований и унификации испытаний формирование НД на стандартные образцы должно строиться на сравнительном изучении качества отечественных и международных стандартов. При оценке степени пригодности стандартного образца необходимо учитывать его метрологическое назначение, метод анализа испытуемого объекта, чистоту вещества.

Использование стандартных образцов затрагивает все аспекты контроля качества ЛС и является необходимым условием внедрения в фармакопейный анализ физико-химических методов: УФ-спектрофотометрии, ИК-спектроскопии, полярографии, тонкослойной, газожидкостной и высокоэффективной жидкостной хроматографии (рис. 1.3).

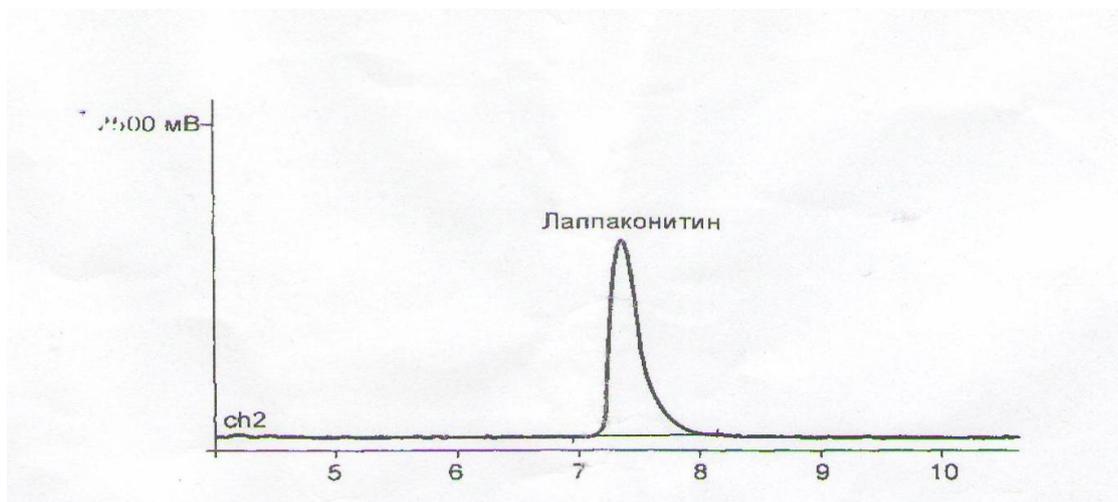


Рис. 1.3. Высокоэффективная жидкостная хроматография стандартного образца лаппаконитина гидробромида.

В зависимости от цели применения стандартные образцы подразделяются на группы:

- государственные стандартные образцы;
- рабочие стандартные образцы;
- стандартные образцы веществ-свидетелей.

Государственные стандартные образцы (ГСО) — специально приготовленные соединения высокой степени чистоты, нормативные показатели качества которых отражены в ФС и соответствуют требованиям ВОЗ к данному СО. Они применяются для идентификации лекарственного вещества методом ИК-спектроскопии, хроматографическими методами, определения специфических примесей и количественного определения лекарственных веществ (субстанций) методами высокоэффективной хроматографии, фотометрии и УФ-спектрофотометрии. При пересчете количественного содержания определяемого вещества СО, если нет других указаний, принимают за 100 %.

Системный подход к созданию ГСО лекарственных веществ, включает: обоснование их целевого назначения, требований к качеству в зависимости от использования методов оценки;

- расширение области применения в фармакопейном анализе;
- регламентирующие положения по разработке, производству и распределению.

Рабочие стандартные образцы (РСО) — серийные лекарственные вещества, соответствующие фармакопейным требованиям. Они предназначены для определения лекарственных веществ физико-химическими методами в лекарственных формах, при этом СО в расчетах количественного

* содержания принимают за 100 %, а также для проведения отдельных испытаний при оценке качества субстанций.

Стандартные образцы веществ-свидетелей (СОВС) применяются для определения примесей или установления компонентного состава ЛС. В качестве СОВС могут использоваться ГСО, РСО или другие специально изготовленные и аттестованные вещества.

В настоящее время в отечественной фармацевтической практике ГСО используется в основном при оценке качества лекарственных веществ-субстанций. Анализ лекарственных форм проводят с помощью РСО, т. е. серийных образцов субстанций, тогда как ведущие зарубежные фармакопеи предусматривают использование ГСО для анализа и субстанции, и дозированных лекарственных форм. Типы аналитических методик, используемых в настоящее время в ФС, которые связаны с применением СО, представлены следующим перечнем:

- ИК-спектроскопия для идентификации лекарственных веществ;
- УФ-спектрофотометрия для количественного определения;
- количественное определение, основанное на измерении интенсивности окраски;
- методы хроматографического разделения для идентификации и количественного определения;
- количественные методы, основанные на способах разделения, зависящие от распределения анализируемого вещества между фазами растворителя;
- полярографические и поляриметрические методы.

Метод ИК-спектроскопии широко используется для идентификации ЛВ путем сопоставления его ИК-спектра с аналогичным спектром его СО, полученного в тех же условиях, или с его стандартным спектром.

При использовании для целей количественного определения метода УФ-спектрофотометрии необходимо в одних и тех же условиях измерять поглощение испытуемого и стандартного образцов. Точность спектрофотометрических определений в этом случае составляет 1—2 %. Отсутствие соответствующего СО приводит к использованию в расчетах величины $E_{1\%}^{1\text{ см}}$, что влечет за собой снижение точности определения из-за высокой вариабельности результатов спектрофотометрических измерений на различных приборах.

Количественные методы, основанные на получении окрашенных соединений и измерении интенсивности света (колориметрия), всегда требуют использования 03.

Общепринятым в мировой практике является использование СО при испытаниях на подлинность лекарственных веществ и определении специфических примесей хроматографическими методами. Если НД предусмотрено установление суммарного содержания примесных продуктов, принято, что удовлетворительные результаты могут быть получены без применения СО, а, например, путем сравнения с серией разведений исследуемых образцов (ТСХ) или с помощью метода внутренней нормализации (ГЖХ, реже ВЭЖХ).

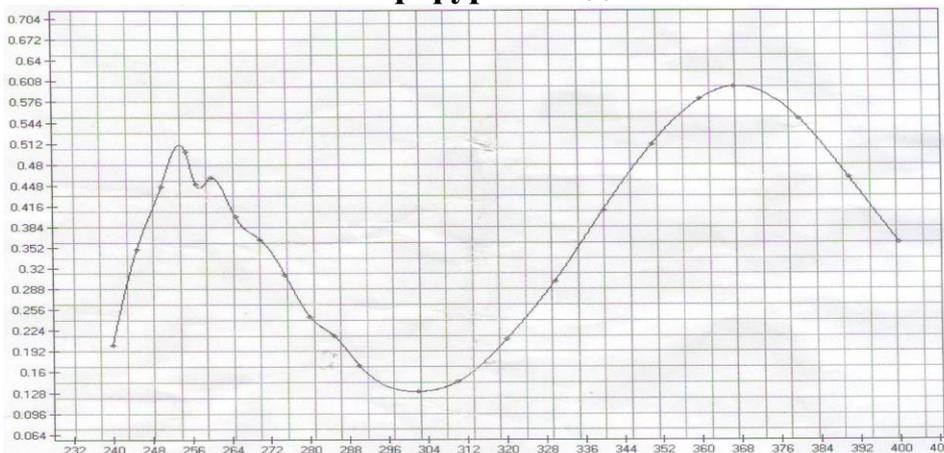
В отечественной НД наиболее широко представлен метод тонкослойной хроматографии, при этом возможно несколько вариантов выполнения испытаний. По одному из них нормативным требованием является отсутствие дополнительных пятен при хроматографии определенного количества испытуемого вещества. Такая оценка результатов имеет эмпирический характер и не предполагает использования СО.

Другой вариант предусматривает хроматографию большего количества испытуемого вещества и допускают определенное число дополнительных пятен. Одновременно хроматографируют небольшое количество СО примеси и ее содержание устанавливают полуколичественно. Применение в этом случае СО обязательно.

И случае, если структура примеси не установлена или невозможно получить СО примеси, в качестве стандарта используют 1—2 мкг самого испытуемого вещества наряду с большим, например 100 мкг, количеством испытуемой пробы. Дополнительное пятно, полученное при хроматографировании большого количества вещества, не должно быть более интенсивным, чем пятно на хроматограмме меньшего количества вещества. Такая интерпретация результатов предполагает, что испытуемое и примесное соединения имеют одинаковый предел обнаружения соответствующим реагентом. Качество СО определяется областью его применения в фармацевтическом анализе.

Если при хроматографировании вещество для сравнения наносят в небольших количествах (2—5 мкг), то требования в отношении специальной степени чистоты СО необязательны. Для анализов методом ТСХ рекомендуемая степень чистоты стандарта должна составлять не менее 90 %; методы ВЭЖХ и газовой хроматографии предполагают более высокую степень чистоты. В случае, если при испытании необходимо применять большие количества СО, уровень его качества приобретает особое значение. Применительно к фармацевтическому анализу вещество следует считать достаточно чистым, если оно не содержит таких примесей и в таких количествах, которые мешают использованию этого вещества для решения поставленной задачи. Например, при идентификации ЛВ методом ИК-спектроскопии уровень качества СО не является большой проблемой, так как содержание примесей в пределах 1,5—5 % слабо влияет на характер спектра. Умеренные требования в отношении чистоты применяются к СО, используемым в малых количествах при хроматографических испытаниях. Стандартные образцы, используемые для количественных определений, должны быть высокоочищенными. При решении вопроса о пригодности СО следует учитывать степень влияния примесей на результаты тестов, при которых он применяется.

УФ - спектр фуразолидона ГСО



Порядок подтверждения соответствия фармацевтической продукции (сертификация).

Национальной системой сертификации установлено требование подтверждения соответствия в следующих целях:

- удостоверения соответствия продукции, процессов производства, эксплуатации, хранения, перевозки, реализации и утилизации, работ, услуг или иных объектов техническим регламентам, стандартам, условиям договоров ;
- содействия приобретателям в компетентном выборе продукции, работ, услуг;
- повышения конкурентоспособности продукции, работ, услуг на узбекском и международном рынках;
- создания условий для обеспечения свободного перемещения товаров по территории РУз, а также для осуществления международного экономического, научно-технического сотрудничества и международной торговли.

Оценка соответствия — прямое или косвенное определение соблюдения требований, предъявляемых к объекту.

Прямое определение - методы измерения, испытания, тестирования, обследования и др.

Косвенное определение –документальная экспертиза.

В оценке соответствия участвуют 3 стороны:

- 2 заинтересованные стороны (поставщик(изготовитель) и покупатель)
- Независимая сторона – арбитр (орган или лицо)

Основные виды деятельности по оценке соответствия:

- ❖ подтверждение соответствия
- ❖ регистрация
- ❖ аккредитация
- ❖ контроль
- ❖ надзор и др.

Подтверждение соответствия — документальное удостоверение соответствия продукции требованиям технических регламентов, положениям стандартов или условиям договора.

Подтверждение соответствия может иметь добровольный или обязательный характер. Добровольное подтверждение соответствия выполняется в форме добровольной сертификации. Обязательное подтверждение соответствия проводится только в случаях, установленных техническим регламентом, и на соответствие требованиям технического регламента.

Объектом обязательного подтверждения соответствия являются продукты, произведенные или реализуемые в РУз.

Сертификация — форма осуществления органом по сертификации подтверждения соответствия объектов требованиям технических регламентов, положениям стандартов или условиям договоров.

Декларирование соответствия — форма подтверждения соответствия продукции требованиям технических регламентов.

При сертификации подтверждения соответствия осуществляется независимой стороной — органом по сертификации.

Декларирование соответствия — производителем или поставщиком.

Документами, удостоверяющими соответствие выпускаемой продукции установленным требованиям, являются сертификат соответствия или декларация о соответствии.

Сертификат соответствия — документ, удостоверяющий соответствие объектов требованиям технических регламентов, положениям стандартов или условиям договоров.

Декларация о соответствии — документ, удостоверяющий соответствие выпускаемой в обращение продукции требованиям технических регламентов.

При подтверждении соответствия руководствуются следующими принципами:

- ✓ Доступность информации о порядке осуществления подтверждения соответствия заинтересованным лицам;
- ✓ Установление в соответствующем техническом регламенте перечня форм и схем обязательного соответствия;
- ✓ Ориентация на сокращение срока проведения процедуры обязательного подтверждения и затрат заявителя;
- ✓ Недопустимость принуждения к осуществлению добровольного подтверждения соответствия;
- ✓ Недопустимость подмены обязательного подтверждения соответствия добровольной сертификацией;
- ✓ Защита имущественных интересов заявителей, соблюдение коммерческой тайны в отношении сведений, полученных при проведении подтверждения соответствия;
- ✓ Недопустимость применения обязательного подтверждения соответствия к объектам, в отношении которых не установлены требования технических регламентов;
- ✓ Презумпция (предположение) соответствия продукции, маркированной знаком соответствия. Предполагаемое несоответствие должны доказывать инспектирующие органы.

На основании Постановления КМ Руз от 06.07.2004 №318 «О дополнительных мерах по упрощению процедуры сертификации продукции» пунктом 6. («УзСтандарт», метрологии и сертификация) разработаны правила сертификации продукции в которой отражены следующие пункты:

- I. Общие положения
- II. Порядок проведения сертификации
- III. Применение схем сертификации
- IV. Информационное обеспечение
- V. Признание зарубежных сертификатов соответствия
- VI. Рассмотрение апелляций

Каждый из пунктов описанных в правилах подробно рассмотрен в приложениях.

Приложение N 1.

Схемы подтверждения соответствия продукции путем сертификации соответствия.

Приложение N 2.

Заявка на проведение сертификации продукции в Национальной системе сертификации Республики Узбекистан.

Приложение N 3.

Решение по заявке на проведение сертификации.

Приложение N 4.

Заявка на признание сертификата.

Приложение № 1 к Правилам сертификации продукции

Схемы подтверждения соответствия продукции путем сертификации соответствия

№ схемы	Испытание в аккредитованных испытательных лабораториях и другие способы доказательства соответствия	Обследование производства или оценка системы качества	Инспекционный контроль сертификационной продукции (системы качества, производства)
1	Испытания типа	-	-
2	Испытания типа	-	Испытание образцов, взятых в сфере торговли (у потребителя)
3	Испытания типа	Обследование производства	Испытание образцов, взятых у изготовителя. Обследование производства
4	Испытания типа	Обследование производства	Испытание образцов, взятых как из сферы торговли (у потребителя), так и из производства
5	Испытания типа	Обследование производства или оценка системы качества	Испытание образцов и оценка системы качества (обследование производства)
6		Оценка системы	Оценка состояния

		качества	системы качества
7	Испытание партии	-	-
8	Испытание каждого образца	-	-
9	Рассмотрение декларации о соответствии с прилагаемыми документами	-	-

План разработки:

1–Занятие. Составление и продвижение проектов стандартов на лекарственные средства.

2–Занятие. Требования к стандартизации измерительной посуды (калибровка цилиндров, колб, бюреток, пипеток)

3–Занятие. Стандартизация измерительных приборов (калибровка рефрактометра, спектрофотометра, фотоколориметра)

4 – Занятие. Стандартизация стандартных (титрованных) растворов

5 -6-Занятие. Стандартные образцы и область их применения

7-8-Занятия. Стандартные операционные процедуры (СОП). Составление СОП.

9–10-Занятие. Стандартизация лекарственных препаратов биологическими методами (сердечные гликозиды, антибиотики, гормоны).

11-12-13-Занятие. Исследование валидационных характеристик на аналитические методики. Определение биоэквивалентности ЛП.

14-15-16-Занятие. Исследование на соответствии качества ЛС. Порядок сертификации в Узбекистане.

17-Занятие. Семестровая контрольная работа.

1-Занятие. Составление и продвижение проектов стандартов качества на ЛС

(4 часа)

Стандарт качества ЛС – нормативный документ, содержащий перечень нормируемых показателей методов ККЛС, утвержденных Минздравом РУз.

На данном занятии студенты обобщают знания, полученные на 3 курсе, а именно:

Стандарты качества ЛП подразделяются на 2 категории

1. Государственные стандарты качества – ОФС и ФС
2. Фармакопейная статья предприятия – ФСП

Главными принципами стандартов являются: комплексность, многоступенчатость, многозвенность, экономное использование материальных ресурсов, использование прогрессивных технологий.

Порядок проведения занятия

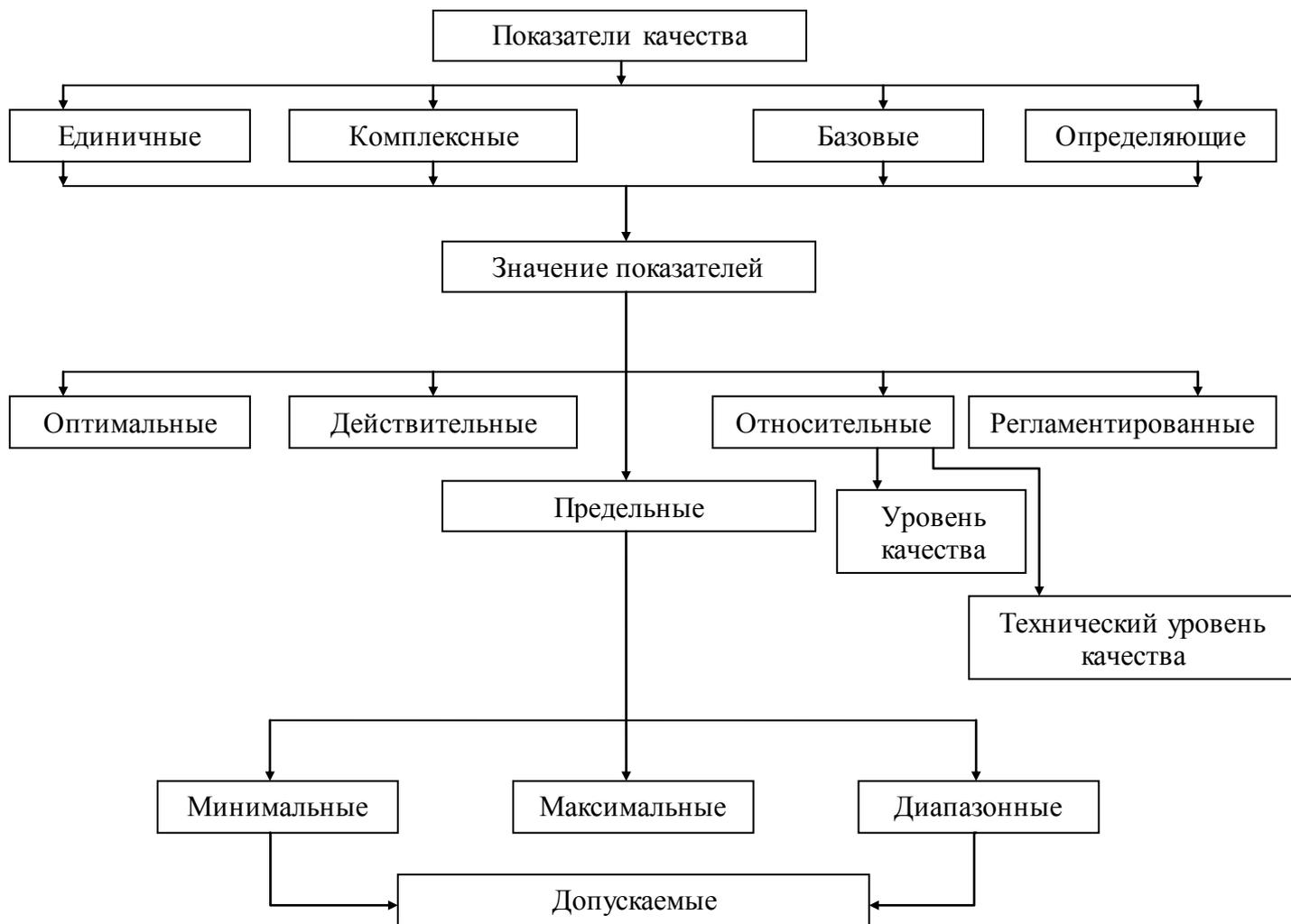
1. Разработка стандартов через комплексную взаимосвязь самого ЛП и требований к ним вместе с увязкой сроков введения в действие НД, оптимальность требований, включенных в НД. Здесь студенты

- на примере нескольких ФС учатся разрабатывать ФС с обоснованием выбора требований и используемых методов ККЛС - (40 минут)
2. Обоснование замены устаревших показателей путем систематической проверки и обновления требований стандартов для обеспечения их соответствия современной науке и техники передового и зарубежного опыта - (40 минут)
 3. Изучение пригодности национальных стандартов качества на соответствие международным стандартам. Сравнение ФС, утвержденных Минздравом РУз ФС Международной Фармакопеи, Британской фармакопеи и Фармакопеи США - (40 минут)
 4. Изучение пригодности стандартов качества ЛП для целей сертификации - (20 минут)
 5. Обобщение занятия, оформление протоколов занятия и их сдача - (20 минут)

Объекты для работы:

1. ФС на субстанции
2. ФС на таблетки
3. ФС на ЛС для паранерального использования
4. ФС на глазные капли
5. ФСП на различные ЛФ
6. ОФС в Международной фармакопеи, ГФ СССР XI издания, ГФ России, XII издания.

На I- -ом этапе изучают один из объектов на основании классификации показателей качества и их значений



Классификация показателей качества и их значений

Классификация показателей качества и их значений

II и III этапы – обновление требований стандартов качества на ЛС в соответствии с современными достижениями науки и техники и в соответствии с международными стандартами. На данном этапе студенты изучают стандарт качества на ЛС, разработанные в республике Узбекистан в сравнении с требованиями ВОЗ.

IV этап - НД по стандартизации (стандарты качества) должны содержать требования по которым есть возможность осуществления сертификации, а также методы контроля качества и испытаний на соответствие этим требованиям.

Вся работа выполняется на примере отдельных ФС на лекарственные средства и результаты работы оформляются в виде протокола.

2 – Занятие

Требования к стандартизации измерительной посуды (калибровка цилиндров, колб, бюреток, пипеток)

Цель занятия: Определение и внедрение системы калибровки для стеклянной посуды используемой в ККЛС с целью получения достоверных данных.

Процедура калибровки:

1. Последовательный перечень операций, которые используются для калибровки – 15 минут
2. Критерии калибровки для измерительной стеклянной посуды – 10 минут
3. Выполнение самостоятельной работы по выполнению калибровки одной из перечисленных типов измерительной стеклянной посуды – 90 минут
4. Обобщение результатов работы и сдача протокола – 20 минут
5. Собеседование по теоретическим вопросам стандартизации в связи с темой – 20 минут

Калибровка посуды стеклянной измерительной ПРОЦЕДУРА

1. Очистить цилиндр выбранный для калибровки, чтобы удалить из него любую грязь, остатки жира и т.п. Для этого поместить цилиндр на 30 минут и хромовую кислоту.
2. Полностью сполоснуть цилиндр в проточной воде, плтом дважды промыть дистиллированной водой и в течение 30 минут сушите и муфеле при температуре 105°C.
3. Вынуть цилиндр из муфеля и в течение 15 минут охлаждать его до комнатной температуры и помещении, где находятся весы для взвешивания объектов калибровки. Убедиться, что окружающая температура поддерживается на уровне 25±2° С.
4. Приготовить водяную баню (пластиковый стакан с водой при температуре 25 °С. Поместить в водяную баню в 100 мл мерную колбу, наполненную дистиллированной водой в объеме 75 мл при температуре 25°C. Поместить в 100 мл мерную колбу 2 мл градуированную пипетку.
5. При выполнении процедуры калибровки температуру водяной бани необходимо поддерживать в пределах 25 ± 0,5°C.
6. Поместить калибруемый цилиндр на весы с одной чашкой. Нажать кнопку определения тары. Вынуть цилиндр и долить в него дистиллированной воды при температуре 25°C, так чтобы мениск водного столбика в цилиндре находился на уровне отметки в 1 мл. Взвесить цилиндр и определить вес воды с точностью до четвертого знака после запятой. Аналогичным образом долить воду при температуре 25°C. Для того чтобы определить вес воды, необходимой для заполнения цилиндра до следующей отметки в 2 мл. Продолжить операцию измерения до тех пор, пока не будет заполнена номинальная емкость измерительного цилиндра.

7. Помножить вес каждого следующего 1 мл добавленной воды на вес 1 мл воды при 25° С. То есть 0.99602 г, для того чтобы получить настоящий объем цилиндра в мл.

Номинальная ёмкость мл	Погрешность для деления воды в 1 мл
1,00 - 10,00	±0.02 мл
11,00 -20,00	±0,02 мл
21.00 -30.00	±0,10 мл
31, 00-40,00	±0,10 мл
41,00 -75,00	±0,20 мл

Калиброванный цилиндр должен быть помечен красной краской на дне для того чтобы отличать его от других подобных цилиндров.

ПРОГРАММА КАЛИБРОВКИ

ЦЕЛЬ

Программа разрабатывается для определения и внедрения системы калибровки для любого оборудования/инструментария, которое используется в производстве в отдельных технологических процессах, испытаниях, при упаковке и хранении на складе на распределении лекарственных препаратов, чтобы гарантировать достоверность и полноту полученных данных.

ПРОЦЕДУРА

А. Если это возможно, каждый инструмент должен быть калиброван в том же помещении, где он будет использоваться, и в таких же условиях, в которых это помещение находится в рабочее время.

Б. Инструменты, которые калибруются для каждого цикла эксплуатации, и программу для калибровки не включаются.

В. Каждый инструмент или прибор должен иметь листок калибровки, в котором необходимо указать дату калибровки, фамилию и подпись исполнителя, который проводил процедуру, дату когда должна проводиться процедура следующего калибрования.

Г Инструмент или прибор, показания которого не отвечают установленной величине погрешности, должен быть отремонтирован или заменен. Руководитель соответствующе и службы должен быть осведомлен относительно ненадлежащего качества функционирования любого инструмента. Такое оборудование изымается из употребления и к нему прикрепляется ярлык с надписью "Не для использования».

Д. Необходимо систематически вести журнал протоколов калибровки, в который необходимо вносить следующие данные для каждого отдельного типа оборудования/инструмента.

1 Периодичность калибровки.

2 Диапазон калибровки. 3. Достигнутая точность.

4 Нормативы, которые используются.

5. Фамилия и подпись работника, который проводит калибровку оборудования, и подпись лица которое проколировал проверку протокола калибровки (начальник отдела).

6. Наименование калиброванного инструмента. 7. Код модели и наименование производителя.

ПРОГРАММА КАЛИБРОВКИ

Е. В начале каждого юла для программы калибровки готовится сводная форма контрольного реестра. Такая форма должна включать следующие реквизиты.

1. Название инструментов, которые используются в контрольно-измерительной лаборатории.
2. Код модели инструмента и название производителя. I периодичность калибровки.
3. Периодичность калибровки
4. Следующие даты калибровки.
5. Фамилия работника, ответственного за проведение калибровки.

Программа калибровки проверяется начальником отдела один раз в год. В отчет о проверке должны быть включены данные о периодичности калибровки, характеристике инструментов и опенка калибровки в соответствии с ("ОН.

Ж. Порядок калибровки с привлечением внешней специализированной организации, необходимо оформить контракт или процедуру в которых бы определялся перечень функций и ответственность такой подрядной организации. Протоколы калибровки, оформленные подрядной организацией, должны быть согласованы начальником соответствующего отдела

3. Стандарты калибровки.

Оборудование, которое используется для калибровки приборов, должно быть калибровано силами предприятия с использованием действующих стандартов либо с привлечением внешней организации- имеющей право выдавать соответствующий сертификат (см. табл.).

Оборудование калибровки	Рекомендованные объекты калибровки
Действующие стандартные весы в соответствии с предписаниями стандартов мер и весов (Женева, 1987)	Используются для калибровки аналитических и платформенных весов
Цифровой многопозиционный измеритель температуры, предварительно градуированный эталонным стеклянным ртутным термометром	Нагревательные печи, инкубаторы, холодильники, автоклавы и стерилизаторы сухого нагрева
Тестеры для калибровки датчиков давления/вакуума	Датчики давления/вакуума
Прибор для определения точки плавления на базе фенацетина, кофеина и ванилина	Термометры
Соли, такие как калия фталат, калия дигидрофосфат	pH – измерители
Стандартные растворы хлорида натрия	Измерители проводимости

разной концентрации Дозированные хронометры с точностью 0,1 с Чистый сорт сахарозы для анализа	Секундомеры Цифровой поляриметр
---	------------------------------------

ПРОЦЕДУРА КАЛИБРОВКИ

Процедура калибровки должна содержать следующую информацию:

1. Последовательный перечень операций, которые используются для калибровки.
2. Ответственность исполнителей процедуры калибровки и ее согласования.
3. Должны быть определены критерии пригодности оборудования, которое нужно калибровать. Это зависит от точности и диапазона использования такого оборудования.
4. В СОП калибровки должна быть информация для инспекторов /руководителей служб о мерах которые необходимо применять если прибор не соответствует критериям приемки.
5. Каждый протокол калибровки должен содержать следующую информацию:
 - а. Название подрядчика если инструмент калибруется внешней организацией.
 - б. Описание инструмента, и номер модели.
 - г. Серийный номер.
 - л. Диапазон/точность/ дата последнего использования.
 - е. Дата предыдущей калибровки.
 - ж. Используемые нормативы/стандарты, номер соответствующий СОП.
 - з. Место калибровки.
 - и. Внешние условия (температура, влажность и т. д.),
 - к. Дата и время калибровки».
 - л. Дата завершения калибровки.
 - м. Статус калибровки: «Принята»/Не принята».
 - н. Периодичность калибровки.
 - о. Следующая дата калибровки.
 - п. Фамилия и подпись работника - исполнителя калибровки.
 - р. Фамилия и подпись ответственного лица, которое согласовывает протокол калибровки.

ПРОТОКОЛЫ ТЕХНИЧЕСКОГО ОБСЛУЖИВАНИЯ

л. Данные о состоянии оборудования, которое требует ремонта и.пи технического обслуживания, вносятся в журнал протоколов технического обслуживания.

1>. После ремонта такси¹ оборудование необходимо повторно калибровать.

П. В случае ненадлежащего функционирования ириОорн или. если для его работы требуется нестандартное обслуживание, перечень необходимых работ определяется химиком, ответственным за калибровку того инструмента. После завершения ремонта журнал протоколов технического обслуживания должен содержать и себе следующую информацию:

1. Название оборудования.
2. Дата обслуживания.
3. Дата проведения ремонта.
4. Легальное описание перечня ремонтных работ
5. Дата повторной калибровки.
6. Подпись химика и дата оформления протокола.

Контроль качества

QC-001

Валидация методов аналитического измерения

Цель

При отсутствии аналитических измерений, проведенных на образцах сырья, полуфабрикатов и готовых лекарственных средств, трудно утверждать, что изготовленная продукция соответствует заданным спецификациям. Следовательно, валидация аналитических методов проводится для гарантии, что выбранная методика детально разработана и содержит любые специфические инструкции либо меры предосторожности, используя которые, разные квалифицированные аналитики получают воспроизводимые результаты при применении одной и той же методики.

Процедура

Первый этап — поиск точного адекватного метода, который должен быть детально описан. Второй — проведение серии экспериментов для валидации процедуры. Валидация аналитической методики осуществляется подготовленными исполнителями, которые дважды выполняют одну и ту же заданную процедуру/анализ в разные дни. Другой путь — это одновременное проведение двумя аналитиками одного и того же испытания, чтобы убедиться в идентичности полученных результатов.

Периодичность

Процедуру необходимо валидировать повторно, если состоялась замена материалов или возникли изменения в процессе производства, изменился или состав компонентов, необходимых для производства данной серии продукции, или аналитический метод.

Ответственное лицо

Результаты валидации или повторной валидации данных должны быть проверены и одобрены ответственным представителем службы контроля/обеспечения качества для того, чтобы убедиться, что этот метод может быть эффективно внедрен.

QC-002 *Утверждение логотипов*

Цель

Разработка логотипов для новой продукции или их модификация для существующей продукции требуют информации от разных служб. Окончательная ответственность за утверждение новых логотипов возлагается на руководителя СКК (службы контроля качества), который координирует и согласовывает текст и рисунок, предложенные для логотипов, а также удостоверяет, что информация, которая помещается в окончательном варианте логотипа, является полной и точной во всех отношениях.

Процедура

I. Логотип для новой продукции

а. Отдел продаж получает от службы маркетинга предложения относительно размера и проекта расположения текста на логотипе и передает их руководителю СКК в полном представлении, например, этикетка, картонная коробочка, вкладыш и т. д. Все составляющие логотипа и его макета передаются одновременно.

б. Руководители СКК и технического отдела совместно анализируют требования к логотипу, которые базируются на информации существующих стандартов для того, чтобы подготовить заявку на лицензию с разрешением на производство, а также стандартный контрольный перечень (прилагается к заявке) разных дозированных форм, таких как таблетки, инъекционные растворы, кремы, мази или капли для глаз.

в. Они также должны получить от менеджера информацию о предполагаемом уровне цены и от службы продаж — кодовый номер, структуру штрих-кода и т. д.

г. Руководители СКК и технического отдела должны согласовать полученную информацию и приготовить проект печатного материала, который должен быть направлен в службу продаж для передачи в службу маркетинга, которая и завершит работу по разработке логотипа.

д. Служба продаж должна получить проект логотипа от службы маркетинга и передать его руководителю СКК для утверждения. Любые поправки к тексту и форме логотипа, если они необходимы, должны быть поданы в службу продаж в письменном виде.

е. Во время окончательного согласования менеджер СКК должен также утвердить схему цветоделения печатного материала.

ж. Служба продаж присылает окончательно принятый проект логотипа в службу маркетинга для изготовления ксерокопий, которые должны быть разосланы в лабораторию СКК и производителям, работающим на экспорт.

II. Модификация логотипов для существующей продукции

Изменения в текстовый материал логотипа существующей продукции могут быть внесены вследствие следующих причин:

- а. Новые требования к статусу препарата.
 - б. Изменения в написании названия, содержания предостережений относительно использования или типа предостережений.
 - в. Изменение в определении цены.
 - г. Изменение адреса производителя.
 - д. Изменение в схеме цветного оформления или расположения текста.
- Соответствующие заводские службы, которые инициируют изменения в логотипе, должны послать заявку в отдел материально-технического обеспечения на приобретение адекватных материалов.

Отдел закупок должен послать в СКК реквизиты изменений в логотипе в письменной форме. В СКК должны проконтролировать и одобрить эти изменения, если они будут признаны целесообразными. В процессе согласования передается макет полного комплекта логотипа, то есть: этикетки, вкладыши, картонные коробочки и т. д.

Макет логотипа вместе с заявкой может циркулировать между службами, даже если изменения касаются только одного изделия из комплекта.

Окончательное одобрение изменений к логотипу дает руководитель СКК. Служба закупок направляет окончательно одобренный логотип в службу маркетинга, для изготовления эталонных образцов, копии которых будут переданы в лабораторию СКК и производителям экспортных препаратов.

QC-004 Программа калибровки

Цель

Программа разрабатывается для определения и внедрения системы калибровки для любого оборудования/инструментария, которое используется в производстве в отдельных технологических процессах, испытаниях, при упаковке и хранении на складе или распределении лекарственных препаратов, чтобы гарантировать достоверность и полноту полученных данных.

Процедура

А. Если это возможно, каждый инструмент должен быть калиброван в том же помещении, где он будет использоваться, и в таких же условиях, в которых это погашение находится в рабочее время.

Б. Инструменты, которые калибруются для каждого цикла эксплуатации, в программу калибровки не включаются.

В. Каждый инструмент или прибор должен иметь листок калибровки, в котором необходимо указать дату калибровки, фамилию и подпись исполнителя, который проводил процедуру и дату, когда должна проводиться процедура следующего калибрования.

Г. Инструмент или прибор, показания которого не отвечают установленной величине погрешности, должен быть отремонтирован или заменен. Руководитель соответствующей службы должен быть осведомлен относительно ненадлежащего качества функционирования любого инструмента. Такое оборудование изымается из употребления и к нему прикрепляется ярлык с надписью «Не для использования».

Д. Необходимо систематически вести журнал протоколов калибровки, в который необходимо вносить следующие данные для каждого отдельного типа оборудования/инструмента.

1. Периодичность калибровки.
2. Диапазон калибровки.
3. Достигнутая точность.
4. Нормативы, которые используются.
5. Фамилия и подпись работника, который проводит калибровку оборудования, и подпись лица, которое проводит проверку протокола калибровки (начальник отдела).
6. Наименование калиброванного инструмента.
7. Код модели и наименование производителя.

Программа калибровки

Е. В начале каждого года для программы калибровки готовится сводная форма контрольного реестра. Такая форма должна включать следующие реквизиты.

1. Название инструментов, которые используются в контрольно-измерительной лаборатории.
2. Код модели инструмента и название производителя.
3. Периодичность калибровки.
4. Следующие даты калибровки.
5. Фамилия работника, ответственного за проведение калибровки.

Программа калибровки проверяется начальником отдела один раз в год. В отчет о проверке должны быть включены данные о периодичности калибровки, характеристике инструментов и оценка калибровки в соответствии с СОП.

Ж. Порядок калибровки с привлечением внешней специализированной организации.

Если проведение калибровки поручается внешней специализированной организации, необходимо оформить контракт или процедуру, в которых бы определялся перечень функций и ответственность такой подрядной организации. Протоколы калибровки, оформленные подрядной организацией, должны быть согласованы начальником соответствующего отдела.

3. Стандарты калибровки.

Оборудование, которое используется для калибровки приборов, должно быть калибровано силами предприятия с использованием действующих стандартов либо с привлечением внешней организации, имеющей право выдавать соответствующий сертификат (см. табл.).

Оборудование калибровки	Рекомендованные объекты калибровки
<p>Действующие стандартные весы в соответствии с Предписаниями Стандартов мер и весов (Женева, 1987 г.) Цифровой многопозиционный измеритель температуры, предварительно градуированный эталонным стеклянным ртутным термометром</p> <p>Тестеры для калибровки датчиков давления/вакуума</p> <p>Прибор для определения точки плавления на базе фенацетина, кофеина и винилина Соли, такие как калия фталат, калия дигидрофосфат, гидрофосфат натрия и борат натрия</p> <p>Стандартные растворы хлорида натрия разной концентрации Дозированные хронометры с точностью 0,1 с Чистый сорт сахарозы для анализа</p>	<p>Используются для калибровки аналитических и платформенных весов</p> <p>Нагревательные печи, инкубаторы, холодильники, автоклавы и стерилизаторы сухого нагрева</p> <p>Датчики давления/вакуума</p> <p>Термометры</p> <p>рН-измерители Измерители проводимости</p> <p>Секундомеры Цифровой поляриметр</p>

Процедура калибровки

Процедура калибровки должна содержать следующую информацию:

1. Последовательный перечень операций, которые используются для калибровки.
2. Ответственность исполнителей процедуры калибровки и ее согласования.
3. Должны быть определены критерии пригодности оборудования, которое нужно калибровать. Это зависит от точности и диапазона использования такого оборудования.
4. В СОП калибровки должна быть информация для инспекторов/руководителей служб о мерах, которые необходимо предпринять, если прибор не соответствует критериям приемки.
5. Каждый протокол калибровки должен содержать следующую информацию:
 - а. Название подрядчика, если инструмент калибруется внешней организацией.
 - б. Описание инструмента.
 - в. Номер модели.
 - г. Серийный номер.
 - д. Диапазон/точность/дата последнего использования.
 - е. Дата предыдущей калибровки.
 - ж. Используемые нормативы/стандарты, номер соответствующей СОП.
- з. Место калибровки.
- и. Внешние условия (температура, влажность и т. д.).

- к. Дата и время калибровки.
- л. Дата завершения калибровки.
- м. Статус калибровки: «Принята»/«Не принята».
- н. Периодичность калибровки.
- о. Следующая дата калибровки.
- п. Фамилия и подпись работника — исполнителя калибровки.
- р. Фамилия и подпись ответственного лица, которое согласовывает протокол калибровки.

Протоколы технического обслуживания

А. Данные о состоянии оборудования, которое требует ремонта или технического обслуживания, вносятся в журнал протоколов технического обслуживания.

Б. После ремонта такое оборудование необходимо повторно калибровать.

В. В случае ненадлежащего функционирования прибора или, если для его работы требуется нестандартное обслуживание, перечень необходимых работ определяется химиком, ответственным за калибрование этого инструмента. После завершения ремонта журнал протоколов технического обслуживания должен содержать в себе следующую информацию:

1. Название оборудования.
2. Дата обслуживания.
3. Дата проведения ремонта.
4. Детальное описание перечня ремонтных работ.
5. Дата повторной калибровки.
6. Подпись химика и дата оформления протокола.

Протокол калибровки используемого прибора (для СКК)

Запись о калиброванном приборе/оборудовании производится в журнале протоколов калибровки с указанием следующей информации:

1. Статус калибровки. Дата калибровки и дата проведения следующей калибровки.
2. Название и номер серии продукции, для анализа которой используется прибор.
3. Подпись аналитика и дата оформления протокола.

Эта информация полезна для предотвращения перекрестной контаминации и может помочь в исследовании любых результатов, которые не соответствуют спецификации.

QC-007 Межфункциональные исследования

744

Цель

В процессе лабораторных исследований для повторной инспекции продукции необходимо придерживаться разработанных детальных СОП и критериев.

Получение результатов, не предусмотренных спецификацией, может быть вызвано следующими причинами.

А. Ошибка аналитиков.

Б. Причины, не связанные с технологией, либо вследствие ошибки оператора.

В. Связанные с технологией/ошибкой в процессе производства.

При этом повторное тестирование разрешается только в том случае, если перед этим будет проведено всеобъемлющее формализованное исследование выявленных неисправностей. Повторная проверка возможна и в случаях, когда анализ неисправностей покажет на ошибку аналитика или результаты проверки недостаточны для выводов. Повторные тесты с целью проверки продукции на соответствие спецификациям не допускаются.

Требования

А. Процедура исследования

1. СКК проводит соответствующие тесты на репрезентативных образцах продукции в соответствии с процедурами, специфицированными в производственной монографии (Production Monograph).
2. После завершения любого теста аналитик должен проверить данные на предмет их точности, полноты и согласованности или несоответствия с установленными спецификациями.
3. Если результаты не отвечают спецификациям, аналитик должен немедленно сообщить инспектору лаборатории.
4. Инспектор вместе с аналитиком должны совместно провести лабораторные исследования перед повторными тестами. Эти исследования должны включать:
 - а. Просмотр процедуры тестирования.
 - б. Просмотр нормативов, реагентов и способов приготовления образцов.
 - в. Просмотр методов расчетов.
 - г. Обследование прибора/оборудования, в частности квалификационного уровня процедуры калибровки и функциональных характеристик.
 - д. Проверка и повторный анализ данных, касающихся пригодности сырья, использованного для изготовления продукции.
 - е. Сравнение и переоценка результатов инспекции других партий, которая проводится в это время.
5. Исследования должны быть завершены в течение недели, отведенной для анализа данной серии.

Б. Технологические отклонения

1. Рабочие и контрольные протоколы для процессов производства, упаковки и маркировки должны быть пересмотрены инспектором, если лабораторные исследования окажутся неубедительными. Такое исследование может включать:
 - Другие серии той же продукции.
 - Другие препараты, которые могут быть ассоциированы со специфическими

недостатками или несоответствием.

- Другие серии, которые изготавливались тем же оператором или на том же оборудовании.

2. Исследования должны быть завершены в течение недели со дня обнаружения несоответствий.

3. Любые отличия или несоответствия серии или какого-либо из ее компонентов по отношению к нормативной спецификации должны быть исследованы и задокументированы инспектором, а полный отчет должен быть направлен руководителю СКК на протяжении 10 дней со дня обнаружения несоответствий.

В. Программа повторной инспекции

1. Если исследования оказались неубедительными или была доказана ошибка оператора, то должны быть проведены повторные испытания второй кратности, взятых из той же серии бразцов, из которой был выбран лот первой кратности. Такой же результат можно получить, шв другую порцию с большим количеством предварительно отобранных образцов, и исследуя их до тех пор, пока не обнаружится, что оригинальный образец не был репрезентативным или был приготовлен не надлежащим образом.

2. Если существует какая-нибудь вероятность ошибки, связанной с технологическим или нетехнологическим процессом, то тогда необходимо сделать повторное тестирование для [подтверждения предыдущих результатов. Однако, в то же время, необходимо закончить фор-(мгльное исследование процесса производства/упаковки, включая, но не ограничиваясь, Описание полного хода производства, протоколы предшествующих партий, тип проведенных испытаний и результаты обследования незавершенного производства.

Такое исследование должно быть надлежащим образом документировано, включая основания для проведения исследования, перечень возможных причин возникновения проблемы, необходимых мер по переработке серии и мер по предупреждению подобных ситуаций. Одновременно желательно обследовать любые другие серии или другой тип продукции, которые также могут иметь подобные проблемы. По результатам обследования руководитель СКК и руководитель производства должны составить полный отчет не позднее 15 дней после выявления несоответствий в технологическом процессе.

Г. Вопросы, которые должны быть включены в протокол

1. Основания для проведения исследования.
2. Анализ процесса, который должен быть исследован.
3. Сведения о возможных причинах появления несоответствий.
4. Предполагаемые корректирующие действия и средства для предотвращения повторных неисправностей.

5. Перечень других серий и других изделий, для которых существует возможность появления аналогичных несоответствий, вместе с результатами их исследований.
6. Выводы.
7. Замечания и подписи руководителей СКК и производственных подразделений.

QC – 077 Инспекция аналитической деятельности

3-Занятие.

Стандартизация измерительных приборов (калибровка рефрактометра, спектрофотометра, фотоколориметра)

При стандартизации устанавливают критерии и индикаторы, обеспечивающие количество проведения рабочих процессов, отвечая на вопрос – что нужно делать правильно, когда, кому и где. На эти вопросы отвечают документы, которые принято называть Стандартные процедуры (СОП) (Standart Operation Procedures).

СОП делает процесс работы и его результаты последовательными, согласованными, воспроизводимыми.

Программа калибровки измерительных приборов

1. Название инструмента
2. Код модели
3. Периодичность калибровки
4. Фамилия ответственного лица за проведение калибровки

Процедура калибровки

1. Последовательность перечня операций – 15 минут
2. Критерии калибровки - 15 минут
3. Проведение калибровки одного из предложенных приборов - 90 минут
4. Оформление результатов калибровки одного из предложенных приборов – 20 минут
5. Собеседование по результатам занятия – 20 минут

РЕФРАКТОМЕТРИЯ (ОФС 42-0040-07)

Показателем преломления (индексом рефракции) называют отношение скорости света в вакууме к скорости света в испытуемом веществе (абсолютный показатель преломления). На практике определяют так₂₅ называемый относительный показатель преломления (n), который является отношением скорости света в воздухе к скорости света в испытуемом веществе.

Показатель преломления зависит от температуры и длины волны света, при которой проводят определение. В растворах показатель преломления зависит также от концентрации вещества и природы растворителя.

Рефрактометрию применяют для установления подлинности и чистоты вещества. Метод применяют также для определения концентрации вещества в растворе, которую находят по графику зависимости показателя преломления раствора от концентрации. На графике выбирают интервал концентраций, в котором наблюдается линейная зависимость между показателем преломления и концентрацией. В этом интервале концентрацию вычисляют по формуле:

$$X = (n - n_0) / F,$$

где:

X - концентрация, в процентах;

n - показатель преломления раствора;

n₀ - показатель преломления растворителя при той же температуре;

F -

фактор, равный величине прироста показателя преломления при увеличении концентрации на 1% (устанавливается экспериментально).

Для определения показателя преломления применяют рефрактометры. Определение проводят при температуре (20 +/- 0,5) град. С и длине волны линии D спектра натрия (589,3 нм). Показатель преломления, определенный при

20

таких условиях, обозначается индексом n_D .

Современные приборы откалиброваны таким образом, что отсчеты, полученные по их шкалам, соответствуют показателям преломления для D линии спектра натрия. При проведении измерений следует соблюдать указания в отношении соответствующего источника света, приведенные в инструкции к прибору. Если используют белый свет, то рефрактометр снабжен компенсирующей системой.

Цена деления термометра не должна превышать 0,5 град. С.

Обычно измерения показателя преломления проводят на рефрактометрах Аббе, в основу которых положено явление полного внутреннего отражения при прохождении светом границы раздела двух сред с разными показателями преломления. Диапазон измеряемых показателей преломления при измерении в проходящем свете 1,3-1,7. Точность измерения показателя преломления должна быть не ниже +/- 2 x 10⁻⁴ .

Могут быть использованы рефрактометры других типов с такой же или большей точностью.

Рефрактометры юстируют по эталонным жидкостям, приведенным в таблице № , значения показателей преломления которых обозначены на этикетке, или по дистиллированной воде, для которой n = 1,3330 и n = 1,3325

Таблица

Температурные коэффициенты эталонных жидкостей

Эталонная жидкость	дельта n/дельта t (температурный коэффициент)
2,2,4-триметилпентан	-0,00049
четырёххлористый углерод	-0,00057
толуол	-0,00056
альфа-метилнафталин	-0,00048

СПЕКТРОСКОПИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ

Спектроскопические методы анализа основаны на избирательном поглощении электромагнитного излучения анализируемым веществом и служат для исследования строения, идентификации и количественного определения светопоглощающих соединений.

В зависимости от используемой аппаратуры в фармацевтическом анализе различают следующие методы анализа, основанные на поглощении электромагнитного излучения и испускании света:

- спектрофотометрия в ультрафиолетовой (УФ) и видимой областях;
- спектрофотометрия в инфракрасной (ИК) области;
- атомно-эмиссионная и атомно-абсорбционная спектроскопия (АЭС и ААС);
- флуориметрия;
- спектроскопия ядерного магнитного резонанса (ЯМР).

Ряд длин волн, для которых проводятся измерения методами абсорбционной спектрофотометрии, охватывает спектральную область от коротких длин волн в УФ-области до ИК-области. Для удобства отнесений этот спектральный ряд делится на следующие диапазоны длин волн: УФ (от 190 до 380 нм), видимый (от 380 до 780 нм), ИК (от 0,78 до 400 мкм).

СПЕКТРОФОТОМЕТРИЯ В УЛЬТРАФИОЛЕТОВОЙ И ВИДИМОЙ ОБЛАСТЯХ (ОФС 42-0042-07)

Приборы. Спектрофотометры, предназначенные для измерений в ультрафиолетовой и видимой областях спектра, состоят из оптической системы, выделяющей монохроматическое излучение в области от 190 до 780 нм и обеспечивающей его прохождение через образец, и устройства для измерения оптической плотности.

Основными частями этих приборов являются: источник излучения, диспергирующий прибор (призма или решетка), щель для выделения полосы длин волн, кюветы для образцов, детектор излучаемой энергии, встроенные усилители и измерительные приборы.

Проверка шкалы длин волн в УФ и видимой области. Точность калибровки прибора по шкале длин волн в спектральном ряду проверяют по приведенным в табл. 12.1.1 спектральным линиям водородной (Hβ) или дейтериевой (Dβ) разрядной лампы, линиям паров ртути (Hg) кварцево-ртутной дуговой лампы, а

также по максимумам поглощения раствора гольмия перхлората (Ho) (готовый реактив для калибровки спектрофотометра представляет собой 4% раствор гольмия оксида в 1,4 М растворе хлорной кислоты). Допустимое отклонение составляет +/- 1 нм для ультрафиолетовой и +/- 3 нм для видимой области.

Таблица

Спектральные линии для проверки шкалы длин волн

241,15 нм (Ho)	404,66 нм (Hg)
253,7 нм (Hg)	435,83 нм (Hg)
287,15 нм (Ho)	486,0 нм (Дбета)
302,25 нм (Hg)	486,1 нм (Нбета)
313,16 нм (Hg)	536,3 нм (Ho)
334,15 нм (Hg)	546,07 нм (Hg)
361,5 нм (Ho)	576,96 нм (Hg)
365,48 нм (Hg)	579,07 нм (Hg)

Шкала длин волн может быть калибрована также при помощи подходящих стеклянных фильтров, которые имеют фиксированные полосы поглощения в видимой и УФ-областях, а также стандартных стекол, содержащих дидим (смесь празеодима и неодима), и стекол, содержащих гольмий.

Проверка шкалы оптической плотности. Для проверки шкалы оптической плотности используют стандартные неорганические стеклянные фильтры или раствор калия дихромата при длинах волн, указанных в табл. 12.1.2, где для каждой длины волны приведено точное значение удельного показателя

1%

поглощения A и допустимые пределы.

1 см

Раствор калия дихромата готовят следующим образом:

от 57,0 до 63,0 мг (точная навеска) калия дихромата, предварительно высушенного до постоянной массы при температуре 130 град. С, растворяют в 0,005 М растворе серной кислоты и доводят объем раствора тем же растворителем до 1000 мл.

Предельный уровень рассеянного света. Рассеянный свет может быть обнаружен при данной длине волны с использованием соответствующих фильтров или растворов: например, оптическая плотность раствора 12 г/л калия хлорида в кювете с толщиной слоя 1 см при 200 нм при использовании воды в качестве раствора сравнения должна быть больше 2.

Разрешающая способность (для качественного анализа). Если есть указание в частной статье, определяют разрешающую способность спектрофотометра следующим образом. Записывают спектр 0,02% (об/об) раствора толуола в гексане. Минимально допустимое значение отношения оптической плотности в

максимуме поглощения при 269 нм к оптической плотности в минимуме поглощения при 266 нм указывают в частной статье.

Ширина спектральной щели (для количественного анализа). В случае использования спектрофотометра с изменяемой шириной спектральной щели при выбранной длине волны возможны погрешности, связанные с шириной этой щели. Для их исключения ширина щели должна быть малой по сравнению с полушириной полосы поглощения (шириной на половине оптической плотности) и в то же время должна быть максимально велика для получения высокого значения интенсивности падающего монохроматического излучения (I_0). Таким образом, ширина щели должна быть такой, чтобы дальнейшее ее уменьшение не изменяло величину измеряемой оптической плотности.

Кюветы. Допустимые отклонения в толщине слоя используемых кювет должны быть не более $\pm 0,005$ см. Кюветы, предназначенные для испытуемого раствора и раствора сравнения, должны иметь одинаковое пропускание (или оптическую плотность) при заполнении одним и тем же растворителем. В противном случае это различие следует учитывать.

Требования к растворителям. Для определений, производимых в ультрафиолетовой и видимой областях, образец анализируемого вещества растворяют в соответствующем растворителе, который должен быть оптически прозрачным в используемой области длин волн. Для этих областей длин волн пригодны многие растворители, в том числе вода, спирты, хлороформ, низшие углеводороды, эфиры и разбавленные растворы сильных кислот и щелочей.

4 – Занятие. Стандартизация титрованных растворов **Продолжительность занятия - 4 часа**

Цель: Установление точной концентрации титрованных растворов с относительной погрешностью, не превышающей 0.1%

Различают приготовленные и установленные растворы титрантов.

Приготовленные растворы точной навески тщательно очищенного исходно вещества в определенном объеме растворителя. Это растворы приготовленные из фиксаналов например раствор натрия тиосульфат.

Однако, многие растворы, например, титрованные растворы хлористоводородной кислоты, приготовить таким способом нельзя. В таких случаях готовят титрант, концентрация которого известна лишь приблизительно, а затем его стандартизуют, т.е. устанавливают точную концентрацию. Эти растворы называются установленными.

Для стандартизации применяют специальные установочные вещества – первичные стандарты. Эти вещества должны иметь состав, точно отвечающий химическим формулам, быть устойчивыми на воздухе и иметь возможно большую молярную массу эквивалента. Они должны быть доступными и легко очищаться от примесей. Реакция титранта с раствором установленного вещества

должна отвечать требованиям, которые предъявляются к титрометрическим реакциям, т.е. протекать быстро, количественно и стехиометрически.

Например растворы гидроксида натрия и калия часто стандартизуют по гидрофталату калия или гидрату щавелевой кислоты.

Растворы кислот хлористоводородной и серной по гидрокарбонату натрия или буре. Раствор калия перманганата - по оксалату натрия и т.д.

Нередко для целей стандартизации используют вторичные стандарты, в качестве которых выступают титрованные растворы веществ, способных взаимодействием с титрантом.

Концентрация растворов установленных по ГФ XI изданию вычисляют одним из приведенных ниже способов

I способ – по навеске химически чистого вещества

$$M = \frac{A \cdot 1000}{\Xi \cdot V}$$

M- молярность (M, моль/л)

A – навеска химически чистого вещества в гр

Ξ – молярная масса условных частиц химически чистого вещества в граммах на моль

V- объем раствора, ушедшего на титрование навески, в мл,

1000- количество мл в 1 л раствора

2-ой способ - по титрованному раствору известной концентрации

$$M = \frac{M_0 \cdot V_0}{V}$$

M₀ – молярность раствора вещества по которому устанавливается титр, моль/л

V₀ – объем раствора, по которому устанавливается титр, в мл

V - объем раствора, молярность которого устанавливают, в мл

Порядок проведения занятия:

1. Обсуждение теоритических вопросов по теме – 20 минут
2. Установка титра следующих титрованных растворов с целью их стандартизации - 105 минут
3. Вычисление поправочного коэффициента к молярности К - 20 минут
4. Оформление результатов работы в виде протокола – 20 минут
5. Сдача результатов работы по стандартизации титрованных растворов – 15 минут

930

0,1 раствор йода

Ат. в. 126,90

1 мл раствора содержит 0,01269 г йода.

Приготовление. 13 г кристаллического йода растворяют в растворе 36 г йодида калия в 50 мл воды и разбавляют водой до 1 л.

Установка титра. 30 мл раствора йода точно отмеривают из бюретки в колбу с притертой пробкой, разбавляют 30 мл воды и титруют 0,1 н. раствором тиосульфата натрия до желтого окрашивания; приливают 2 мл раствора крахмала и продолжают титрование до обесцвечивания раствора. Поправочный коэффициент вычисляют по второму способу.

Сохраняют в склянках темного стекла с притертыми пробками, в защищенном от света месте.

Титр раствора следует часто проверять.

0,1 н. раствор тиосульфата натрия N828203 • 5H₂O М. в. 248,18

1 мл раствора содержит 0,02482 г тиосульфата натрия.

Приготовление. 26 г тиосульфата натрия и 0,1 г карбоната натрия растворяют в свежeproкипяченной и охлажденной воде и доводят такой же водой до 1 л. Раствору дают стоять 10 дней в защищенном от света месте. При наличии осадка жидкость сифонируют.

Установка титра. Около 0,15 г (точная навеска) перекристаллизованного из горячей воды и высушенного при 130—150° до постоянного веса мелко растертого бихромата калия (K₂Cr₂O₇, м. в. 294,19) растворяют в 50 мл воды в склянке с притертой пробкой, прибавляют 2 г йодида калия, растворенного в 10 мл воды. 5 мл соляной кислоты, закрывают пробкой, смоченной раствором йодида калия, и оставляют в темном месте в течение 10 минут. Прибавляют 200 мл воды, обмывая пробку водой, и титруют приготовленным раствором тиосульфата натрия до зеленовато-желтого окрашивания. Затем приливают 2—3 мл раствора крахмала и продолжают титровать до перехода синей окраски в светло-зеленую. Поправочный коэффициент вычисляют по первому способу, где $T=0,004904$.

Раствор следует защищать от действия углекислоты воздуха и света.

0,5 мол раствор нитрита натрия

NaNO₂

М. в. 69,00

1 мл раствора содержит 0,03450 г нитрита натрия.

Приготовление. 36,5 г нитрита натрия растворяют в воде и доводят водой до 1 л.

Установка титра. Около 2 г (точная навеска) сульфаниловой кислоты (C₆H₇NO₃S; м. в. 173,19), дважды перекристаллизованной из кипящей воды и высушенной при 120° до постоянного веса, помещают в толстостенный стакан емкостью 500 мл, прибавляют 1 г гидрокарбоната натрия и растворяют в небольшом количестве воды. Раствор разбавляют 100 мл воды, прибавляют 10 мл соляной кислоты и далее поступают, как указано в статье «Нитритометрия» (стр. 799). Поправочный коэффициент вычисляют по первому способу, где $T=0,08660$.

931

0,1 раствор перманганата калия

KMnO₄

М. в. 158,04

1 мл раствора содержит 0,003161 г перманганата калия.

Приготовление. 3,3 г перманганата калия растворяют в 1 л воды и кипятят раствор в течение 10 минут. Закрывают пробкой, оставляют на 2 дня и затем фильтруют через стеклянный фильтр.

Установка титра. 1. Точно отмеривают из бюретки 25 мл приготовленного раствора перманганата калия в склянку с притертой пробкой, содержащую 20 мл раствора йодида калия. Подкисляют 2 мл разведенной серной кислоты, закрывают пробкой, смоченной раствором йодида калия, и оставляют в течение 10 минут в темном месте. Прибавляют 200 мл воды, обмывая пробку водой, и выделившийся йод титруют 0,1 н. раствором тиосульфата натрия до обесцвечивания (индикатор — крахмал). Поправочный коэффициент вычисляют по второму способу.

2. Около 0,2 г (точная навеска) х. ч. оксалата натрия ($\text{Na}_2\text{C}_2\text{O}_4$; м. в. 134,00), высушенного при 110° до постоянного веса, растворяют в 80 мл разведенной серной кислоты, нагревают до 70° и медленно приливают из бюретки при постоянном размешивании раствор перманганата калия до слабо розовой окраски, устойчивой в течение 15 секунд. При окончании титрования температура раствора не должна быть ниже 60° . Поправочный коэффициент вычисляют по первому способу, где $T=0,006700$.

Титр раствора следует часто проверять.

Сохраняют в темных склянках с притертыми пробками.

0,1 н. раствор соляной кислоты

1 мл раствора содержит 0,003646 г хлористого водорода.

Приготовление. 8,5 мл концентрированной соляной кислоты (плотность 1,19) разбавляют водой до 1 л.

Установка титра. Около 0,15 г карбоната натрия (точная навеска), приготовленного, как указано выше, растворяют в 50 мл воды, приливают 1 каплю раствора метилового оранжевого и далее поступают, как указано при установке титра 1 н. раствора соляной кислоты. Поправочный коэффициент вычисляют по первому способу, где $T=0,00530$.

1 н. раствор серной кислоты



М. в. 98,08

1 мл раствора содержит 0,04904 г серной кислоты.

Приготовление. Медленно и осторожно, при постоянном перемешивании, вливают 30 мл концентрированной серной кислоты в 1020 мл воды.

Установка титра. Как описано при установке титра 1 н. раствора соляной кислоты.

1 н. раствор едкого натра

1 мл раствора содержит 0,0400 г гидроокиси натрия.

932

Приготовление. 1. 45 г едкого натра растворяют в 50 мл воды, колбу плотно закрывают резиновой пробкой и оставляют до следующего дня.

Прозрачную жидкость сливают с осадка и разбавляют свежепрокипяченной и охлажденной водой до 1 л.

2. 50 г едкого натра растворяют в 200 мл воды и к раствору медленно приливают 20 мл раствора хлорида бария. Осадку дают отстояться и, добавляя несколько капель раствора хлорида бария, убеждаются в полноте осаждения карбонат-ионов. Если осадок больше не образуется, то сливают с осадка прозрачную жидкость и разбавляют свежeproкипяченной и охлажденной водой до 1 л.

Установка титра производится по двум индикаторам — фенолфталеину и метиловому оранжевому. 1. Около 1.5 г (точная навеска) х. ч. янтарной кислоты ($C_4H_6O_4$, м. в. 118,09), высушенной при 95—100° до постоянного веса, растворяют в 100 мл свежeproкипяченной и охлажденной воды и титруют приготовленным раствором едкого натра до появления слабо розового окрашивания (индикатор — фенолфталеин). Поправочный коэффициент вычисляют по первбаду способу, где $T=0,05904$.

2. Точно отмеривают из бюретки 20 мл приготовленного раствора едкого натра и титруют 1 н. раствором соляной кислоты до появления розовато-оранжевого окрашивания (индикатор — метиловый оранжевый). Поправочный коэффициент вычисляют по второму способу.

Примечание. Растворы едкого натра должны быть тщательно защищены от действия углекислоты воздуха. Слянки, соединенные непосредственно с бюретками, предохраняют трубками с натронной известью.

Титр раствора следует часто проверять.

5-6-Занятие.

Стандартные образцы и область их применения

Стандарт (с англ. – норма, образец, мерилa) – это типовой вид изделия, удовлетворяющий определенным условиям в отношении качества, химического состава, физических свойств и т.д.

Широкое использование физико-химических методов связано со сравнительной оценкой испытуемого препарата по отношению к веществам, физические свойства и химический состав или активность которых отличаются постоянством и соответствует определенным требованиям. Такие вещества называются стандарт образцами (СО) или стандартами, если они имеют официальный статус, т.е. официально утвержденные значения величин, характеризующих их состав, строение или свойства, если такой статус отсутствует, их называют веществами сравнения.

Объективные обстоятельства привели в последнее десятилетие к возникновению и развитию индустрии СО, их выпуском в промышленно развитых странах занимаются сотни организаций.

933

Введение СО в практику фармакологического анализа позволяет достигать ряд положительных решений:

1. Применять новейшие методы исследования
2. Обеспечить единство измерений

3. Упрощать и ускорять измерения
4. Повышать точность и надежность методов анализа
5. Развивать автоматические методы контроля качества

Таким образом, применение СО способствует повышению правильности результатов аналитического контроля сырья, технологических процессов и готовой продукции, сокращению затрат на подобный контроль по сравнению с традиционными методами.

Цель изучения темы: Научить студентов разрабатывать и использовать СО в ККЛС с целью получения достоверной информации в результате выполнения количественных анализов и их метрологического обеспечения.

План проведения занятия:

1. Беседа о классификации СО: ГСО, РСО, СОВС. А также СО свойств состава.
2. Изучение ФС на СО фурадонина (показатели качества и методы анализа)– 10 минут
3. Самостоятельная работа по оценке качества СО фурадонина по ФС с применением современных методов анализа – 100 минут
4. Оформление результатов исследования в виде протокола и его сдача – 30 минут

В процессе изучения темы обратить внимание на особенности чистоты СО, т.к. количественное содержание их не предусмотрено.

**7-8-Занятие. Стандартные операционные процедуры (СОП).
Составление СОП.**

Общие понятия о Стандартных операционных процедурах

Стандарты различного уровня устанавливают критерии и индикаторы, обеспечивающие качество проведения рабочих процессов на предприятии (в том числе и малом), отвечая на вопрос - что нужно делать правильно. Однако стандарты не отвечают на второй вопрос обеспечения качества - как нужно делать правильно, когда, где и кому. На эти вопросы отвечают документы иного уровня и иной структуры. Такие документы принято называть ***Стандартные Операционные Процедуры.***

Разрабатываются и применяются они на самом предприятии.

Стандартные операционные (рабочие) процедуры (СОП/SOP/Standard Operation Procedures) - это документально оформленный набор инструкций или пошаговых действий, которые надо осуществить, чтобы выполнить⁹³⁴ ту или иную работу.

СОП делает процесс работы и его результаты последовательными, согласованными, предсказуемыми и воспроизводимыми. Несомненные преимущества, достигаемые при применении СОП: чёткое распределение задач

по компетенции, обеспечение качества и логической последовательности действий, СОП полезны для обучения нового персонала, служат в качестве справочника для проверки на соответствие, дают возможность чётко работать персоналу в отсутствие руководства.

СОП - это документ, где записаны применяемые на предприятии процедуры и отражена его политика.

Фактически каждый СОП должен содержать ответы на 3 вопроса:

1) кто? - участвует в реализации, выполняет его требования и что? - какие ресурсы необходимы для его реализации;

2) где? - в каком подразделении, отделении фирмы следует выполнять требования СОПа;

3) когда? - в какой временной промежуток необходимо уложиться, выполняя требования СОПа, в какой последовательности и при каких обстоятельствах.

Широкое внедрение СОП в России происходит в фармацевтической промышленности и фармакологии. Существует регламентирующий приказ Минздрава РФ №267 от 19.06.2003 года «Об утверждении правил лабораторной практики», где дано определение и методология применения СОП. Так же СОП применяются на предприятиях с внедренной системой качества по международным стандартам ИСО.

Формирование и повсеместное использование ясных, четких, правильно и подробно составленных, отвечающих современному развитию бизнеса Стандартных Операционных Процедур может стать гарантией четкой работы, логической последовательности действий и одним из действенных элементов системы управления качеством производства (предоставления услуг).

В целом СОПы должны быть краткими, четкими, конкретными, желательно их представление в табличной форме или в виде схем и алгоритмов с минимальным объемом текстовой части.

Стандартные операционные процедуры (СОПы) - документально оформленные инструкции по выполнению рабочих процедур или, иными словами, формализованные алгоритмы выполнения действий, исполнения требований стандартов медицинской помощи.

Наличие СОПов является обязательным требованием индустриальной системы управления качеством Деминга, входит элементом в ИСО/МЭК 9000.

Исторически вклад в разработку СОПов в клинической практике внесли национальные этические комитеты различных стран. Так, в 1978⁹³⁵ в Канаде был создан Совет по медицинским исследованиям, который впервые опубликовал перечень СОПов для исследовательских комитетов. В настоящий момент в нашей стране СОПы так же активно используются в деятельности этических комитетов. Это, в частности, СОПы по ведению собственной документации, номенклатуре

представляемых документов, установлению сроков и порядка рассмотрения вопросов, формат принимаемых решений.

Термин «СОПы» встречается в ряде нормативных документов.

СОПы разрабатываются на все производственные операции, включая: поступление, идентификацию, маркировку, обработку, отбор проб, использование и хранение исследуемых и стандартных веществ; обслуживание и калибровку измерительных приборов и оборудования для контроля окружающей среды; приготовление реактивов, питательных сред, кормов; ведение записей, отчетов и их хранение; обслуживание помещений, в которых содержатся тест-системы; прием, транспортировку, размещение, описание, идентификацию и уход за тест-системами; обращение с тест-системами; обезвреживание или утилизацию тест-системы; осуществление программы по обеспечению качества. Соблюдение стандартных операционных процедур осуществляется в целях обеспечения качества, достоверности и воспроизводимости результатов исследования. При этом отклонения от СОПов должны быть документально оформлены и согласованы с руководителем исследования. Стандартные операционные процедуры подлежат своевременному пересмотру.

В методических указаниях МУ 64-04-003-2002 «Производство лекарственных средств. Документация. Общие требования. Примерные формы и рекомендации по их заполнению» от 15.04. 2003 г. говорится о том, что СОПы предприятий - производителей лекарственных средств независимо от их ведомственной подчиненности и формы собственности должны описывать систему управления качеством, производственные процессы, процесс упаковки, порядок приемки исходного сырья, вспомогательных, упаковочных и печатных материалов, порядок отбора проб и проведения контроля качества. При этом СОП определяется как подробная письменная инструкция, касающаяся стандартных действий или операций, выполняемых на предприятии, и составленная по унифицированной форме.

Важность разработки СОПов подчеркивается и в документах, определяющих требования к качественной клинической практике (GCP - Good Clinical Practice), там это обусловлено целью добиться наибольшей достоверности получаемой информации путем ее унификации и формализации.

Разработка СОПов особенно актуальна на уровне медицинских организаций. Обусловлено это, прежде всего, необходимостью рационального выбора и применения адекватных (современных эффективных, безопасных и экономически приемлемых) медицинских технологий в условиях ограниченных ресурсов. СОПы нужны и для проведения экспертизы и оценки качества медицинской помощи пациентам, планирования мероприятий по его совершенствованию, а также для защиты прав пациента и врача при разрешении спорных и конфликтных вопросов.

Качество в целом можно охарактеризовать ⁹³⁶ тремя аспектами: качество структуры (организационно-техническое качество ресурсов: здания, сооружения, оборудование, материалы, кадры); качество процесса (технологии, профилактика, диагностика, лечение); качество результата (достижение принятых клинических показателей и соотношение их к экономическим показателям). Согласно этому

представлению о качестве была предложена и структура СОПов медицинской организации. В каждом СОПе следует прописывать цель его разработки, необходимые ресурсы и технологии для его реализации, а также ожидаемые результаты (промежуточные и окончательные) внедрения СОПа и критерии оценки соблюдения требований СОПа. Фактически каждый СОП должен содержать ответы на 3 вопроса: 1) кто? (участвует в реализации, выполняет его требования) и что? (какие ресурсы необходимы для его реализации); 2) где? (в каком подразделении, отделении медицинской организации следует выполнять требования СОПа); 3) когда? (в какой временной промежуток необходимо уложиться, выполняя требования СОПа, в какой последовательности). В целом СОПы должны быть краткими, четкими, конкретными, желательно их представление в табличной форме или в виде схем и алгоритмов с минимальным объемом текстовой части.

Классификация СОПов

При обсуждении классификационных принципов деления СОПов было предложено, по крайней мере, 3 возможных подхода к классификации:

- 1) по отнесению к ресурсам, технологиям или результатам;
- 2) по отнесению к структурным элементам медицинской организации (например, СОПы, определяющие рабочие процедуры внутри отдельных подразделений; взаимодействие между подразделениями или общие для организации в целом);
- 3) по взаимодействию организации с различными элементами внешней среды (СОПы, определяющие взаимодействие с пациентами, страховыми медицинскими организациями, органами управления здравоохранением, другими медицинскими организациями, поставщиками ресурсов и т. д.).

Предложенные классификационные подходы в значительной мере пересекаются между собой. Например, СОПы при обеспечении лекарствами или кадрами относятся к ресурсным СОПам. В применении к лекарственному обеспечению это могут быть СОПы:

- по закупке лекарственных средств;
- по распределению лекарственных средств по отделениям; выписке рецептов;
- по назначению лекарственных средств;
- по разработке формулярных перечней и справочников;
- по хранению лекарственных средств;
- по выдаче лекарств на пост или раздаче постовой сестрой и др.

СОПы, касающиеся кадровых ресурсов, могут быть следующими:

- прием на работу младшего, среднего медицинского персонала, врачей, заведующих отделениями;
- должностные обязанности для младшего, среднего медицинского персонала, врачей, заведующих отделениями и др.;
- направления на повышение квалификации, специализацию.

В то же время должностные обязанности медицинского персонала; распределение лекарственных средств по отделениям; выписку рецептов;

назначение и хранение лекарственных средств и др. можно трактовать и как СОПы, отнесенные к различным структурным подразделениям медицинской организации (согласно 2-му подходу). Процедуры приема персонала на работу и направления его на повышение квалификации являются одновременно и ресурсным СОПом, и СОПом, определяющим взаимодействие медицинской организации со внешней средой.

В связи с этим перспективным, хотя и, безусловно, трудным, направлением работы следует рассматривать создание единой классификации СОПов, которая будет включать различные подходы, объединяя их в отдельные классификационные группы.

По всей видимости, разработка СОПов медицинской организации должна проводиться с учетом принципа приоритетности. Разработка СОПов определяется в каждой медицинской организации индивидуально, поскольку зависит от ее типа, мощности, структуры, материально-технического обеспечения, укомплектованности кадрами и др. При этом создание первоочередных СОПов должно соотноситься с наиболее проблемными областями функционирования медицинской организации.

Реформирование общества в странах СНГ неизбежно приведет к глобальным интеграционным процессам в промышленности, что потребует от фармацевтического сектора перейти или быть готовым перейти к работе по международным стандартам.

Правила GMP можно рассматривать как своего рода мультипликатор. Переход отрасли на эти правила повлечет перестройку всей системы, имеющей отношение к обращению лекарственных средств (ЛС) — от их создания, испытаний, регистрации, производства, реализации и применения до реформирования системы подготовки кадров.

Неоценимую помощь в понимании международных норм и правил обращения лекарственных средств оказывает практическое ознакомление широкого круга работников и ученых фармацевтического сектора стран СНГ с основными положениями законодательства Европейского Союза и Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) регулирующих оборот ЛС.

СОПы являются неотъемлемой частью правил GMP, которые направлены на уменьшение риска снижения эффективности и безопасности препарата, прошедшего доклинические и клинические испытания, в период его производства, хранения и реализации - риска, присущего любому фармацевтическому производству, который нельзя исключить только посредством испытаний конечного продукта.

Чтобы обеспечить выполнение правил GMP, каждое предприятие, с учетом его реальной материально-технической базы, должно подготовить пакет СОПов, позволяющих контролировать все факторы, потенциально влияющие на безопасность и эффективность применения лекарственного препарата.

Принципиальное отличие СОПов от известных стандартов предприятий (СТП) комплексной системы управления качеством продукции (КС УКП СССР) и технологических инструкций, состоит в том, что СОПы составляются

фармацевтическими предприятиями самостоятельно и ни с кем не согласовываются, поскольку в них может быть заложено свое ноу-хау.

Второе принципиальное отличие заключается в том, что Государство устанавливает требования к конечному результату — эффективности и безопасности препарата в клинике, а пути достижения этого результата являются предметом конкурентной состязательности предприятий. И эта состязательность достигается и с помощью СОПов. Такой подход существенно отличается от советского пошагового тотального контроля и согласования, в отрыве от конечного результата.

Таким образом, СОПы являются не набором бумаг для формального удовлетворения, очередных, не всегда понятных с точки зрения производства, требований извне, а внутренней потребностью предприятия в плане самоорганизации и возможности доказательства любому инспектирующему органу, что при наличии реальных ресурсов, предприятие обеспечивает надлежащее качество лекарственного препарата.

Правила GMP сводятся не столько к «евроремонту» и наличию весьма дорогостоящего оборудования, сколько к правильной организации производства при неуклонном соблюдении производственной дисциплины, грамотной технологии изготовления лекарств, а также к обязательному контролю исходных материалов, промежуточных и конечных продуктов на всех этапах производства, от закупки сырья требуемого качества до реализации готовой продукции.

Внедрение требований GMP не сводится только к копированию дизайна помещений и оборудования, принятых на Западе.

Результаты международных инспекций по контролю фармпредприятий показывают, что наибольший процент ошибок и недостатков приходится на лабораторный контроль (15%), очистку оборудования (14%), валидацию и производственный контроль (13%), ведение документации (11%). На помещения и оборудование приходится только 4% наблюдаемых ошибок.

Таким образом, больше половины ошибок и недоработок, обуславливающих появление некачественной продукции, относятся к отсутствию производственной дисциплины и ненадлежащей организации производства лекарственных средств, совершенствование которых не требует больших капитальных вложений.

Обязательным условием для обеспечения гарантий, что наилучшие и доступные лекарства будут пригодными для потребителя, есть соблюдение следующих трех критических параметров:

- Надлежащее качество
- Надлежащее количество
- Надлежащая цена.

Если производитель, занимаясь ценообразованием, может заявить, что существует много внешних факторов, которые находятся вне границ его контроля, то он может обвинять только себя за несоблюдение двух других показателей. Таким образом, чтобы гарантировать высочайшие стандарты для

его фармацевтической продукции, которая, наконец, будет потреблена пациентом, необходимо внедрить и строго придерживаться стандартных операционных процедур (СОП). Стандартные операционные процедуры являются инструментом, который гарантирует, что надлежащая производственная практика (GMP) будет обеспечена на всех участках, где она должна осуществляться. СОП содержат также соответствующую информацию относительно режимов производственной деятельности и основных производственных процедур (очистки, эксплуатации, калибровки, валидации, обслуживания, подготовки персонала и тому подобное). Ниже приведена наиболее важная информация, которая должна содержаться в любой стандартной операционной процедуре:

- Целевое назначение СОП.
- Реальное использование процедур.
- Лица, ответственные за осуществление этой деятельности.
- Лица, ответственные за контроль и управление.
- Периодичность использования и обновления СОП.

Помимо того, СОП могут включать в себя другую информацию, например: наименование компании, номер процедуры, номер последней ревизии, ссылки на более ранние документы, которые предшествовали внедрению СОП, название отдела или цеха, в котором эти процедуры внедряются. Если документ о применении СОП может быть распространен на другие отделы или цеха, или даже другие компании (например, на производителей, которые работают по контракту, поставщиков компонентов, на другие производственные подразделения компании в любой части мира), все получатели этой документации должны быть обозначены в документе. В дополнение к многочисленным СОП, которые необходимо внедрять, компания, прежде всего, должна определить некоторые эталонные СОП или требования, в которых поясняется, как разнообразные СОП должны применяться. Например, какой тип информации, структура, цифровые системы должны быть включены в разные стандартные операционные процедуры. В эти требования также должны быть включены ограничения во времени, касающиеся ревизии СОП, должны быть идентифицированные лица, уполномоченные на выполнение каждого вида деятельности, в частности, на разработку СОП, их контроль, верификацию и внедрение. Такая эталонная СОП должна возглавлять полный перечень всех СОП, которые в каждое определенное время являются действующими для всех категорий производственной деятельности.

Основания для использования СОП

Некоторое время, в особенности в течение последних десяти лет, наблюдался непреодолимый спрос на гарантированную безопасность и эффективность разнообразной фармацевтической продукции, которая фактически есть на рынке. У всех, кто причастен к этому рынку, все больше возросло ощущение, что дополнительно к клинической безопасности лекарства, которое обеспечивается изобретателем перед выпуском продукта на рынок, существуют другие факторы, которые также влияют на качество лекарственных средств (ЛС).

Эти факторы включают: условия хранения и обращения с сырьевыми материалами на территории продавца, равно как и на складе предприятия потребителя, меры предосторожности в процессе производства (гарантия надлежащего количества и надлежащего качества лекарственных средств), лабораторные процедуры контроля качества при испытании нового препарата и, наконец, условия хранения и обращения с готовой продукцией на складах производителя, а также в помещениях оптовых организаций, дистрибьюторских компаний и предприятий розничной торговли лекарственными средствами.

Обязательства по внедрению СОП

Дополнительно к моральной ответственности каждого производителя фармацевтической продукции за соблюдение высочайших стандартов для своих препаратов, существуют также разные правовые и коммерческие факторы, которые побуждают производителя быть заинтересованной во внедрении СОП на своем производстве. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) уже выпустила соответствующие положения, которые требуют обязательного внедрения СОП для любого фармацевтического оборудования и технологических процессов, до получения разрешения на сертификацию производства в соответствии с действующими стандартами GMP. Такой сертификат имеет большое значение особенно для тех производителей, которые уже занимаются или намерены заниматься экспортом своей продукции.

В таких странах, как США, Канада, Япония, Австралия и в большинстве развитых стран Европы, уже действуют законодательные нормы, требующие наличия и практического внедрения СОП во все без исключения виды деятельности на фармацевтическом производстве. В этих странах, наряду с другими требованиями, разрешение на выдачу лицензии на право заниматься фармацевтическим производством непосредственно зависит от наличия и практического внедрения СОП, подтвержденного соответствующим аудитом. Во многих развивающихся странах возрастает стремление к активному и полномасштабному внедрению системы стандартов GMP, одним из первых догматов которой является наличие необходимых СОП и их внедрение на месте производства. Таким образом, не за горами то время, когда положение ВОЗ относительно наличия, внедрения и практического использования СОП станет обязательным для производителей фармацевтической продукции во всех странах.

Общие требования к разработке СОП

*Инструкции и процедуры должны быть написаны понятным языком, с привязкой к конкретному установленному оборудованию. Протоколы должны оформляться таким образом, чтобы еще в процессе производства было очевидно, что все этапы и операции, предусмотренные данными процедурами и производными инструкциями, были в действительности выполнены, а количество и качество продукции соответствует ожидаемому. Любые заметные отклонения, должны быть полностью описаны и исследованы.

Процедуры

- Необходимые документы должны быть спроектированы, подготовлены, согласованы и доведены до исполнителей с такой тщательностью, чтобы иметь полную уверенность в их согласованности с соответствующими разделами производственных и эксплуатационных процедур и характеристиками установленного оборудования. Документы должны быть одобрены, подписаны и датированы только непосредственно уполномоченными лицами и представителями руководства.

В состав уполномоченных лиц должны входить:

1. Специалист в своей области, хорошо знающий стандарты GMP, уполномоченный руководством данного подразделения
2. Начальник производства
3. Начальник службы контроля качества (СКК)
4. Начальник службы обеспечения качества. (СОК)
5. Менеджер, ответственный за внедрение GMP, назначенный руководством завода (возможно, технический директор).

Основные требования к подготовке документов

1. Документы не могут быть изменены, исправлены или дополнены без получения необходимых для этого полномочий от вышестоящего руководства.
2. В документах должны быть указаны: заголовок документа, кодовый номер, регистрационный номер, дата выпуска и дата внедрения, а также приведены четкие пояснения, с какой целью создавался данный документ.
3. Документы должны оформляться по установленной форме и легко контролироваться. Критические операции для привлечения внимания персонала должны быть графически выделены.
4. Размноженные документы должны быть чистыми, текст должен быть разборчивый. В процессе размножения рабочих копий из оригинальных документов не должно быть допущено ни единой ошибки.
5. Документы должны регулярно подлежать ревизии и постоянно обновляться. Если документ был ревизован уполномоченной рабочей группой, для скорректированной версии необходимо указать дату внедрения, а предшествующий упрядненный документ должен сохраняться, по крайней мере, в течение одного года после окончания срока годности последней партии продукции, изготовленной с использованием этого документа
6. Во избежание неумышленного использования предшествующей версии документа, уничтожение документов после окончания нормативного срока их хранения, проводится в присутствии ответственных лиц, указанных в предыдущем разделе. До установленной даты их уничтожения, они должны храниться отдельно под замком, ключ от которого должен находиться только в службе контроля качества.
7. Любые изменения, внесенные в документы, должны быть датированы и подписаны всеми уполномоченными лицами, перечисленными в вышеприведенном перечне. Изменения в оригинальном документе

становятся действующими, только в тех случаях, когда соответствующие основания для этих изменений были надлежащим образом оформлены.

8. Одна оригинальная копия любого документа, таких как – сводные предписания, стандартные операционные процедуры и спецификации должны храниться под замком. Еще по одной копии должны получить каждый из членов рабочей группы, которые подписали эти документы. По одной копии должны получить те подразделения, которых эти документы непосредственно касаются. В случае необходимости документы могут быть предоставлены для работы в соответствующие подразделения и храниться у ответственных работников производства, технической инспекции, у химика службы контроля качества или у химика службы обеспечения качества.
9. Каждый протокол должен иметь кодовый номер для его идентификации и быть легко доступным для соответствующих производственных и технических подразделений предприятия.
10. Регистрационный номер может быть одинаковым для основного и производного документов. Например, СОП, ассоциированные с «Картой сводного предписания», должны получить субкодовый номер, который относится только к номеру руководящего предписания.

СТАНДАРТНАЯ		ПРОЦЕДУРА	
Наименование			
Отдел (цех)	Процедур	Стр. № n (N)*	
Дата внедрения	Дата изъятия	Дата просмотра	
Назначение:			
Ответственн	исполнитель		
Полный текст процедуры			

Разработал (Начальник производства) Согласовал (Менеджер СКК) Утвердил (Технический директор)

* Здесь «п» - номер текущей страницы текста процедуры, «N» - общее число страниц.

Процедура

1. Выборочно контролировать один раз в неделю все реестры, реагенты и эталонные стандартные растворы.
2. Почаще отслеживать результаты фактических испытаний, проводимых химиками лаборатории.
3. Проверять аналитические протоколы и, прежде чем их подписать, проверить и

подтвердить следующее:

- а. Полноту всех записей.
 - б. Достоверность проведения анализов, а также то, что они были проведены в соответствии с предписаниями фармакопеи или заводскими спецификациями (если они существуют).
 - в. Если будет выявлено любое несоответствие в оформлении протокола, руководитель подразделения должен обратить внимание руководства/ведущих специалистов СКК на необходимость совершенствования/модификации процедур, которые применялись.
4. Руководитель соответствующего подразделения должен тщательно проверить все реестры в части полноты всех записей на дату инспекции.

Реагенты должны храниться в бутылках и флаконах.

Оригинальные эталонные растворы и рабочие эталоны, которые хранятся в эксикаторах, должны быть проверены в части адекватности следующих реквизитов: наименование, базовый растворитель, дата приготовления, дата пригодности для использования, подпись оператора, который приготовил раствор.

Реагенты, в которых будут обнаружены изменения окраски, явления седиментации или кристаллизации, подлежат уничтожению, а срок их пригодности для хранения должен быть пересмотрен, чтобы предотвратить повторение подобных явлений. Руководитель соответствующего подразделения обязан лично просмотреть работу, выполняемую персоналом химиков, для того чтобы разработать соответствующие меры по улучшению методологии, планирования работ, а также аккуратности, точности и эффективности их работы.

“Dori vositalari ekspertizasi va standartizatsiyasi Davlat Markazi”			
Лаборатория контроля качества и стандартизации лекарственных средств		стр. 944 из 97	
СОП №: СЛС /И03/01 Взамен СОП №: разработана впервые		Дата введения в действие Срок действия 5 лет	
Растворимость			
Составлено	Ответственный	Согласовано	Утверждена
Усманова М.М.	Младший научный сотрудник	Дусматов А.Ф.	Джалилов Х.К.

1. ЦЕЛЬ

944

Данная процедура разработана для обучения и проведения испытаний.

Если нет никаких указаний в частной статье, то растворимость проводится таким образом.

2. ОБЛАСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ

Данная инструкция регламентирует действия младшего научного сотрудника при проведении испытаний растворимости в ЛККСЛС.

3. ПЕРЕСМОТР

Документ разработан впервые

4. ТЕРМИНЫ И ОБОЗНАЧЕНИЯ

Термин « смешивается с ... » используется для характеристики жидкостей, смешивающихся с указанным растворителем во всех соотношениях.

5. ТЕХНИКА БЕЗОПАСНОСТИ И ОХРАНА ТРУДА

Должны соблюдаться правила техники безопасности и охраны труда.

6. ОБРАЗЦЫ

Лекарственные средства.

Пробоподготовка образцов производится по указаниям в частной статье

7. ПЕРСОНАЛ (ответственность)

Младший научный сотрудник несет ответственность за правильное выполнение процедуры.

Надзор за процедурой осуществляет, старший научный сотрудник, менеджер по качеству или заведующий лабораторией.

8. МАТЕРИАЛЫ И ОБОРУДОВАНИЕ

Реактивы

Цилиндр градуированный

Стеклянная химическая посуда

9. ПРОЦЕДУРА

9.1. Общие положения

В фармакопее под растворимостью подразумевают свойство вещества растворяться в разных растворителях, принятых Государственной фармакопеей. Показатели растворимости в разных растворителях приведены в частных статьях. Если растворимость является показателем чистоты препарата, то в частной статье есть об этом специальное указание.

Для обозначения растворимости веществ в фармакопее приняты условные термины (в пересчете на 1 г), значения которых приведены в таблице.

В отдельных случаях приводятся конкретные соотношения веществ и растворителя.

Условные термины	Количество растворителя (мл), необходимое для растворения 1 г вещества
Очень легко растворим	До 1
Легко растворим	от 1 до 10 ⁹⁴⁵
Растворим	от 10 до 30
Умеренно растворим	от 30 до 100
Мало растворим	от 100 до 1000
Очень мало растворим	от 1000 до 10000

Практически нерастворим	10000 и выше
-------------------------	--------------

Методика определения растворимости. К навеске растертой в тонкий порошок субстанции прибавляют отмеренное количество растворителя и непрерывно встряхивают в течение 10 мин при $20 \pm 2^{\circ}\text{C}$.

Для медленно растворимых препаратов, требующих для своего растворения более 10 мин, допускается также нагревание на водяной бане до 30°C . Наблюдение производят после охлаждения раствора до комнатной температуры и энергичного встряхивания в течение 1 – 2 мин.

Условия растворения медленно растворимых препаратов указываются в частных статьях.

Для субстанций с неизвестной растворимостью испытание проводят по следующей методике.

К 1,00 г растертой субстанции прибавляют 1,0 мл растворителя и проводят растворение, как описано выше. Если субстанция полностью растворилась, она очень легко растворима.

Если субстанция растворилась не полностью, к 100 мг растертой субстанции прибавляют 1,0 мл растворителя и проводят растворение, как описано выше. Если субстанция полностью растворилась, она очень легко растворима.

Если субстанция растворилась не полностью, добавляют 2,0 мл растворителя и продолжают растворение. Если субстанция полностью растворилась, она растворима.

Если субстанция растворилась не полностью, добавляют 7,0 мл растворителя и продолжают растворение. Если субстанция полностью растворилась, она умеренно растворима.

Если субстанция растворилась не полностью, к 10 мг растертой субстанции прибавляют 10,0 мл растворителя и проводят растворение, как описано выше. Если субстанция полностью растворилась, она мало растворима.

Если субстанция растворилась не полностью, к 10 мг растертой субстанции прибавляют 100 мл растворителя и проводят растворение, как описано выше. Если субстанция полностью растворилась, она очень мало растворима.

Если субстанция не растворилась, она практически нерастворима в данном растворителе.

Для субстанций с известной растворимостью испытание проводят по описанной выше методике, но только для крайних значений, относящихся к указанному термину. Например, субстанция растворима, то 100 мг растертой субстанции не должны растворяться в 1,0 мл растворителя, но должны раствориться полностью в 3,0 мл растворителя.

Интерпретация результатов.

Препарат считают растворившимся, если в растворе при ⁹⁴⁶наблюдении в проходящем свете не обнаруживаются частицы вещества.

В растворе могут содержаться следовые количества физических примесей, таких как волокна фильтровальной бумаги и других.

Для субстанций, образующих при растворении мутные растворы, соответствующее указание должно быть приведено в частной фармакопейной статье.

Если указано, что субстанция растворима в жирных маслах, то имеется в виду, что она растворима в любом масле, относящемся к классу жирных масел.

10. УЧЕТ И ПРЕДОСТАВЛЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Все результаты испытаний должны быть записаны в рабочем журнале младшего научного сотрудника. Оформляются в протоколе испытаний соответствующим образом.

11. ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1 Форма пересмотра СОП

Приложение 2 Протокол обучения пользователя СОП

Приложение 3 Список распространения (рассылки) СОП

12. ССЫЛКИ

1. ГФ Х1 стр.

2. ГФ Х11 стр. 92

Приложение 1 Форма пересмотра СОП

СОП № СЛС/И03/01		
Первый пересмотр		
Просмотренная СОП в поправках в настоящее время не нуждается	Подпись	Дата
Просмотренная СОП нуждается в поправках и изменениях. Необходимо прислать доработанную копию.		
Второй пересмотр		
Просмотренная СОП в поправках в настоящее время не нуждается	Подпись	Дата
Просмотренная СОП нуждается в поправках и изменениях. Необходимо прислать доработанную копию.		
Третий пересмотр		
Просмотренная СОП в поправках в настоящее время не нуждается	Подпись	Дата
Просмотренная СОП нуждается в поправках и изменениях. Необходимо прислать доработанную копию.		947

Следует проставить дату и подпись в соответствующем месте и вернуть в службу контроля документации, как можно скорее (не более чем через 7 дней).

“Dori vositalari ekspertizasi va standartizatsiyasi Davlat Markazi”			
Лаборатория контроля качества и стандартизации лекарственных средств		стр. 948 из 97	
СОП №: СЛС /И10/01 Взамен СОП №: разработана впервые		Дата введения в действие Срок действия 5 лет	
Определение цветности (степени окраски) жидкостей			
Составлено	Ответственный	Согласовано	Утверждена
Усманова М.М.	Младший научный сотрудник	Дусматов А.Ф.	Джалилов Х.К.

1. ЦЕЛЬ

Данная процедура разработана для обучения и проведения испытаний. Если нет никаких указаний в частной статье, то определение цветности (степени окраски) жидкостей должно выполняться таким образом.

2. ОБЛАСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ

Данная процедура разработана для применения при определении цветности жидкостей лекарственных средств в ЛККСЛС.

3. ПЕРЕСМОТР

Документ разработан впервые

4. ТЕРМИНЫ И ОБОЗНАЧЕНИЯ

Цвет-это восприятие или субъективная реакция наблюдателя на объективный раздражитель в виде энергии, излучаемой в видимой части спектра и охватывающей диапазон длин волн от 400 до 700 нм.

5. ТЕХНИКА БЕЗОПАСНОСТИ И ОХРАНА ТРУДА

Должны выполняться правила техники безопасности и охраны труда

6. ОБРАЗЦЫ

Лекарственные средства

7. ПЕРСОНАЛ (ответственность)

За правильное выполнение процедуры несет ответственность младший научный сотрудник.

Надзор за применением документа осуществляет менеджер по качеству, старший научный сотрудник или заведующий лабораторией

8. МАТЕРИАЛЫ И ОБОРУДОВАНИЕ

Пробирки из нейтрального стекла с внутренним диаметром около 12 мм и с внутренним диаметром от 15 до 25 мм

948

9. ПРОЦЕДУРА

Цветность является условно принятой количественной характеристикой для жидкостей, имеющих незначительную окраску. Окраска двух растворов совпадает (при определенном источнике света), если их спектры поглощения и отражения идентичны и наблюдательнее замечает разницы между ними.

9.1. Общие положения

Определение окраски жидкостей

Окраску жидкостей определяют визуально путем сравнения с соответствующими эталонами. Исследуемые жидкости и эталоны берут для сравнения в равных количествах. Сравнение производят в пробирках одинакового стекла и диаметра при дневном отраженном свете на матово-белом фоне.

Окраска исследуемого образца должна быть вполне идентична эталону или только приближаться к отмеченной окраске, не превышая ее по интенсивности, но несколько отличаясь от нее по тону. Жидкость, которая должна быть бесцветной, рассматривают сверху через весь слой жидкости на матово-белом фоне. Бесцветными считают жидкости, которые по цвету не отличаются от воды, а в случае растворов - от соответствующего растворителя.

9.2. Степень окраски жидкостей.

Для визуальной оценки окраски жидкостей в зависимости от интенсивности в области коричневых, желтых и красных цветов используют один из двух методов, описанных ниже.

Бесцветными считаются жидкости, если их окраска не отличается от воды (в случае растворов- от соответствующего растворителя) или выдерживают сравнение В₉, т.е. должны быть окрашены не более интенсивно, чем эталон В₉.

Метод 1.

Испытания проводят в одинаковых пробирках из бесцветного, прозрачного. Нейтрального стекла с внутренним диаметром около 12 мм, используя равные объёмы-2,0 мл испытуемой жидкости и воды, или растворителя, или эталона сравнения, описанного в частной статье. Сравнивают окраску в дневном отраженном свете, горизонтально (перпендикулярно оси пробирок) на матово-белом фоне(эталон 1-3).

Метод 2.

Испытания проводят в одинаковых пробирках из бесцветного, прозрачного. Нейтрального стекла с внутренним диаметром от 15 до 25 мм, используя равные слои высотой 40 мм испытуемой жидкости и воды, или растворителя, или эталона сравнения, описанного в частной статье. Сравнивают окраску в дневном отраженном свете, сверху вдоль вертикальной оси пробирок на матово-белом фоне (эталон 4-9).

Сравнение степени окраски жидкости с эталонами (В, ВУ,У,GY,R) ₁₋₃ обычно проводят по

методу 1 в случае использования эталонов В₄₋₉, (ВУ,У,GY,R)₄₋₇ применяют метод 2.

Эталон, используемый для определения степени окраски жидкостей по методу 2, готовят

949

из соответствующих стандартных растворов непосредственно перед использованием.

10.УЧЕТ И ПРЕДСТАВЛЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Степень окраски испытуемого раствора не должна превышать степень окраски соответствующего эталона. Цвет испытуемого образца должен быть максимально приближен к цвету соответствующего эталона.

При сравнении окраски испытуемого раствора с эталоном указывают, кроме номера эталона, букву шкалы. Например, окраска раствора не должна превышать эталон В₇.

При необходимости могут быть использованы другие эталоны, приготовленные путем смешения стандартных растворов разных цветовых шкал с точным указанием их объёмов для достижения нужной окраски, приближенной к окраске испытуемого раствора

, если это предусмотрено частной статьёй.

При отклонениях от процедуры, они должны быть зафиксированы в рабочем журнале младшего научного сотрудника и доведены до сведения руководителя группы. Руководитель группы должен принять решение, допустимо или нет данное отклонение.

Результаты анализа должны храниться в рабочем журнале младшего научного сотрудника.

Конечные результаты должны быть представлены в оформленном протоколе испытаний.

10. ПРИЛОЖЕНИЯ

Форма пересмотра СОП

Протокол обучения пользователя СОП

11. ССЫЛКИ

ГФ X1 изд. 1987, вып.1 стр.194,198

ГФ X11 стр.93-94

“Dori vositalari ekspertizasi va standartizatsiyasi Davlat Markazi”			
Лаборатория контроля качества и стандартизации лекарственных средств	стр. 950 из 97		
СОП №: СЛС /И27/01	Дата введения в действие		
Взамен СОП №: разработана впервые	Срок действия 5 лет		
Истираемость			
Составлена	Ответственный	Согласована	Утверждена
Усманова М.М.	Младший научный сотрудник	Дусматов А.Ф.	Джалилов Х.К.

1. ЦЕЛЬ

950

Если нет никаких указаний в частной статье, то определение истираемости должно

выполняться таким образом.

2. ОБЛАСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ

Данная процедура разработана для обучения персонала и применения при определении истираемости таблеток в ЛККСЛС.

3. ПЕРЕСМОТР

Документ разработан впервые

4. ТЕРМИНЫ И ОБОЗНАЧЕНИЯ

Не используются.

5. ТЕХНИКА БЕЗОПАСНОСТИ И ОХРАНА ТРУДА

Должны выполняться правила техники безопасности и охраны труда

6. ОБРАЗЦЫ

Лекарственные средства

7. ПЕРСОНАЛ (ответственность)

За правильное выполнение процедуры несет ответственность младший научный сотрудник.

Надзор за применением документа осуществляет менеджер по качеству, старший научный сотрудник или заведующий лабораторией

8. МАТЕРИАЛЫ И ОБОРУДОВАНИЕ

Аппарат истираемости ERWEKA TAR-10

Аппарат истираемости ERWEKA TAR-200

Аппарат истираемости Wankel

Весы электронные Denver Instruments BP-310

Весы электронные SARTORIUS BP-310S

9. ПРОЦЕДУРА

Общие положения.

Аппарат для исследования истираемости обеспечивает стандартизованный и воспроизводимый метод измерения тенденции таблеток или их оболочки раскалываться или истираться в порошок при механической тряске таблеток в процессе их покрытия оболочкой, перевозке и ручной переборке.

Барaban аппарата вращается со стабильной скоростью 25об/мин, которая обеспечивается синхронным двигателем питающегося от сети переменного тока с частотой 50 или 60 Гц. При вращении барабана таблетки, заложенные в барабан, падают в противоположную лопасть, разбиваются или раскалываются и потери при этом могут быть измерены.

Работа аппарата.

1. Установите барабан на вращающейся оси аппарата и заложите исследуемые таблетки.

2. Выберите режим работы, таймер или счет оборотов нажатием кнопки TIME/COUNT. Эта кнопка переводит работу аппарата из одного режима на другой и обратно.

3. Установите необходимые для испытаний число оборотов или время. Нажатием ENTER необходимо ввести в память. Установленные значения будут сохраняться до тех пор, пока вы не захотите их изменить.

Для изменения установленных значений, необходимо их набрать на цифровой клавиатуре и ввести в память нажатием кнопки ENTER. Если при

введении числа вы сделали ошибку, нажмите кнопку CLEAR и заново введите число.

4. Нажмите кнопку START. Барабан начнет вращаться. На дисплее начнется обратный отсчет количества оборотов или времени и при достижении значения "о" барабан автоматически остановится. При этом дисплей автоматический перейдет на индикацию исходной цифры, заложенной в память.

5. Остановка барабана может быть произведена в любой момент кнопкой START/STOP и при этом дисплей вернется в исходное состояние.

Осуществление метода и руководство фармакопеи США.

Американская фармакопея недавно предложила (материалы Форума Фармакопеи, март-апрель 1993г, стр. 4979-4980) руководство по проведению испытаний на истираемость. В соответствии с ней максимальное значение потерь при испытании на истираемость 1% является приемлемым для большинства таблеток.

Основное руководство представленное в статье фармакопеи заключается в следующем:

1. Скорость вращения барабана – 25 об/мин.
2. Для таблеток с массой до 650 мг каждая общая масса пробы должна быть от 6,0 до 6,5г.
3. Для таблеток с массой более 650 мг достаточно исследовать 10 таблеток в одной пробе.
4. Высыпьте таблетки в сито №10 и отсейте всю пыль с помощью сжатого воздуха или чистой щетки.
5. Точно взвесьте подготовленную пробу таблеток и заложите ее в барабан.
6. Дайте барабану сделать 100 оборотов, а затем снимите пробу с барабана.
7. Удалите всю образовавшуюся пыль, и затем взвесьте.
8. Испытания проведите один раз. Если результаты окажутся сомнительными или потеря массы окажется больше 1%, повторите испытания дважды и рассчитайте среднюю потерю из трех проб. В любом случае средняя потеря не должна превышать 1%.

Примечание: Требования фармакопеи могут изменяться, поэтому обращайтесь к действующим требованиям.

Устройство состоит из:

1. Двух барабанов диаметрами 280мм со съемными крышками, по внутреннему периметру которых расположены перегородки.
2. Электрооборудования, обеспечивающего вращение барабана со скоростью 20 об/мин.

952

Работа на устройстве осуществляется следующим образом:

1. Включают электрооборудование устройства кнопкой «ON/OFF» на задней панели прибора ; только после 10 минут приступают к проведению теста.

2. Берут тестируемые 10 таблеток, обеспылевают и взвешивают с точностью до 0,001 г;
3. Кнопками «F1», «F2», «F3» выбирают данные на дисплее. Затем кнопкой «ENTER» эти данные вводятся. Данные могут исправляться кнопкой «CL».
4. Таблетки помещают в барабан и привинчивают его вместе с крышкой к электрооборудованию;
5. Включают устройство на 5 мин, что соответствует 100 оборотам барабана;
6. По истечении установленного времени таблетки обеспыливают и определяют их массу на аналитических весах с точностью 0,001 г;

Интерпретация результатов:

Прочность таблеток на истирание в процентах (П) вычисляют по формуле:

$$П = \left(\frac{P_{нач} - P_{кон}}{P_{нач}} \right) \cdot 100$$

Где P_{нач}, P_{кон}-масса таблеток до и после испытания соответственно в граммах. Форма таблеток не должна изменяться в процессе испытания.

По требованиям

10.УЧЕТ И ПРЕДОСТАВЛЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Все результаты испытаний должны быть записаны в рабочем журнале младшего научного сотрудника. Оформляются в протоколе испытаний соответствующим образом.

11.ПРИЛОЖЕНИЯ

Форма пересмотра СОП

Протокол обучения пользователя СОП

Список распространения (рассылки) СОП

12.ССЫЛКИ

1. ГФ Х1 выпуск 2 стр.157
- 2.ГФ Х11 стр. 92

9–10-Занятие. Стандартизация лекарственных препаратов

биологическими методами (сердечные гликозиды, антибиотики, гормоны).

Некоторые лекарственные препараты стандартизируются биологическими методами.

Биологической оценке подлежат:

- 1) Листья наперстянки пурпуровой и крупноцветковой, таблетки дигитоксина, дигален-нео.
- 2) Препараты наперстянки шерстистой: раствор целанида 0,05%, раствор целанида 0,02% для инъекций, таблетки целанида, лантозид.
- 3) Трава и препараты горицвета: адонизид.
- 4) Трава, листья, цветки ландыша и препараты ландыша: раствор конваллятоксина 0,03% для инъекций, раствор коргликона⁹⁵³ 0,06% для инъекций, настойка ландыша.
- 5) Семена и препараты строфанта: раствор строфантина К 0,05% для инъекций, настойка строфанта.
- 6) Препараты травы желтушника серого: раствор эризимины 0,033% для

инъекций.

- 7) Препараты листьев олеандра: раствор нериолина 0,022%, таблетки нериолина *

Принцип метода биологической оценки

Биологическая оценка указанных выше средств основана на способности сердечных гликозидов вызывать в токсических дозах систолическую остановку сердца животных.

Активность сердечных средств оценивают по сравнению с активностью стандартных препаратов и выражают в единицах действия.

Испытания производят на лягушках, кошках или голубях. Устанавливают наименьшие дозы испытуемого образца и стандартного препарата, вызывающие систолическую остановку сердца подопытных животных. Затем рассчитывают содержание единиц действия в 1 г исследуемого средства, если испытываются лекарственные растения или сухие концентраты, в одной таблетке — при испытании таблеток, или в 1 мл, если испытываются жидкие препараты.

Стандартные препараты и понятие единицы действия

Стандартными препаратами при испытании листьев и препаратов наперстянки пурпуровой и крупноцветковой, травы, цветков, листьев и препаратов ландыш служат специально изготовленные спиртовые

¹ Лекарственные растения и препараты, содержащие сердечные гликозиды, не помещенные в Фармакопее, но выпускаемые по Техническим условиям, подвергаются биологической оценке по методам, описанным в настоящей статье.

Экстракты из названных растений, содержащие сумму гликозидов и очищенные от балластных веществ.

Стандартными препаратами при испытании других лекарственных растений и полученных из них препаратов служат индивидуальные кристаллические гликозиды: при испытании препаратов наперстянки шерстистой — целанид кристаллический-стандарт; при испытании травы и препаратов горичвета — цимарин кристаллический-стандарт; при испытании семян и препаратов строфанта — строфантин G кристаллический-стандарт; при испытании препаратов желтушника серого — эризимин кристаллический-стандарт; при испытании препаратов олеандра — нериолин кристаллический-стандарт.

Изготовление стандартов и выпуск их осуществляются специализированными научно-исследовательскими институтами.

Биологическую активность стандартных препаратов устанавливают на лягушках-самцах (*Rana temporaria*) весом 28—33 г в октябре —~~954~~ноябре (таких лягушек условно называют «стандартными» или «нормальными»), а также на кошках или голубях в определенных условиях опыта.

При испытании на лягушках разведения стандартных препаратов подбирают с таким расчетом, чтобы одна лягушачья единица действия (1 ЛЕД) соответствовала дозе стандартного препарата, вызывающей в определенных

условиях опыта систолическую остановку сердца у большинства подопытных стандартных лягушек.

Под 1 ЛЕД наперстянки и ландыша подразумевают специфическую биологическую активность 0,3 мл стандартного препарата, разведенного в 4 раза водой. Неразведенные стандартные препараты наперстянки и ландыша содержат в 1 мл 13,33 ЛЕД.

Под 1 ЛЕД цимарина и целанида подразумевают специфическую биологическую активность 0,3 мл спирто-водного раствора кристаллического гликозида

В	следующей	концентрации:
цимарина	1 : 13 333	
целанида	1 : 5 000	

Под 1 ЛЕД строфантина G, эризимины, нериолина подразумевают специфическую биологическую активность 0,4 мл спирто-водного раствора кристаллического гликозида в следующей концентрации:

строфантин G	1 : 20
эризимины	000 1 : 25
нериолина . .	000 1 : 15

При испытании сердечных средств на кошках или голубях активность выражают в кошачьих или голубиных единицах действия.

Под одной кошачьей или голубиной единицей действия (1 КЕД, 1 ГЕД) подразумевают дозу стандартного препарата или испытуемого образца из расчета на 1 кг веса животного или птицы, вызывающую остановку сердца кошки или голубя и устанавливаемую в определенных условиях опыта. Эта доза является смертельной.

Разведения стандартного препарата или испытуемого образца подбирают с таким расчетом, чтобы 1 КЕД или ГЕД содержалась примерно в 15 мл раствора.

МЕТОД БИОЛОГИЧЕСКОЙ ОЦЕНКИ СЕРДЕЧНЫХ СРЕДСТВ НА ЛЯГУШКАХ

Отбор лягушек и их содержание. Для опытов пригодны лягушки видов: *Rana temporaria* (травяная), *Rana ridibunda* (озерная) и *Rana esculenta* (прудовая) весом от 25 до 40 г, предпочтительно самцы. Если нет лягушек-самцов, могут быть использованы и самки, но при отсутствии у них икры.

В каждом отдельном случае опыт проводят либо на самцах, либо на самках.

Лягушек содержат в течение зимы в бассейне или ванне с проточной водой, в полутемном помещении при температуре от +3 до +8°.

Сохраняемые в бассейне лягушки зимой могут быть непосредственно использованы для опыта. Весной и летом лягушки должны быть свежепойманными и выдерживаться до опытов в бассейнах с проточной водой в течение 2—3 дней. Температура бассейна в теплое время года не должна превышать +15°. В день опыта лягушек выдерживают в помещении лаборатории не менее 2 часов. Помещение лаборатории, где производят биологические испытания, должно быть светлым, но защищенным от попадания прямых солнечных лучей. Опыт в лаборатории проводят при температуре от +15 до +22°.

Техника испытания и принцип расчета. Отбирают лягушек одного вида, возможно близких друг другу по весу с отклонением от среднего веса не более чем на $\pm 2,5$ г, например 25—30 г, 28—33 г, 30—35 г, 35—40 г (при испытании методом внутривенного введения можно применять лягушек весом до 60 г).

Взвешивание животных производят непосредственно перед опытом с точностью до 0,5 г. Лягушек укрепляют на досках брюшком кверху с предельно вытянутыми конечностями. Тонким пинцетом захватывают кожу на груди и вырезают в ней узкое треугольное отверстие, основанием которого служит линия, соединяющая места отхождения от туловища верхних конечностей, а вершиной — точка на середине брюшка. Общие размеры отверстия должны быть таковы, чтобы выведенное в дальнейшем наружу сердце свободно помещалось на лишенном кожи участке, не прикасаясь к наружной стороне последней. Вырезанный лоскут кожи откидывают в сторону. При этом становится отчетливо видимой грудина, просвечивающая через мышцы в виде белой пластинки, напоминающей по форме песочные часы. Приподняв пинцетом грудину в узкой части, тонкими ножницами перерезают ее поперек, выше и ниже места наложения пинцета, так что образуется узкое поперечное оконце, через которое видны дуги аорты и предсердия. Тонким (глазным) пинцетом проникают в разрез (осторожно, чтобы не поранить предсердия и крупные сосуды), слегка вытягивают сердечную сорочку и рассекают ее ножницами. Затем легким надавливанием на брюшко лягушки выводят сердце наружу. При препарировании следят за тем, чтобы через образованное отверстие не выступали наружу печень и легкие. В течение опыта обнаженные сердца лягушек каждые 15—20 минут смачивают 0,6% раствором хлорида натрия (наносят пипеткой 2—3 капли).

Препарированных лягушек разделяют на группы по 5 животных. Лягушкам, относящимся к одной группе, вводят одинаковые дозы испытуемого раствора

Испытания можно проводить, вводя растворы в лимфатические бедренные мешки (под кожу), в сердце (в полость желудочка) или в вену.

При испытаниях на лягушках вида *Rana temporaria* наиболее удобно введение под кожу. При испытаниях на лягушках видов *Rana ridibunda* и *Rana esculentia* предпочтительней пользоваться введением в вену или в полость желудочка сердца, так как лягушки двух последних видов менее чувствительны к сердечным гликозидам (за исключением гликозидов ландыша) при введении под кожу, чем лягушки вида *Rana temporaria*.

а) Метод испытания при введении под кожу. Растворы вводят шприцем с тонкой иглой в бедренные лимфатические мешки лягушек. Дозы, не превышающие 0,35 мл, вводят в одну конечность, большие дозы (но не более 0,7 мл) вводят равными частями в обе конечности.

После введения раствора наблюдают за лягушками и определяют наименьшую дозу, вызывающую систолическую остановку сердца у большинства (3 или 4) из 5 лягушек данной группы в течение 1 часа, если испытывают сырье и препараты наперстянки, ландыша и горицвета, или 2 часов, если испытывают сырье и препараты строфанта, желтушника и олеандра. Если в течение этого времени отчетливой остановки сердца не произошло, продолжают наблюдение еще 10

минут и учитывают также количество лягушек, у которых остановка сердца наступила в дополнительное время. Лягушек, у которых сердце начинает вновь сокращаться ранее чем через 15 минут после остановки, в расчет не принимают.

В протоколах опытов отмечают время введения препарата и результаты опытов для каждой лягушки в отдельности. Каждое отдельное испытание начинают с определения чувствительности данной партии лягушек к стандартному препарату. С этой целью нескольким группам лягушек, по 5 животных в каждой, вводят различные дозы стандартного препарата: одной группе — дозу, соответствующую 1 ЛЕД (0,3 мл или 0,4 мл в зависимости от того, какой применяется стандарт), другим группам — на 0,05—0,1 мл больше. Находят наименьшую дозу стандартного препарата, вызывающую систолическую остановку сердца у большинства лягушек, сопоставляют ее с дозой, соответствующей 1 ЛЕД и устанавливают таким образом степень чувствительности опытной партии лягушек по сравнению со стандартными лягушками. Затем в тех же условиях опыта группе из 5 лягушек той же партии вводят раствор испытуемого образца в дозе, соответствующей найденной наименьшей дозе стандартного препарата и наблюдают за животными в течение 1 или 2 часов (в зависимости от того, какой препарат испытывается). Если в результате наблюдений будет установлено, что введенная доза недостаточна или слишком велика, дозу увеличивают или уменьшают, причем разница между дозами должна быть не более 0,1 мл. Опыты производят до тех пор, пока не будет найдена наименьшая доза испытуемого образца, вызывающая остановку сердца у большинства (3 или 4) из 5 лягушек.

Далее рассчитывают содержание единиц действия в 1 мл, в 1 г или в 1 таблетке испытуемого образца.

Для сырья и препаратов наперстянки, ландыша и горицвета расчет производится по формуле:

$$\frac{v \cdot K}{0,3 \cdot a},$$

где *a*—наименьшая доза, установленная для раствора испытуемого образца;

v—наименьшая доза, установленная для раствора стандартного препарата;

0,3—доза (в миллилитрах), соответствующая 1 ЛЕД;

K—число, обозначающее разведение испытуемого образца.

Для сырья и препаратов строфанта, желтушника и олеандра расчет производится по формуле:

$$\frac{v \cdot K}{0,4 \cdot a}.$$

б) Метод испытания при введении в полость желудочка сердца. Испытуемые растворы вводят лягушкам непосредственно в полость желудочка сердца, проколов его в момент диастолы тонкой иглой, соединенной со шприцем емкостью 1 мл, имеющим деления от 0,01 до 0,02 мл. Введение

производят со скоростью 0,1 мл в 4—5 секунд. Иглу вынимают из полости желудочка во время систолы, чтобы избежать кровотечения в месте укола. Наблюдение за лягушками производят в течение 15 минут, если испытывают сырье и препараты наперстянки, ландыша и горицвета, или 40 минут, если испытывают сырье и препараты строфанта, желтушника и олеандра. Если в течение этого времени отчетливой остановки сердца не произошло, продолжают наблюдение еще 5 минут и о результатах судят по изменениям, наступившим в дополнительное время. При каждом отдельном испытании определение наименьших доз стандартного и испытуемого препаратов и расчет активности производят так же, как и при введении препаратов под кожу, но растворы стандартных препаратов вводят в меньших дозах: наперстянки, ландыша и цимарина примерно от 0,1 до 0,25 мл; строфантина, нериолина и эризимины — от 0,2 до 0,4 мл.

в) Метод испытания при введении в вену. У лягушек производят разрез кожи живота по срединной линии от области симфиза до нижней челюсти; на уровне нижней челюсти делают поперечный разрез. Образовавшиеся треугольные лоскуты кожи отводят в стороны и закрепляют булавками. На внутренней поверхности отведенных в сторону лоскутов кожи с каждой стороны видна большая кожная вена в виде петли, идущей у водяных лягушек (*R. ndibunda*, *R. esculenta*) по поверхности прямой мышцы живота от кожи спины книзу, а затем снова вверх, где она впадает в верхнюю полую вену, а у травяных лягушек (*R. temporaria*) от кожи спины под прямой мышцей живота сразу (не загибаясь книзу), направляясь к месту впадения в верхнюю полую вену.

Затем выводят наружу сердце, как указано на стр. 919. Препарированных лягушек делят на группы по 5 животных.

Лягушкам, относящимся к одной группе, вводят, как и при введении под кожу, одинаковые дозы испытуемых растворов. Растворы вводят в большую кожную вену тонкой иглой, соединенной со шприцем емкостью 1 мл, имеющим деления от 0,01 — 0,02 мл. Введение производят со скоростью примерно 0,1 мл в 5 секунд; водяным лягушкам иглу вводят в нисходящее колено петли вены, а травяным — в восходящее колено. Наблюдение за лягушками ведут в течение 15 минут. Если в течение этого времени отчетливой остановки сердца не произошло, наблюдение продолжают еще 5 минут и о результатах судят по изменениям, наступившим в дополнительное время.

Определение наименьших доз стандартного и испытуемого препаратов, а также расчет активности производят так же, как при введении под кожу и в полость желудочка сердца. Искомыми дозами обычно являются 0,004—0,005 мл раствора на 1 г веса лягушки.

МЕТОД БИОЛОГИЧЕСКОЙ ОЦЕНКИ СЕРДЕЧНЫХ СРЕДСТВ НА КОШКАХ

Отбор кошек и их содержание. Для опыта отбирают кошек обоего пола, здоровых, не беременных и не лактирующих, весом 2—3,5 кг, находившихся в условиях лабораторного содержания в течение 2—3 дней. За 16—20 часов до

начала опыта животных лишают пищи.

Техника испытания и принцип расчета. Опыт производят под легким эфирным или уретановым наркозом. В отпрепарированную бедренную вену животного вводят канюлю, соединенную тонкой каучуковой трубкой с градуированной бюреткой емкостью 50—100 мл, откуда поступает раствор испытуемого препарата, приготовленный на 0,9% растворе хлорида натрия. На пути между бюреткой и канюлей включают стеклянный змеевик, помещенный в баню с подогреваемой водой (+ 39°) для поддержания постоянной температуры вводимого раствора. В резиновую трубку, соединяющую стеклянный змеевик с канюлей, вставляют с помощью стеклянного тройника, термометр, показывающий температуру жидкости, притекающей к животному. Жидкость из бюретки вытекает под постоянным давлением, что достигается введением в бюретку стеклянного капилляра внешним диаметром не более 1 мм, укрепленного при помощи каучуковой пробки в верхнем отверстии бюретки (по принципу сосуда Мариотта). Длина капилляра должна быть такова, чтобы нижний его конец доходил до уровня нижнего деления бюретки. Скорость вытекания жидкости из бюретки регулируют при помощи зажима, наложенного на каучуковую трубку, или стеклянного крана таким образом, чтобы в вену животного в 1 минуту поступал 1 мл испытуемого раствора. Введение раствора производят до наступления остановки сердца. Длительность опыта должна составлять не менее 30 и не более 55 минут. Момент остановки сердца определяют по исчезновению сердечного толчка и контролируют последующим вскрытием грудной клетки. Одновременно проверяют, нет ли воспаления легких (при наличии патологических изменений опыт в расчет не принимают).

Оценку активности испытуемых препаратов можно производить 2 способами: 1) по сравнению со стандартным препаратом; 2) в кошачьих единицах действия КЕД). Оценка активности испытуемого препарата по сравнению со стандартным препаратом. В опыт берут не менее 12 кошек: по 6 кошек для испытуемого и стандартного препаратов. Данные, полученные при биологическом испытании стандартного препарата, могут быть использованы для расчетов в последующих опытах в течение 15 дней без повторного испытания

Из полученных в опыте данных вычисляют величину смертельной дозы препарата для каждого животного в миллилитрах на 1 кг веса. Находят величину средней смертельной дозы для стандартного (g/c) и испытуемого (y_s) препаратов, а также стандартную ошибку по формулам (2,1) и (2,5) статьи «Статистический анализ результатов биологических испытаний» (стр. 965).

Результаты опытов удовлетворяют требованиям метода, если отношение стандартной ошибки к среднему значению не превышает 5,7%. В противном случае необходимо увеличить число опытов.

Испытуемый препарат считают удовлетворяющим требованиям, если отношение средних смертельных доз испытуемого и стандартного препаратов составляет 90—110%, а их разность не превышает величины

$s_d \cdot t$.

Стандартную ошибку разности S_d вычисляют по формуле (4,2) стр. 968.

Нормированное отклонение t находят по табл. II из той же статьи «Статистический анализ результатов биологических испытаний» при уровне значимости 5%, что соответствует уровню достоверности 95%. Значение величины t зависит от так называемого числа степеней свободы (f), которое равно общему числу опытов, использованных для вычисления $\{ \sigma / \sigma_0 \text{ и } \sigma / \sigma_{ис}$, уменьшенному на 2.)

Пример расчета

№ п/п	Стандартный препарат			Испытуемый препарат		
	число мл/кг (\bar{y}_c)	отклон ение от средне	квадрат отклоне ний	число мл/кг ($\bar{y}_и$)	отклон ение от средне	квадрат отклоне ний
1	15,0	2,0	4,0	16,0	2,5	6,25
2	16,3	0,7	0,49	17,1	1,4	1,96
3	18,2	1,2	1,44	20,0	1,5	2,25
4	17,8	0,8	0,54	19,5	1,0	1,0
5	17,0	0	0	20,0	1,5	2,25
6	17,7	0,7	0,49	18,4	0,1	0,01

$$\begin{aligned} \bar{y}_c &= 17,0 \text{ мл/кг}; & \sum (y_c - \bar{y}_c)^2 &= 7,06; \\ \bar{y}_и &= 18,5 \text{ мл/кг}; & \sum (y_и - \bar{y}_и)^2 &= 13,72; \\ S\bar{y}_c &= \pm \sqrt{\frac{7,06}{6(6-1)}} = \pm \sqrt{0,235} = \pm 0,48 \text{ мл/кг} \\ S\bar{y}_и &= \pm \sqrt{\frac{13,72}{6(6-1)}} = \pm \sqrt{0,457} = \pm 0,68 \text{ мл/кг} \end{aligned}$$

Далее находят отношение стандартной ошибки к среднему значению для стандартного и испытуемого препаратов соответственно.

$$\begin{aligned} \frac{S\bar{y}_c \cdot 100}{\bar{y}_c} &= \frac{\pm 0,48 \cdot 100}{17,0} = \pm 2,8\% \\ \frac{S\bar{y}_и \cdot 100}{\bar{y}_и} &= \frac{\pm 0,68 \cdot 100}{18,5} = \pm 3,68\% \end{aligned}$$

Из расчетных данных видно, что эти величины меньше 5,7%.

Следовательно, число проведенных опытов является достаточным и можно вести расчет дальше.

Активность испытуемого препарата по отношению к стандартному препарату:

$$\frac{17,0 \cdot 100}{18,5} = 91\%$$

Различие средних: $18,5 - 17,0 = 1,5$ мл/кг.

Стандартную ошибку разности находят по формуле (4,2) стр. 968.

$$s_d = S\bar{y}_c - \bar{y}_n = \pm \sqrt{\frac{7,06 + 13,72}{12 - 2} \cdot \frac{12}{36}} = \pm 0,8 \text{ мл/кг.}$$

Величина t при $12 - 2 = 10$

равна 2,23 (см. таблицу значений /, стр. %6).

Отсюда $Sd \cdot t = \pm 2,23 \cdot 0,8 = \pm 1,78$ мл/кг.

Поскольку разность средних (1,5 мл/кг) меньше величины $Sd \cdot t < \{1,78 \text{ мл/кг}\}$, а активность испытуемого препарата отличается от активности стандартного препарата на 9%, испытуемый препарат следует считать удовлетворяющим по своей активности требованиям.

Определение активности испытуемого препарата в КЕД. Для выражения активности испытуемого препарата в кошачьих единицах действия (КЕД) расчет производят для каждого животного по формуле:

где K — разведение испытуемого препарата; m — вес животного в килограммах; a — доза разведенного препарата в миллилитрах.

$$A = \frac{K \cdot m}{a}$$

Из данных, полученных в опытах, выводят среднее число КЕД и вычисляют (в КЕД и процентах) отклонения результатов отдельных опытов от среднего числа КЕД. Результаты опытов удовлетворяют требованиям метода, если найденное среднее отклонение от среднего числа КЕД будет меньше максимально допустимого отклонения для данного числа опытов, указанного в приведенной ниже таблице.

11-12-13-Занятие. Валидация аналитических методик при идентификации, изучения чистоты и количественного анализа ЛС.

Валидация – это способ оценки пригодности и достоверности метода, применяемого при разработке методик анализа ЛС,

Валидация методики – установленный процесс проверки характеристик аналитического метода на соответствие своего предназначения, проводимый в лечебных условиях.

Валидация аналитической методики – это экспериментальное доказательство того, что методика пригодна для решения предполагаемых задач.

Валидация рассматривается в следующих испытаниях:

1. Испытания на идентификацию;
2. Количественное испытание для определения примесей;
3. Испытание на предельное содержание для контроля примесей
4. Испытание для количественного определения действующего вещества в образцах активной субстанции или готового ЛП или других компонентов.

Цель лабораторного задания. Научить студентов экспериментально доказывать, что данная методика пригодна для достижения тех целей для которых она предназначена.

Задачи для достижения цели:

1. Изучение валидационных характеристик и требования
2. Изучение терминов и их определение
3. Проведение валидации аналитических методик
4. Планирование эксперимента с учетом целесообразности соответствующих валидационных характеристик

- специфичность – идентификация, количественное определение, испытание на примеси
- линейность -
- диапазон хранения
- правильность – количественное определение, примеси (количественное содержание), представление данных
- прецизионность – сходимость, внутрिलाбораторная прецизионность, представление данных
- предел обнаружения – визуальная оценка, использование калибровочной прямой и стандартного отклонения аналитического сигнала. Представление данных
- предел количественного определения – визуальная оценка, испытания калибровочной прямой и стандартизация отклонения аналитического сигнала, представление данных
- робастность – условия проведения анализа для надежности

План проведения занятий (12 часов)

1. Собеседование по пунктам, обозначенным в задачах лабораторного занятия – 80 минут

2. Решение задач теоретического характера для последующего лабораторного анализа с применением валидационных характеристик – 80 минут
 3. Определение валидационных характеристик ЛП:
 - А) статистическое обработка результатов эксперимента -100
 - Б) определение линейной зависимости - 80 минут
 - В) расчеты коэффициента корреляции - 80 минут
 4. Оформление результатов расчетов и выполненного эксперимента по каждому пункту по 20 минут
- Сдача результатов преподавателю – 60 минут

При валидации методов, использующих при производстве и контроле МИБП для определения химических и физико-химических показателей оценивают в зависимости от назначения метода следующие характеристики:

- специфичность;
- линейность;
- диапазон определяемых величин;
- предел обнаружения или предел количественного определения
- чувствительность

Кроме того, должна быть проведена оценка устойчивости метода, которая включает изучение продолжительности и условий хранения рабочих растворов реактивов и стандартных образцов, а также изучение влияния параметров окружающей среды на результаты анализа.

Специфичность – это способность метода определять исключительно анализируемое вещество.

Специфичный метод даёт возможность определять анализируемое вещество в присутствии других веществ и/или примесей других веществ.

При оценке специфичности устанавливают факторы, мешающие или влияющие на определение. При наличии таких факторов они должны быть указаны в НД на метод.

Для оценки специфичности может быть использован метод добавок и стандартные образцы. При использовании метода добавок процент выявления не должен превышать $\pm 10\%$ от добавленного количества анализируемого вещества.

Линейность.

Линейность метода определяют, проводя анализ проб с различной концентрацией (при разработке метода не менее 5 концентраций, при ревалидации – достаточно трёх концентраций) анализируемого вещества или образцов плацебо с внесенным веществом в диапазоне, предусмотренном методом контроля. По результатам анализа строят график вручную или с помощью машинной обработки, для построения графика отмечают на оси ОХ – ожидаемое количество анализируемого соединения; на оси ОУ – величину аналитического сигнала.

Стандартное отклонение и доверительный интервал точки пересечения графика с осью ОУ (интерсепт, коэффициент сдвига) и наклона линии регрессии могут быть вычислены, например, методом наименьших квадратов или с помощью машинной обработки с пакетом статистических программ для регрессионного анализа.

Вывод о линейности может быть сделан в следующих случаях:

При визуальной оценке:

- измеренные значения должны лежать на линии регрессии или быть равномерно распределены по обе стороны от нее (отклонение не должно превышать 10%);

При машинной обработке:

-если коэффициент корреляции превышает 0,9;

-если начало координат находится внутри доверительного интервала точки пересечения графика с осью ОУ (если график должен проходить через 0, например, при оценке примесей).

Если метод является линейным лишь в определенном диапазоне, должно быть указана область линейности.

Должны быть регламентированы требования к построению калибровочного графика. При последующей валидации должен быть установлен доверительный интервал для линии регрессии.

Чувствительность.

Чувствительность – это способность метода регистрировать минимальные изменения концентрации. Мерой чувствительности является наклон линии регрессии при определении линейности.

Диапазон определяемых величин

Диапазон определяемых величин – это интервал между верхним и нижним значениями концентрации анализируемого вещества (включая эти значения), для которого продемонстрирована пригодность данной методики с точки зрения линейности, повторяемости, воспроизводимости и правильности в одной лаборатории.

Предел обнаружения.

Предел обнаружения характеризует минимальное количество вещества, которое может выявлять метод. Данная характеристика необходима для методов, предназначенных для испытания на чистоту или выявления остаточных количеств веществ, которые были использованы при получении препарата.

Предел обнаружения может быть установлен с использованием визуальной или инструментальной оценки. При использовании инструментальной оценки предел обнаружения устанавливается расчетным путем – по соотношению аналитического сигнала анализируемой пробы и контрольного раствора (это соотношение должно быть не менее 3:1)

Предел количественного определения

Предел количественного определения характеризует минимальное количество вещества, которое может быть количественно определено. Данная характеристика необходима для методов определения примесей, например примесей в субстанции или лекарственных формах.

Установление предела количественного определение может проводится расчетным путем на основании величины стандартного отклонения и угла наклона графика при определении линейности.

Оценка критерии воспроизводимости количественного определения действующих веществ в препарате «Глигисцин»

Валидация аналитических методик осуществлялась по 4 основным критериям. Первый критерий – воспроизводимость. Воспроизводимость характеризует меру совпадение результатов измерений, полученных одним и тем же методом, на идентичных образцах, но при разных условиях проведения. Для этого проводили десятикратный анализ количественного определения препарата «Глигисцин» в его составных компонентах: цинк, глицирризиновая кислота и гистидин.

А. Определение критерия воспроизводительности цинка в препарате «Глигисцин». Количественное определение проводили нижеуказанным методом.

Около 0,5 г (точная навеска) препарата помещают в коническую колбу вместимостью 250 мл, добавляют 100 мл воды, 10 мл аммиачного буферного раствора и 0,1 г индикаторной смеси эриохром черного. Титруют 0,05 моль/л раствором Трилона Б от темно-вишневого до зеленого окрашивание.

Содержание цинка в препарате в процентах (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{V * M * 65,38 * 100}{a * 1000}$$

где V – объем раствора, пошедшего на титрование навески, в мл;

M – молярность титрованного раствора трилона Б;

65,38 – атомная масса цинка;

A – навеска испытуемого образца, в граммах

Содержание цинка в препаратах должно быть 4,45% до 5,45%

Расчеты:

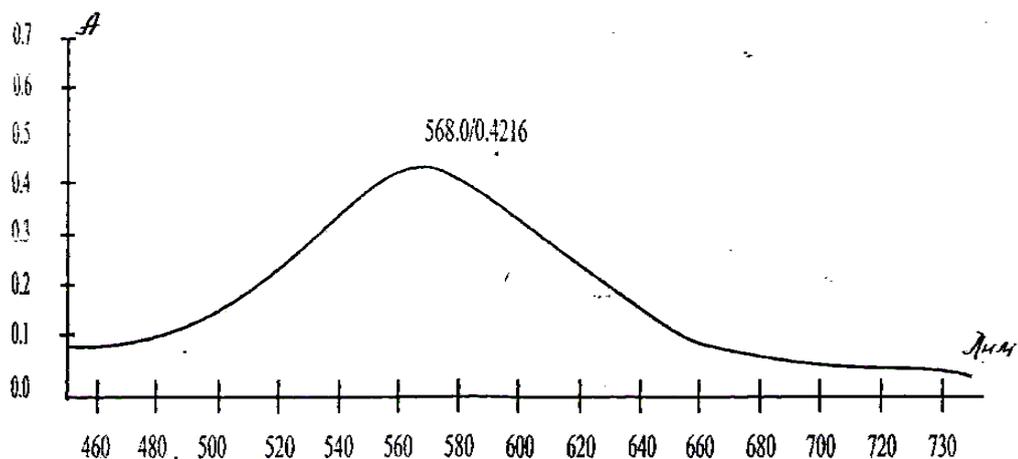
a	V	X
0,2010	3,00	4,92
0,2024	3,02	4,92
0,2016	3,02	4,94
0,2030	3,00	4,89
0,2020	3,03	4,94
0,2014	3,00	4,91
0,2008	3,02	4,91
0,2011	3,01	4,93
0,2015	3,01	4,92
0,2005	2,98	4,90

Селективность методов количественного определения действующих веществ в препарате «Глигисцин»

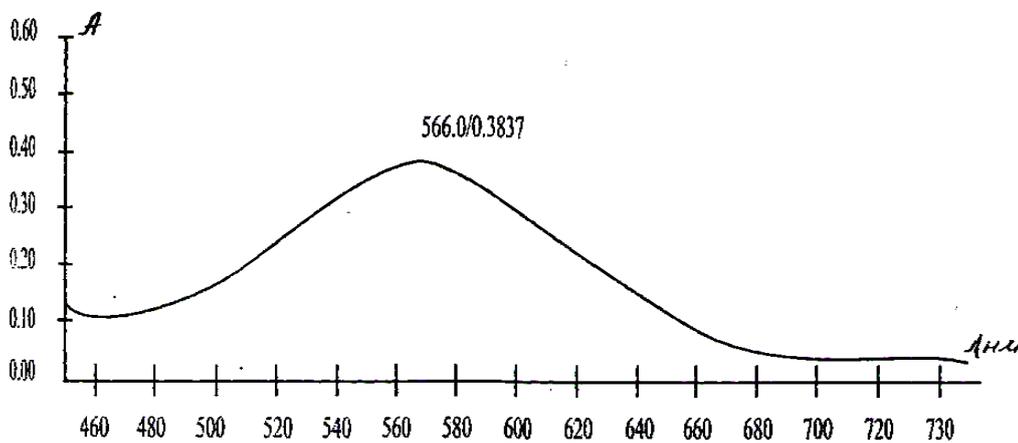
Вторым и наиболее важным критерием валидации является селективность. Специфичность аналитического метода определения его способностью достоверно определять лекарственное вещество в присутствии примерных соединений, продуктов деградации и вспомогательных веществ. Специфичность оценивается при валидации методов, применяемых для идентификации лекарственных веществ, определение примесей (родственных соединений, тяжелые металлы,

летучие органические примеси), установление количественного содержания вещества в образце к лекарственной форме.

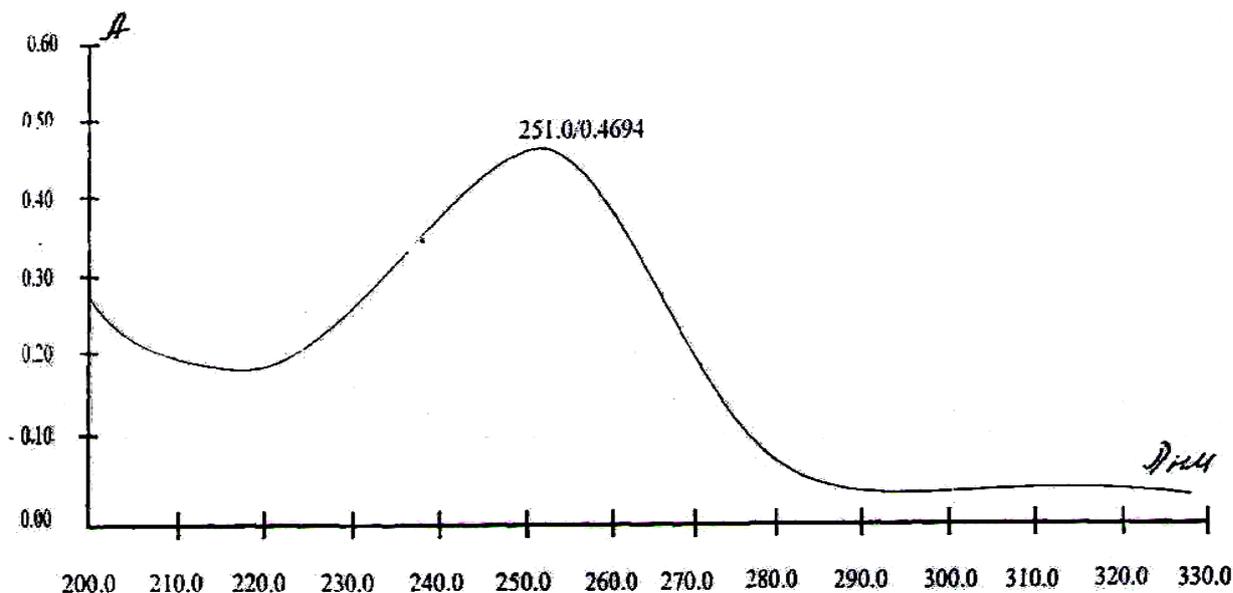
Специфичность (селективность) была оценена по УФ – спектру стандартных и испытуемых растворов глицирризиновой кислоты, которые имеют максимум при длине волны 251 ± 2 нм и по спектру стандартных и испытуемых растворов гистидина в видимой области спектра, который имеет максимум поглощения при длине волны 568 ± 2 нм. Селективность предлагаемых методов анализа демонстрируется на них приведенных спектрах:



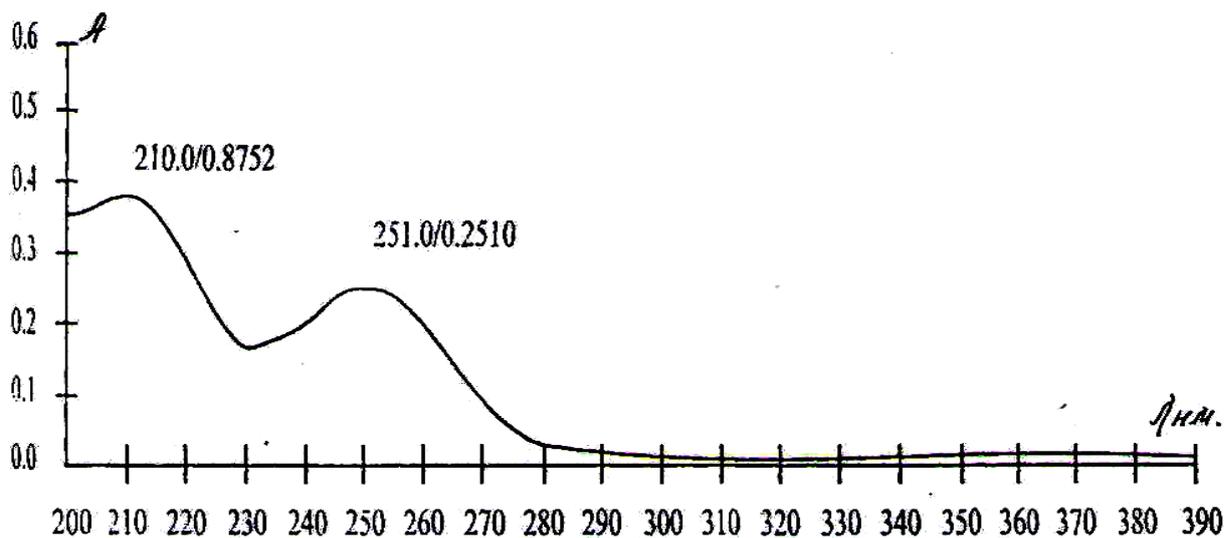
Спектр РСО гистидина в видимой области поглощения в 50% этанолом спирте



Спектр поглощения препарата "Глицирзин" в видимой области в 50% этанолом спирте



УФ-спектр 50%-тилового раствора глицирризиновой кислоты



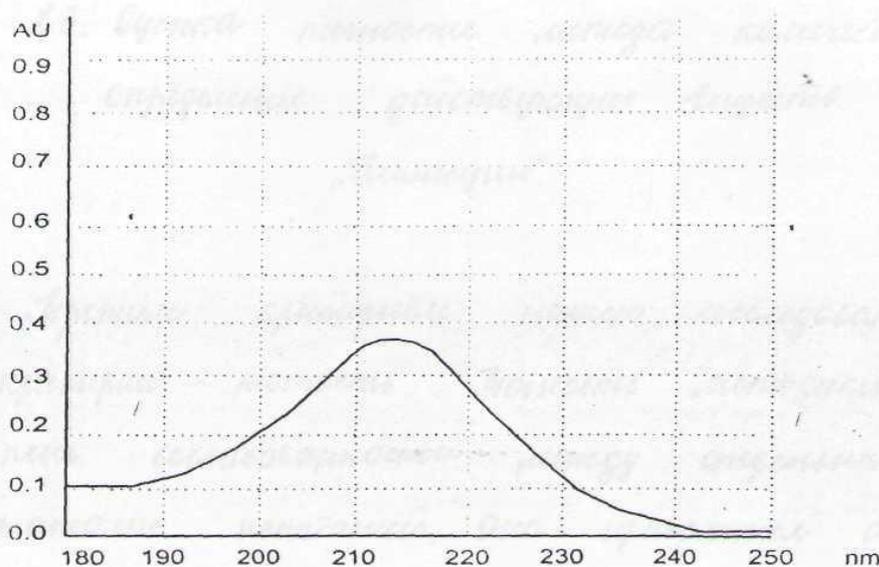
УФ-спектр раствора препарата «Глигисин»

Для определения селективности необходимо было приготовить растворы «плацебо» (холостые растворы).

1. Приготовление раствора «плацебо» для составного компонента препарата «Глигисин» - микроэлемента цинка. Для этого нами была приготовлена модельная смесь субстанции глицирризиновой кислоты и гистидина в процентном соотношении в соответствии с составом препарата. При этом установлено, что комплексометрическое

титрование характерно только для микроэлемента цинка, так как при титровании смеси раствором 0,05 моль/л трилона Б переход окраски от темно-вишневого до зеленого не наблюдается.

2. Раствор «плацебо» приготовленный для определения селективности глицирризиновой кислоты измеряли на спектрофотометре в УФ – области. При этом наблюдали поглощения характерное для гистидина ($\lambda=211$ нм). Результат эксперимента наглядно представлен на спектре №2.



УФ-спектр раствора «плацебо» для определения селективности глицирризиновой кислоты.

3. Приготовление раствора «плацебо» для составного компонента препарата «Глигисцин» - гистидина.

К смеси цинка и глицирризиновой кислоты при нагревании в течении 8 минут добавляли свежеприготовленный раствор нингидрина, при этом изменения окраски раствора в сине-фиолетовый цвет не наблюдается.

Данный опыт свидетельствует о том, что в препарате «глигисцин» в реакцию с нингидрином вступает только гистидин, а не его другие составные компоненты.

Оценка линейности диапазона количественного определения действующих веществ препарата «Глигисцин»

Следующим параметром исследования является критерий линейности. Линейность устанавливается на основании результатов испытаний, которые пропорциональны концентрации анализируемого вещества в образце в пределах аналитической методики. Линейность результатов может быть представлена

графики в виде зависимости аналитических сигналов от концентрации вещества (не менее 5)

Линейность оценивалась нами по ответу аналитической аппаратуры.

Были приготовлены модельные растворы различных концентраций, соответствующих диапазону от 50% до 150% от объявленного содержания. Глицирризиновой кислоты и гистидина. Данные растворы анализировали на спектрофотометре согласно вышеуказанной методике.

Для проведения анализа была взята аликвотная часть исходного раствора и разбавлена до объема 25 мл. Концентрации растворов и расчеты приведены ниже для исходного раствора

0,02г – 25 мл

X-100

X=0,08%

Исходя из полученного результата все следующие концентрации рассчитывались таким же образом.

- A) 0,5 мл -25 мл=0,0016%=50%-16,0 мкг/мл
- 1) 0,6 мл-25 мл = 0,00192%=60%-19,2 мкг/мл
- 2) 0,7 мл-25 мл=0,00224%=70%-22,4 мкг/мл
- 3) 0,8 мл – 25 мл = 0,00256% = 80% -25,6 мкг/мл
- 4) 0,9 мл – 25 мл = 0,0088%=90% -28,8 мкг/мл
- 5) 1 мл – 25 мл -0,0032%=100%-32,0 мкг/мл
- 6) 1,1 мл-25 мл = 0,00352%=110%-35,2 мкг/мл
- 7) 1,2 мл -25 мл=0,00384%=120%-38,4 мкг/мл
- 8) 1,3 мл – 25 мл =0,00416%=130%-41,6 мкг/мл
- 9) 1,4 мл – 25 мл = 0,00448%=140%-44,8 мкг/мл
- 10) 1,5 мл = 0,00480%=150%-48,0 мкг/мл

Линейность количественного определения глицирризиновой кислоты спектрофотометрическим методом

№	Концентрация, мкг/мл	Оптическая плотность при 251±2 нм	Содержание глицирризиновой кислоты	% от объявленного раствора
1.	16,0	0,1350	31,08	50
2.	19,2	0,1648	37,32	60
3.	22,4	0,1916	43,53	70
4.	25,6	0,2212	49,75	80
5.	28,8	0,2512	55,96	90
6.	32,0	0,2781	62,26	100
7.	35,2	0,2979	68,41	110
8.	38,4	0,3277	74,62	120
9.	41,6	0,3544	80,84	130
10.	44,8	0,3851	87,07	140
11.	48,0	0,4152	93,29	150

График зависимости оптической плотности раствора глицирризиновой кислоты от диапазона концентраций 16-48 мкг/мл

Б) расчеты на линейность гистидина проводились аналогично глицирризиновой кислоты только в диапазона концентраций от 100 до 300

А) 2,5 мл – 25 мл \ 0,010% - 50% - 0,10 мг/мл = 100 мкг/мл

1) 3,0 мл - 25 мл = 0,012% = 60% - 0,12 мг/мл = 120 мкг-мл

2) 3,5 мл – 25 мл = 0,014% = 70% - 0,14 мг/мл = 120 мкг/мл

3) 4,0 мл – 25 мл = 0,016% = 80% - 0,16 г/мл = 140 мкг/мл

4) 4,5 мл-25 мл = 0,018% = 90% - 0,18 мг/мл = 180 мкг/мл

5) 5,0 мл -25 мл = 0,020% = 100% - 0,20 мкг/мл = 200 мкг/мл

6) 5,5 мл – 25 мл = 0,022% = 110% - 0,22 мг/мл = 220 мкг/мл

7) 6,0 мл – 25 мл = 0,024% = 120% - 0,24 мкг/мл = 240 мкг/мл

8) 6,5 мл – 25 мл = 0,026% - 130% - 0,26 мг/мл = 260 мкг/мл

9) 7,0 мл – 25 мл = 0,028% = 140% 0,28 мг/мл = 280 мкг/мл

10) 7,5 мл – 25 мл = 0,03% = 150% 0,30 мг/мл – 300 мкг/мл

Линейность количественного определения гистидина фотометрическим методом

№	Концентрация, мкг/мл	Оптическая плотность при 568±2 нм	Содержание гистидина%	% от объявленного раствора
1.	100	0,1904	11,64	50
2.	120	0,2283	13,89	60
3.	140	0,2665	16,32	70
4.	160	0,3056	18,61	80
5.	180	0,3411	20,93	90
6.	200	0,3809	23,38	100
7.	220	0,4190	25,64	110
8.	240	0,4571	28,01	120
9.	260	0,4954	30,26	130
10.	280	0,5333	32,67	140
11.	300	0,5716	34,98	150

График зависимости оптической плотности раствора гистидина от диапазона концентраций 100-300 мкг/мл

Результаты изучения линейного диапазона количественного анализа глицирризиновой кислоты и гистидина подтвердили линейность разработанных методов анализа в выбранных диапазонах концентраций.

14-15-16 Занятие. Исследование на соответствии качества ЛС. Порядок сертификации в Узбекистане.

Цель занятия: Научить студентов создавать уверенность у потребителей и изготовителей в том, что ЛС безопасны для потребления.

Тема рассчитана на 12 часов лабораторных занятий.

План проведения занятий:

1. Понятие о сертификации, её виды, цели, принципы и задачи - 80 минут
2. Порядок проведения сертификации – 80 минут
3. Порядок оформления и выдача сертификата – 80 минут
4. Признание зарубежных сертификатов соответствие – 80 минут

В процессе собеседования по первому пункту необходимо обсудить:

- термин «сертификация» - «сделано верно»
- основные цели сертификации:
 - ✚ Содействие потребителям в компетентном выборе ЛС
 - ✚ Подтверждение показателей качества продукции
- Основные принципы сертификации
 - ✚ Добровольность
 - ✚ Объективность оценок
 - ✚ Воспроизводимость результатов оценок
 - ✚ Конфиденциальность
 - ✚ Информативность
 - ✚ Достоверность доказательств со стороны заявителя и др.

Вопросы, обсуждаемы по пункту 2 – порядок проведения сертификации:

- проведение сертификации в 2 этапа по схеме:

- ✚ Оформление гигиенического сертификата
- ✚ Выдача сертификата соответствия

3-пункт – порядок оформления и выдача сертификата соответствия

- перечень документов для оформления сертификата
- о взимание платы за услуги
- заявление в орган по сертификации
- отбор и идентификация образцов ЛС
- сроки исполнения

4 – пункт. Признание зарубежных сертификатов соответствия.

- признание в случае заключения соглашения о признании
- аналогичность продукта

Каждый из пунктов выполняется как на примере отдельных наименований ЛП, так и на общих требованиях о порядке проведения сертификации и получения сертификата с последующим заполнением бланков, приведенных в приложении – 80 минут

В конце занятий обсуждение полученных результатов и подведение итогов всего курса по стандартизации и сертификации – 80 минут

Вопросы для самоподготовки

1. Дайте определение понятию «оценка качества»?
2. Что такое «подтверждение соответствия»?
3. Дайте определение понятию сертификация
4. Что такое декларирование соответствия?
5. Назовите пункты правил сертификации
6. Что такое воспроизведенные ЛС?
7. Назовите требования к дженерикам ЛП.
8. Факторы, ведущие к появлению биоэквивалентности.
9. Назовите отличия полиморфных соединений?
10. Приведите формулировку ВОЗ биоэквивалентности двум фармацевтическим продуктам.
11. Перечислите регистрационные требования к дженерикам в странах ЕС
-для субстанций
-для ЛФ
12. Назовите принцип стандартизации
13. Назовите статусы стандартов
14. Использование стандартов ISO в Узбекистане
15. Что такое «петля качества» и этапы жизненного цикла ЛС
16. Система GXP и её составные
17. Методы упорядочения объектов стандартизации (систематизация, селекция, симплефикация, типизация, оптимизация). Дайте определение каждому методу.
18. Назовите аналитические методы, для которых проводится валидация
19. Назовите валидационные характеристики
20. Что такое метрология?
21. Что такое измерение?
22. Что такое измерение в Международном стандарте ISO 9001:2000?
23. Назовите средства измерений?
24. Что такое стандарты состава вещества и СО свойств веществ?
25. Использование СО в анализе ЛС
26. Группы СО в зависимости от цели применения
27. Что такое ГСО? Область применения
28. Что такое РСО? Область применения
29. Что такое СОВС? Область применения
30. Чем определяется качества СО?
31. Период форматирования НД с перечнем показателей качества и использованными методами.
32. Возможные объекты, цели и функции стандартизации в сфере обращения ЛС
33. Стандарты качества ЛС, направления использования
34. Структура ФС на ЛС; достоинства и проблемы.
35. Методы стандартизации
36. Содержание метрологического контроля
37. Валидация аналитических методик

38. Система GXP и сертификация на соответствие стандартам ИСО серии 9000
39. Объясните, чем обусловлено явление полиморфизма у лекарственных субстанций.
40. Предложите физико-химические методы, с помощью которых можно отличить полиморфную форму субстанции прогестерона.
41. Укажите физические константы, позволяющие отличить фенобарбитал от полиморфной формы.
42. Объясните, каким образом можно отличить атропина сульфат от гиосциамин
43. Сделайте заключение о качестве камфоры по показателю «удельное вращение», если угол вращение 10% раствора камфоры $4,1^\circ$. Длина кюветы 100 мм, удельное вращение камфоры по НД от -41 до 44° .
44. Объясните, чем обусловлено появление желтой окраски инъекционного раствора новокаина?
45. Объясните, наличие какого химического свойства аскорбиновой кислоты обуславливает появление желтой окраски при производстве лекарственной формы. Напишите уравнение реакции
46. Объясните, чем обусловлено появление вкраплений красного цвета при производстве мази салициловой кислоты. Напишите уравнение реакции.
47. Классификации сердечных гликозидов. Укажите, на чем они основаны, и приведите примеры формул к каждой группе.
48. Характеристика сердечных гликозидов группы наперстянки.
49. Характеристика сердечных гликозидов группы строфанта.
50. Характеристика Целанида кристаллический-стандарт
51. Зависимость между химическим составом и биологическими свойствами сердечных гликозидов.
52. Укажите семейства, богатые сердечными гликозидами.
53. Условия сушки растительного сырья, содержащего сердечные гликозиды. Физико-химические свойства сердечных гликозидов.
54. Напишите реакцию на сахарную часть молекулы сердечного гликозида.
55. При каких результатах опытов удовлетворяют требованиям метода вычисления КЕД
56. Реакции на лактонное ненасыщенное кольцо.
57. Методы количественного определения сердечных гликозидов.
58. Биологические методы определения сердечных гликозидов.
59. Определение 1 ЛЕД и методы исчисления при введении препарата под кожу лягушки.
60. Основные этапы выделения сердечных гликозидов из растительного сырья.
61. Техника испытания и принцип расчета оценки сердечных средств на голубях
62. Перечислите лекарственные растения содержащие сердечные гликозиды, которые подлежат биологической оценке

63. Порядок проведения опытов над лягушками для оценки биологической оценки
сердечных средств
64. Как проводят испытание раствора конваллятоксина 0,03% для инъекций,
настойки
ландыша и раствора коргликона для инъекций на лягушках

ТЕСТЫ:

1. Назовите объекты стандартизации
А. продукция
Б. услуги
В. Продукция и услуги
Г. Продукция, услуги и процессы
2. Выделите значимые принципы стандартизации:
А. добровольное использование стандартов
Б. использование международных стандартов
В. Недопустимость препятствий для выполнения целей стандартизации
Г. Все ответы правильные
3. Укажите процедуры стандартизации:
А. выбор объекта стандартизации, описание объекта стандартизации
Б. выбор объекта стандартизации, описание объекта оптимизация модели с точки зрения унификации объекта стандартизации, стандартизация модели
В. Стандартизация модели, выбор объекта стандартизации
Г. Унификация объекта стандартизации, стандартизация модели
4. Укажите статусы стандартов
А. международный
Б. национальный
В. Государственный
Г. Стандарт предприятия
Д. все ответы верны
5. Назовите комитет Совета ISO по защите интересов потребителей:
А. КАСКО (CASCO)
Б. КОПОЛКО (COPOLCO)
В. ДЕВКО (DEVCO)
Г. СТАКО (STACO)
6. Назовите комитет Совета ISO по СО
А. СТАКО (STACO)
Б. КАСКО (CASCO)
В.РЕМКО (REMCO)
Г. ДЕВКО (DEVCO)

7. Назовите организационную структуру Международной организации по стандартизации

- А. Генеральная Ассамблея, Комитет политики и развития, Техническое руководящее бюро
- Б. Техническое руководящее бюро, комитеты развития
- В. Генеральная Ассамблея, Центральный секретариат
- Г. Генеральная Ассамблея, Совет, Центральный секретариат

8. На скольких принципах базируется современная версия стандарта ИСО 9000

- А. 8
- Б. 10
- В. 6
- Г. 12

9. Назовите условия для сертификации систем качества

- А. документальное оформление в соответствии с установленными правилами и реально действующая система менеджмента качества
- Б. наличие НД, на соответствие которому должна проверяться система качества
- В. Наличие аккредитованных органов по сертификации
- Г. Наличие сертифицированных экспертов (аудиторов) по сертификации систем качества
- Д. все ответы верны

10. Назовите систему GXP

- А. GLP, GCP, GDP, GSP, GPrP
- Б. GLP, GMP, GPP, GDP, GCP, GSP
- В. GDP, GMP, GLP, GCP, GSP, GDP, GPrP
- Г. GLP, GCP, GMP, GDP, GPP, GPrP, GSP

11. Назовите категории стандартов качества

- А. Гос. стандарт качества (ГСКЛС)
- Б. Фармакопейная статья, предприятия (ФСП)
- В. ГСКЛС, ФСП
- Г. ФС на конкретное ЛС и фарм. статья предприятия на конкретное ЛС

12. Укажите из чего складывается обозначение ОФС и ФС

- А. категории стандарта
- Б. регистрационного номера
- В. Индекса Минздрава РУз
- Г. Все ответы верны

13. Укажите системный подход к созданию ГСО лекарственного вещества

- А. обоснование целого назначения

- Б. Расширение области применения в фармакопейном анализе
- В. Регламентирующие положения на разработке, производству и распределению
- Г. Все ответы верны

14. Назовите аналитические методики, где используется СО

- А. ИК – спектроскопия
- Б. УФ – спектрофотометрия
- В. – хроматографические методы
- Г. Все перечисленные методики

15. Укажите трактовку понятия качества ЛС

- А. соответствие ЛС ГСКЛС
- Б. Степень безопасности ЛС
- В. Биодоступность ЛС
- Г. Количественная оценка ЛС

16. Дайте определение квалиметрии:

- А. наука о способах измерения и количественной оценке количества продукции и услуг
- Б. наука только о способах измерения
- В. Наука об оценке качества продукции
- Г. Наука о количественной оценке качества продукции

17. В каком году принята копенгагенская декларация Европейским форумом фармакопейных ассоциаций

- А. 1992
- Б. 1994
- В. 1998
- Г. 2000

18. Назовите страны члены учредители ИСН

- А. Евросоюз
- Б. Япония, США
- В. Евросоюз, США
- Г. Евросоюз, Япония, США

19. Назовите этапы развития учения о качестве ЛС

- А. контроль качества, менеджмент качества
- Б. контроль качества, обеспечение качества
- В. Обеспечение качества, менеджмент качества
- Г. контроль качества, обеспечение качества, менеджмент качества

20. К какому этапу развития учения о качестве относится карта В.Шухарта

- А. к 1-му этапу – контроль качества
- Б. ко 2-му этапу – обеспечение качества

- В. К 3-му этапу – менеджмент качества
- Г. Ко всем этапам

21. Что такое YERMA

- А. Международная федерация ассоциаций производителей фарм. продукции
- Б. Ассоциация японских фарм. производителей
- В. Фармацевтические исследовательские и производственные организации Америки
- Г. Европейская федерация ассоциаций фарм. Промышленности

22. Назовите аксиому программы повышения качества труда Э.Деминга

- А. любая деятельность может рассматриваться как технологический прогресс и потому может быть улучшена
- Б. производство должно рассматриваться как система находящаяся в стабильном и нестабильном состоянии
- В. Высшее руководство предприятия должно во всех случаях принимать на себя ответственность эта деятельность предприятия
- Г. Все выше перечисленные

23. Сколько «спертельных болезней» по Э.Демингу мешают успешной деятельности компаний%

- А. 5
- Б. 6
- В. 7
- Г. 8

24. Для каких целей применяют тест «растворение»

- А. для выбора оптимального состава ЛФ, оценки стабильности
- Б. для оценки биофармацевтических свойств ЛС
- В. Для сравнения профилей растворения ЛС – дженериков
- Г. Для всех указанных целей

25. Укажите разновидности фальсифицированных ЛС

- А. «пустышки»
- Б. ЛС содержащие действующие вещества, не удержанные на этикетке
- В. Все указанные разновидности
- Г. Содержащие действующие вещества, указанные на этикетке, но изготовленные не тем производителем, который указан на этикетке

26. Дженерик это:

- А. ЛС, поступившее в обращение после истечения срока действия исключительных патентных прав на оригинальные ЛС
- Б. ЛС, поступившие в обращение с зарегистрированными собственными названиями
- В. ЛС ведущие к сокращению расходов на лекарственное обеспечение

Г. ЛС, рекомендуемые ВОЗ странам с дефицитом бюджета здравоохранения

27. Требования к эквивалентности ЛС дженериков и оригинальных ЛП

А. фарм. Эквивалентность

Б. терапевтическая эквивалентность

В. Фармакологическая эквивалентность

Г. Все перечисленные эквивалентности

28. Два ЛП являются биоэквивалентными, если

А. обеспечивают одинаковую биодоступность

Б. обеспечивают одинаковую биодоступность, терапевтическую эквивалентность

В. Они эквивалентны фармацевтически и параметры их биодоступности позволяют предполагать, что воздействие будет одинаковым

Г. Проведено сравнительное изучение фармакодинамических характеристик

29. Что такое «Оранжевая книга»?

А. отличающая по цвету обложки

Б. содержанием списка ЛП терапевтически неэквивалентных соответствующим препаратом сравнения

В. Содержанием списка некачественных оригинальных ЛП

30. Основные формы Гос. Контроля равна дженериков

А. эффективность и безопасность

Б. качество и эффективность

В. Качество и безопасность

Г. Качество, эффективность и безопасность

Примечания

Документ представлен Фондом Фармацевтической Информации E-mail es@drugre1.ru тел. (095) 973-26-10 973-26

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РФ ФАРМАКОПЕЙНЫЙ КОМИТЕТ

УТВЕРЖДАЮ:
Начальник Инспекции Государственного
контроля лекарственных средств
и медицинской техники


Р.У.Хабриев
XII 1994г.

ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ

Фуразолидон -
стандартный образец

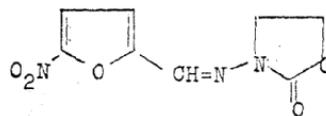
ФС 42-1693-94
ВЗАМЕН ФС 42-1693-81

N -(5-Нитро-2-фулфурилиден)
-3-аминооксазолидон-2

Срок введения установлен
с „ 27 ” марта 199 5 г.

Срок действия
до „ 31 ” апреля 199 9 г.

Настоящая фармакопейная статья распространяется на
Государственный стандартный образец (ГСО) фуразолидона, приме-
няемый для количественного определения фуразолидона.



$C_8H_7N_3O_5$

М.м. 225,17

ИЗДАНИЕ ОФИЦИАЛЬНОЕ

ПЕРЕПЕЧАТКА ВОСПРЕЩЕНА

55905098178598299023

55905098178598299023

R

ФС 42-1693-94 С.4

камеры, сушат на воздухе в течение 10 мин, затем нагревают в сушильном шкафу при 105 °С в течение 5 мин и опрыскивают раствором фенилгидразина гидрохлорида. Оценку хроматограммы проводят в течение 5 мин.

На хроматограмме, кроме пятна фуразолидона желтого цвета, находящегося практически на линии старта, допускаются два дополнительных пятна, которые по совокупности величины и интенсивности окраски сравнивают с пятнами СОВС. Суммарное содержание примесей в ГСО фуразолидона не должно превышать 0,8 %.

Примечание. 1. Приготовление раствора ГСО фуразолидона, нанесение на пластинку и хроматографирование проводят быстро и в защищенном от света месте.

2. Приготовление раствора СОВС 5-нитрофуруролдианетата. 0,01 г 5-нитрофуруролдианетата (ТУ ЛР 05800194-08-93) помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в 70 мл ацетонитрила для хроматографии (ТУ 6-09-4326-76), доводят объем раствора ацетонитрилом до метки и перемешивают. Раствор должен быть свежеприготовленным.

3. Приготовление раствора фенилгидразина гидрохлорида. 0,2 г фенилгидразина гидрохлорида помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, растворяют в 25 мл воды, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают. Раствор годен в день приготовления.

Потеря в массе при высушивании. Около 1 г (точная навеска) ГСО фуразолидона сушат при температуре от 100 до 105 °С до постоянной массы. Потеря в массе не должна превышать 0,3 % (ГФ XI, вып. I, с. 176).

ФС 42-1693-94

С.5

Удельный показатель поглощения. $E \frac{1}{1} \%$ в пересчете на сухое вещество должен быть от 730 до 760 в максимуме поглощения при 367 нм (ГФ XI, вып. I, с. 32). Около 0,1 г (точная навеска) ГСО фуразолидона помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл и растворяют в диметилформамиде. После растворения доводят объём раствора диметилформамидом до метки и хорошо перемешивают. 0,5 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объём раствора водой до метки и перемешивают.

Измеряют оптическую плотность полученного раствора на спектрофотометре в максимуме поглощения при 367 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм.

В качестве контрольного раствора используют 0,5 % раствор диметилформамида в воде.

Удельный показатель поглощения $E \frac{1}{1} \%$ в пересчете на сухое вещество вычисляют по формуле:

$$E \frac{1}{1} \% = \frac{D \cdot 100 \cdot 100}{a \cdot (100 - B)}$$

где D - оптическая плотность испытуемого раствора;

a - навеска ГСО фуразолидона, в граммах;

B - потеря в массе при высушивании, в процентах.

Примечание. Приготовление контрольного раствора. 0,5 мл диметилформамида помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объём раствора водой до метки.

Срок годности раствора не более 2 ч.

Упаковка. По 1 или 2 г в банки из стекломассы с винтовой горловиной типа БВ-10-28-0С по ОСТ 64-2-71-80, укупоренные пластмассовыми крышками типа 1.1-28 по ОСТ 64-2-87-81 или в банки из стекломассы с треугольным венчиком типа БДС-10-27,5-0С по

ФС 42-1693-94 С.6

ТУ 64-2-239-79, укупоренные пластмассовыми крышками типа I.2-27,5 по ОСТ 64-2-87-81.

Пробку и горло укупоренных банок обтягивают пергаментом по ГОСТ 1341-84 и перевязывают нитками хлопчатобумажными швейными по ГОСТ 6309-81.

На банки наклеивают этикетки из бумаги этикеточной по ГОСТ 7625-86 или писчей по ГОСТ 18510-87. Каждую банку помещают в пачку из картона марки А или типа хром-эраш по ГОСТ 7933-89.

Групповая и транспортная тара в соответствии с ГОСТ 17768-90.

Маркировка. На этикетке и пачке указывают предприятие-изготовитель и его товарный знак, название ГСО на русском языке, количество, условия хранения, регистрационный номер, номер серии, срок годности.

Маркировка транспортной тары в соответствии с ГОСТ 14192-77.

Транспортирование. В соответствии с ГОСТ 17768-90.

Хранение. Список Б. В сухом, защищенном от света месте.

Срок годности 3 года.

Примечание. 1. Государственный стандартный образец фуразолидона выпускает и рассылает Олайнский химико-фармацевтический завод. Каждую серию Государственного стандартного образца фуразолидона аттестует Государственный научно-исследовательский институт по стандартизации и контролю лекарственных средств МЗ РФ.

2. Реактивы, приведенные в настоящей фармакопейной статье, описаны в соответствующих разделах Государственной фармакопеи СССР XI издания, вып.2.

3. Место работы с растворами фуразолидона

ФС 42-1693-94

С.7

не должно быть ярко освещено.

Директор Слайнского
химико-фармацевтического
завода



[Signature]

А.И.БУЛС
"15" февр. 1994 г.

Директор ИОС
Латвийской Респуб



[Signature]

академик АН ЛР
Э.Я.ЛУКЕВИЦ
"16" февр. 1994 г.

Директор ГНИСКИЛС
МЗ РФ



[Signature]

директор фарм.наук
С.ЕВТУШЕНКО
"1" марта 1994 г.

Генеральный директор
ЦХИС - ВНИХФИ

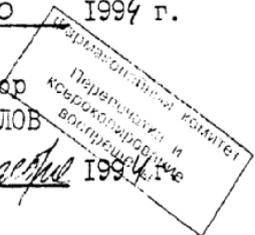
[Signature]

академик РАМН
Р.Г.ГЛУШКОВ
"19" ию 1994 г.

Председатель Фармакопейного
комитета

[Signature]

профессор
Ю.Ф.КРЫЛОВ
"4" ноября 1994 г.



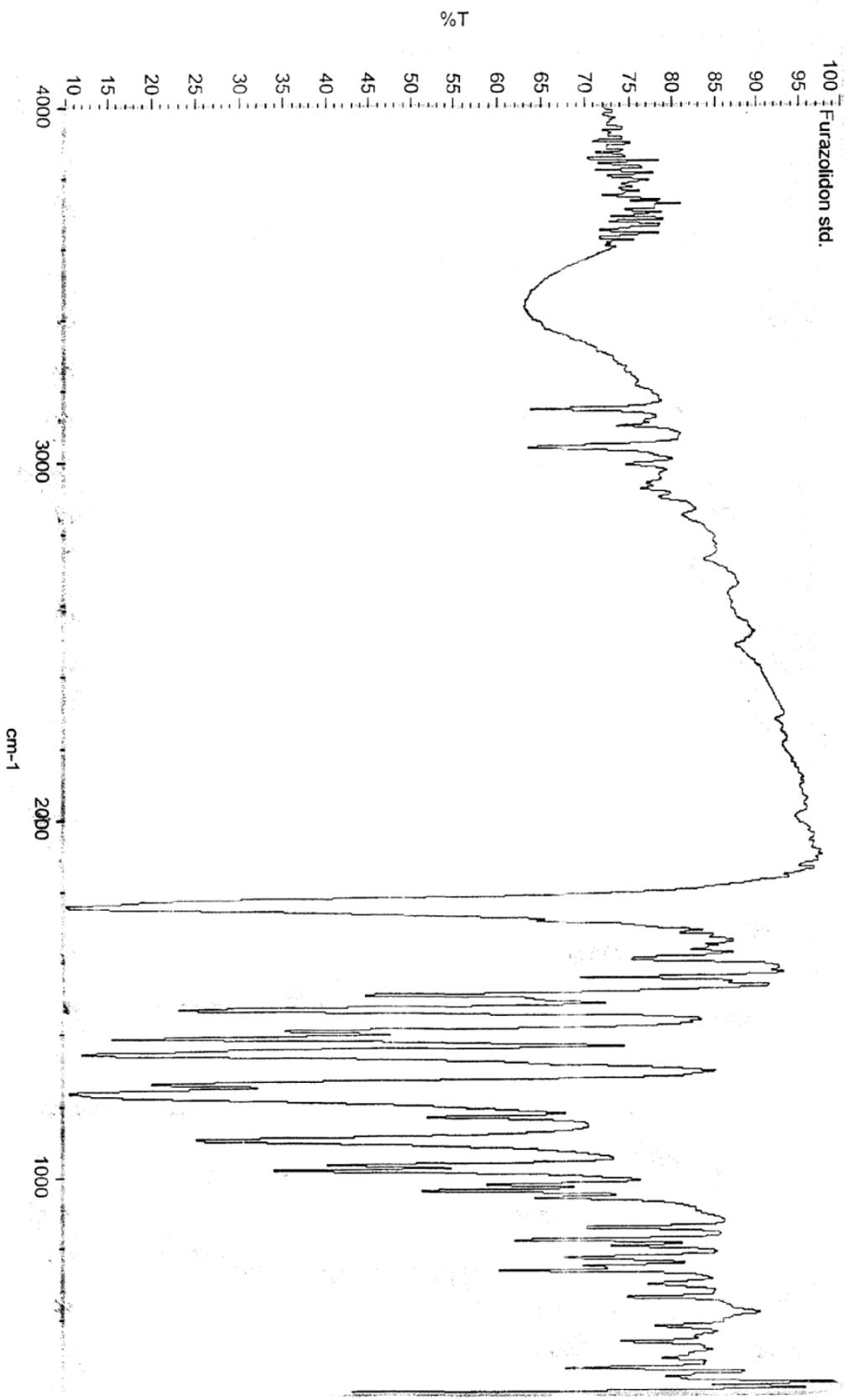
Ученый секретарь
Фармакопейного комитета

[Signature]

канд. фарм.наук
В.Л.БАГИРОВА
"14" ноября 1994 г.

[Handwritten signature]

4



СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Закон Республики Узбекистана «О стандартизации» от 28 декабря 1993 год
2. ГФ XI издания том I
3. Стандарты качества ЛС. Основные положения TSt 42-01:2002
4. Ўзбекистон Республикасида фармацевтика фаолияти I, II, III том.
5. Сборник методических рекомендаций по стандартизации ЛС – Москва 2006 г
6. «Стандартные операционные процедуры в фармацевтическом производстве. Общие принципы». Д.Х. Шах., Киев «Автограф» 2006 г, «Автограф» 2006 года, 423 ст.
7. «Обеспечение качества в фармацевтическом производстве». Практическое пособие Д.Х.Шах, QA Manual, 2003 p 375
8. ISO/СД 2 9001: 2000 «системы менеджмента качества»
9. ISO/СД 2 9004: 2000 «системы менеджмента качества» - Руководство по улучшению деятельности
10. Людвиг Хубер «Валидация и квалификация в аналитических лабораториях» 1999 Interfarm Press Ins
11. Фармацевтический вестник Узбекистана Т 2006 чю3
12. Сборник методических рекомендаций по стандартизации ЛС под редакцией Р,У,Хабриева. М.2006
13. ГФ РФ XII ч.1 2007
14. ISO. Перевод А.В.Гарин. Брошюра «Международные и частные стандарты» 2010 г
15. Постановление Кабинета министров Республики Узбекистан от 6 июля 2004 г № 318 «О дополнительных мерах по упрощению процедуры сертификации продукции» пункт 6
16. Береговых В.В. Нормирование фармацевтического производства. Обеспечение качества продукции / В.В.Береговых, А.П.Машковский. М.Ремедиум, 2001.-527 с
17. ГОСТ Р 40.003-2000 «Система сертификации ГОСТ Р. Регистр систем качества. Порядок проведения сертификации систем качества и сертификации производств»
18. Лифиц И.М. Стандартизация, метрология и сертификация / И.М.Лифиц. – М.:Юрайт-Издат., 2003-318 с.
19. Ляпунов Н.А. Требования к регистрации препаратов – дженериков в Европейском Союзе и государствах СНГ / Н.А.Ляпунов, ВЛ. Багирова, В.В.Береговых // Фармация.-2004.-№5.-с.6-11 /
20. Мешковский А.П. Надлежащая клиническая практика (GCP): международные и отечественные стандарты/ А.П.Мешковский//Фарматека.-2002.-№5. – С.63-66
21. Мешковский А.П. Место дженериков в лекарственном обеспечении / А.П.Мешковский//Ремедиум.-2003, ноябрь. – С.26-29
22. Национальный стандарт Российской Федерации. ГОСТ 52249-2004 «Правила производства и контроля качества лекарственных средств». –М.: ИПК Изд-во стандартов, 2004.-108 с.

23. Нифантьев О.Е. Основные принципы разработки программы создания стандартных операционных инструкций (СОП) / О.Е.Нифантьев, Е.О. Нифантьев, А.П.Коротовских // Фарматека. -2000-№5.-С.38-43
24. ОСТ Р 91500.01.0005-2001 «Термины и определения системы стандартизации в здравоохранении» (введен с 01.02.2001), введен в действие приказом МЗ РФ от 22.01.2001 г. № 12.-13 с.
25. Пархоменко Д. Проблемы стандартизации в практике работы аптек //Ремедиум,- - 2002, сентябрь.-С.48
26. Садчикова Н.П. совершенствование приемов и методов фармакопейного анализа в системе стандартизации лекарственных средств: Автореф. Дис. – М.,2001.-54 с.
27. Стандарты ИСО серии 9000-новые соображения // Фарматека. – 2001-№ 1. С.10-13.
28. FIP statement of professional standarts: Code of ethics for pharmacists. International Pharmaceutical Federation FIP, 1997
29. Guide to good storage practices for pharmaceuticals/ WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations совместно с International Pharmaceutical Federation (FIP).
30. The ISO Survey of ISO 9000 and ISO 14 000 Certificates, Ninth cycle ISO 2000-07/1500.-Geneva: International Organization for Standartzation, 1999
31. «Стандартные операционные процедуры в фармацевтическом производстве.Общие принципы.» Д.Х.Шах. Киев «Автограф», 2006г.423 ст.
- 32.«Обеспечение качества в фармацевтическом производстве. Практическое пособие.» Д.Х.Шах. QA Manual, 2003, р. 375
- 33.Композиционный состав исходных материалов в промышленной серии лекарственных средств. Практическое пособие/ D.P.S. Kohli, D.H. Shah, Drug Formulation Manual, 3rd ed., 2005, p. 941/
- 34.Организационно-техническое обеспечение фармацевтического производства/ J.P.S. Kohli, Pharmaceutical Facility Management, 2005, p.393
- 35.МУ 64-04-003-2002 «Производство лекарственных средств. Документация. Общие требования. Примерные формы и рекомендации по их заполнению» 15.04. 2003 г.
- 36.Руководство для предприятий фармацевтической промышленности. Часть I-III. –Москва, 2007
- 37.Руководство к практическим занятиям по фармацевтической информации. Москва, 2000г .
- 38.ISO/CD2 9001:2000 « Системы менеджмента качества –Требования»
- 39.ISO/CD2 9004:2000 Системы менеджмента качества – Руководство по улучшению деятельности.