

## КОМПЛЕКС ЛЕКЦИЙ

Код дисциплины

SLSM -3305

Название дисциплины

Стандартизация лекарственных средств и метрология

Название ОП

6B10106 - «Фармация»

Объем учебных часов/кредитов

120 часов/4 кредитов

Курс и семестр изучения

3/5

Объем лекций

10

Шымкент 2025

Лекционный комплекс дисциплина «Стандартизация лекарственных средств и метрология» разработан в соответствии с рабочей учебной программой (силлабус) и обсужден на заседании кафедры.

Протокол №25а, 26.06.2025ж

Зав. кафедрой, профессор



Ордабаева С.К.

## Лекция 1

### Государственные принципы и положения, регламентирующие качество лекарственных средств в Республике Казахстан. Контрольно-разрешительная система в Республике Казахстан

**Цель:** сформировать у студентов знания о государственных принципах и положениях, регламентирующих качество лекарственных средств, контрольно-разрешительной системе в Республике Казахстан.

#### Тезисы лекции

##### План:

- Государственные принципы и положения, регламентирующие качество лекарственных средств в Республике Казахстан
- Структура и функции контрольно-разрешительной системы
- Комитет фармации МЗ РК, основные задачи Комитета, структура Комитета фармации МЗ РК
- Функции Комитета фармации МЗ РК
- Республиканское государственное предприятие «Национальный центр экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» (НЦЭЛС) МЗ РК, основные направления деятельности, структура
- Фармакологический центр и Фармакопейный центр, структура, цели, задачи

#### *Структура и функции контрольно-разрешительной системы*

Контрольно-разрешительная система охватывает все этапы обращения и контроля качества ЛС от создания до реализации, включая стадии разработки, доклинических и клинических исследований ЛС, производства и экстенпорального изготовления, разработку нормативной документации, предусматривающую упаковку, маркировку и хранение, транспортировку, а также сертификацию, реализацию и импорт ЛС.

Постановлением Правительства Республики Казахстан от 29 октября 2004 года N 1124 создан Комитет фармации Министерства здравоохранения Республики Казахстан.

Комитет фармации Министерства здравоохранения Республики Казахстан является ведомством Министерства здравоохранения Республики Казахстан, осуществляющим в пределах компетенции Министерства здравоохранения Республики Казахстан контрольно-надзорные и реализационные функции, а также межотраслевую координацию в сфере обращения лекарственных средств.

Основными задачами Комитета являются реализация государственной политики в сфере обращения лекарственных средств, обеспечение безопасности, эффективности и качества лекарственных средств (включая медицинскую технику и изделия медицинского назначения), использование достижений науки, техники и мирового опыта в сфере обращения лекарственных средств.

В структуру Комитета фармации Министерства здравоохранения Республики Казахстан входят: управление фармацевтического контроля, состоящее из отдела контроля и надзора за фармацевтической деятельностью и отдела контроля над качеством ЛС; организационно-аналитическое управление, имеющее сводно-аналитический отдел и отдел мониторинга использования ЛС. Комитет в своей структуре имеет территориальные органы – 16 управлений фармацевтического контроля по областям городам Республики Казахстан.

Комитет в соответствии с законодательством Республики Казахстан осуществляет: контрольно-надзорные функции за реализацией государственной политики в сфере обращения лекарственных средств по:

- обеспечению контроля за безопасностью, эффективностью и качеством лекарственных средств;
- обеспечению контроля и надзора за фармацевтической деятельностью юридических и физических лиц в сфере обращения лекарственных средств;
- обеспечению контроля и надзора за внедрением международных стандартов аптечной, производственной и других практик в сфере обращения лекарственных средств;
- осуществлению в пределах своей компетенции деятельности, связанной с выдачей лицензий на виды деятельности, подлежащие лицензированию, и обеспечению государственного контроля за соблюдением лицензиатами законодательства Республики Казахстан;
- обеспечению контроля за проведением технических испытаний новой медицинской техники и изделий медицинского назначения, выпускаемых организациями-производителями на территории Республики Казахстан;
- обеспечению контроля за рациональным использованием лекарственных средств на всех уровнях оказания медицинской помощи;
- проведению с уполномоченным государственным органом Республики Казахстан, осуществляющим контроль над оборотом наркотических средств, психотропных веществ и прекурсоров, контроля за соблюдением правил оборота указанных средств;
- проведению с уполномоченным государственным органом Республики Казахстан, осуществляющим контроль над оборотом алкогольной продукции, контроля за оборотом лекарственных средств, содержащих спирт этиловый.

Комитет осуществляет функции в области реализации государственной политики в сфере обращения лекарственных средств по:

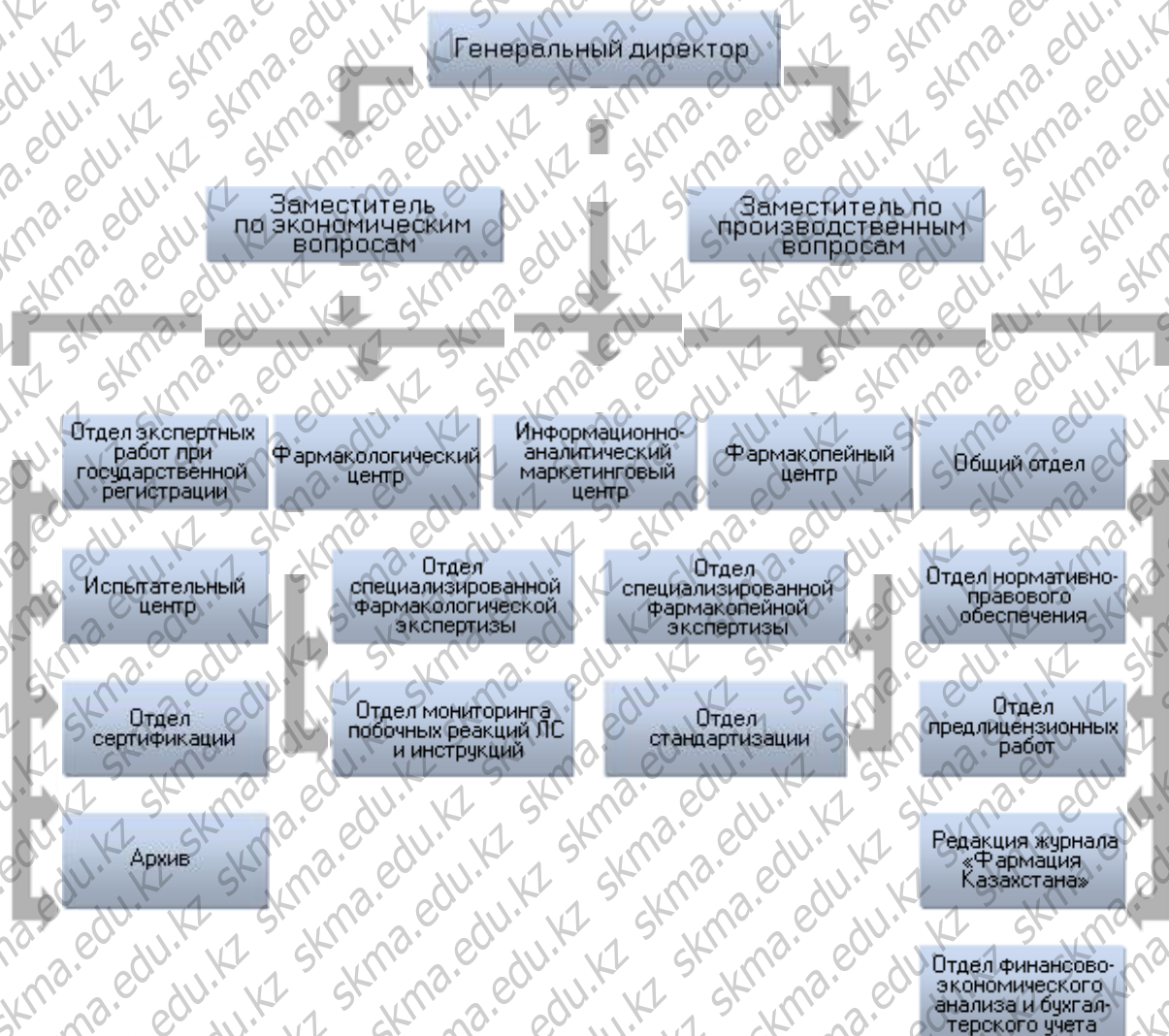
- осуществлению государственной регистрации, перерегистрации и отзыва решения о государственной регистрации лекарственных средств, выдаче разрешений на применение в медицинской практике лекарственных средств, а также ведению Государственного реестра лекарственных средств;
- вынесению решения о признании отдельных стандартов Международных фармакопей, а также фармакопейных статей и других нормативно-технических документов на лекарственные средства иностранных государств;
- выдаче разрешений на рекламу лекарственных средств;
- присвоению высшей и первой квалификационной категории фармацевтическим работникам;
- осуществлению согласования ввоза и вывоза лекарственных средств, медицинской техники и изделий медицинского назначения;
- осуществлению аккредитации субъектов в сфере обращения лекарственных средств, а также аккредитации физических и юридических лиц для проведения независимой экспертной оценки соответствия субъектов в сфере обращения лекарственных средств квалификационному уровню при лицензировании видов фармацевтической деятельности;
- проведению периодической аттестации специалистов фармацевтической отрасли, а также проведение аттестации на профессиональную компетентность руководителей республиканских организаций фармацевтической отрасли;
- осуществлению сбора и обобщения данных мониторингов в сфере обращения лекарственных средств;
- представлению на утверждение Министерства здравоохранения Республики Казахстан Государственной фармакопеи Республики Казахстан;
- координации работ по доклиническим, клиническим и лабораторным испытаниям лекарственных средств;
- осуществлению в пределах своей компетенции международного сотрудничества в сфере обращения лекарственных средств.

Реализацию указанных функций Комитет осуществляет с помощью Республиканского государственного предприятия «Национальный центр экспертизы

лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» (НЦЭЛС) Министерства здравоохранения Республики Казахстан созданного постановлением Правительства Республики Казахстан от 2 октября 2002 года № 1081 путем преобразования Республиканского государственного казенного предприятия «Центр лекарственных средств "Дарі-Дармек"».

Основными направлениями деятельности РГП «НЦЭЛС» МЗ РК являются: производственно-хозяйственная деятельность по обеспечению безопасности, эффективности и качества лекарственных средств; научные исследования в области разработки новых оригинальных лекарственных средств, фармации, фармакологии. РГП «НЦЭЛС» МЗ РК проводит: экспертизу лекарственных средств на предмет их безопасности, эффективности и качества; аналитическую экспертизу и стандартизацию; сертификацию лекарственных средств; предлицензионную экспертизу объекта лицензирования по фармацевтической деятельности; информационно-издательскую деятельность; издание журнала «Фармация Казахстана»; экспертизу рекламных материалов на лекарственные средства; разработку проектов нормативных правовых актов, государственных стандартов, технических регламентов, правил сертификации лекарственных средств.

#### Структура РГП «Национальный центр экспертизы лекарственных средств»





Составной частью контрольно-разрешительной системы являются находящиеся в ведении РГП «НЦЭЛС» МЗ РК Фармакологический центр и Фармакопейный центр. Оба центра являются экспертными органами МЗ РК.

Фармакологический центр - экспертный орган, который проводит научную специализированную экспертизу безопасности, эффективности лекарственных средств, оценку токсичности, влияния на репродуктивную функцию, (эмбриотоксичность, тератогенность, мутагенность), канцерогенности по результатам доклинических испытаний, клинических исследований и других испытаний, а также достоверности сведений, указанных в инструкции по применению лекарственного средства для специалистов и в инструкции по применению лекарственного средства для потребителя (аннотация-вкладыш).

В состав Фармакологического центра входит 2 отдела: отдел экспертных работ при государственной регистрации лекарственных средств и отдел мониторинга и разработки инструкций. Главной задачей центра является объективная оценка соотношения польза/риск по каждому лекарственному средству и медицинскому изделию, заявленному на государственную регистрацию.

В отделе экспертных работ функционируют комиссии по лекарственным средствам и по изделиям медицинского назначения и медицинской техники. Основной его функцией является специализированная оценка безопасности и эффективности лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники при Государственной регистрации/перерегистрации в Республике Казахстан с учетом показателя "польза/риск". При этом анализируется фармакологическая, токсикологическая и клиническая документация, представленная в регистрационных досье на лекарственные средства, а именно оцениваются: правильность проведения доклинических и клинических исследований и уровень доказательности полученных результатов; безопасность и эффективность лекарственных средств по результатам доклинических и клинических исследований, а в случаях воспроизведенных лекарственных средств - по данным исследований на биоэквивалентность.

Особое внимание при экспертизе лекарственных средств уделяется инструкциям по применению лекарственного средства для специалистов и потребителей (аннотация-вкладыш) с целью обеспечения рационального и правильного применения лекарственного средства. Экспертную оценку информации, представленной в инструкциях помимо отдела экспертных работ, проводит отдел мониторинга и разработки инструкций. При анализе представленных инструкций эксперты Фармакологического центра проводят проверку на: соответствие действующему законодательству Республики Казахстан; полноту представленной информации и соответствие текста инструкции по применению лекарственного средства результатам доклинических и клинических исследований и публикациям в современной справочной литературе, а в случае воспроизведенных лекарственных средств - информации, содержащейся в инструкции на оригинальный препарат; полноту отражения указанных в инструкциях побочных действий на основе анализа и экспертизы отчетов по безопасности и эффективности лекарственного средства и сведений баз данных по побочным действиям; аутентичность и адекватность текста инструкций на государственном и русском языках.

Фармакопейный центр - экспертный орган, который проводит научную специализированную экспертизу качества лекарственных средств на предмет идентичности, содержания, чистоты, бактериологической чистоты, пирогенности, эндотоксичности, а также химической, фармацевтической, биологической эквивалентности воспроизведенных лекарственных средств, соответствия показателей качества нормативно-технического документа по контролю за качеством и безопасностью лекарственных средств завода-изготовителя международным стандартам качества, маркировки и упаковки на предмет их достаточности для обеспечения сохранения качества лекарственного средства.

В структуру Фармакопейного центра входят два подразделения: отдел стандартизации лекарственных средств; отдел экспертизы и разработки Фармакопеи РК.

Основными задачами отдела стандартизации лекарственных средств являются:

- организация и проведение работ по стандартизации лекарственных средств в РГП "Национальный центр экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники;
- оценка качества нормативно-технической документации (НТД), корректировка НТД и отчетов; передача их в Фармакопейный центр;
- разработка НТД для предприятий, осваивающих выпуск лекарственных средств с учетом требований, заложенных в нормативную документацию, разработка новых научно обоснованных методов контроля качества лекарственных средств, совершенствование и унификация существующих методов контроля;
- оказание практической помощи работникам испытательных лабораторий по разработке аналитической нормативной документации и оформлению отчетов путем выезда в областные испытательные лаборатории;
- консультации по оснащению испытательных лабораторий аналитическим оборудованием, реактивами, стандартными образцами, нормативными документами;
- разработка и оценка стандартных образцов лекарственных веществ;
- формирование, ведение, актуализация фонда нормативной документации.

*Отдел экспертизы и разработки государственной фармакопеи*

На региональном уровне контрольно-разрешительная система представлена испытательными лабораториями по областям, их по Казахстану 14.

Система государственного контроля качества лекарственных средств включает в себя:

- оценку эффективности, безопасности и утверждение стандартов качества на лекарственные средства при регистрации;
- оценку качества впервые производимых и впервые ввозимых лекарственных средств при допуске в обращение;
- экспертизу качества лекарственных средств, находящихся в обращении (выборочно);
- мониторинг качества, эффективности и безопасности лекарственных средств, находящихся в обращении;
- инспекционный контроль.

**Иллюстративный материал:**

презентация Microsoft Power Point.

## **Литература**

### **основная:**

### **на русском языке:**

1. Арыстанова Т.А. Фармацевтическая химия, учебник, учебник, том I - Алматы: «Эверо», 2015.-572 с.

2. Арыстанова Т.А. Фармацевтическая химия, учебник, учебник, том II: - Алматы: «Эверо», 2015.-640с.
3. Государственная фармакопея Республики Казахстан.-Алматы: «Жибек жолы», 2008.- Том 1.- 592с.
4. Государственная фармакопея Республики Казахстан.- Алматы: «Жибек жолы», 2009.- Том 2.- 804с.
5. Государственная фармакопея Республики Казахстан.-Алматы: «Жибек жолы», 2014.- Том 3.-729с.
6. Контроль качества и стандартизация лекарственных средств: методическое пособие / под ред. Раменской Г. В., Ордабаевой С. К.-М: І МГМУ;- Шымкент: 2015. - 285 с.
7. Ордабаева С.К. Анализ лекарственных препаратов, производных ароматических соединений: учебное пособие.-Шымкент: «Әлем», 2012.-250 с.
8. Раменская Г.В. Фармацевтическая химия: учебник.-М.:БИНОМ. Лаборатория знаний, 2015.-467 с.
9. Руководство к лабораторным занятиям по фармацевтической химии под редакцией Г.В. Раменской.-М.: Пилот.-2016.-352 с.
10. Халиуллин, Ф. А. Инфракрасная спектроскопия в фармацевтическом анализе: учебное пособие / - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. - 160 с
11. Method validation in pharmaceutical analysis: a guide to best practice / editors dr. Joachim Ermer. - 2nd ed. - Germany: Wiley-VCH, 2015. - 418 p.
12. Watson, David G. Pharmaceutical analysis: a textboor for pharmacy students and pharmaceutical chemists / David G. Watson. - 4th ed. - Philadelphia: Elsevier, 2017. - 459 p.

#### **на казахском языке**

1. Арыстанова Т.Ә. Фармацевтикалық химия: оқулық.т.1-Алматы: «Эверо», 2015.-592 б.
2. Арыстанова Т.Ә. Фармацевтикалық химия: оқулық.т.2-Алматы: «Эверо», 2015.-602б.
3. Баубеков, С. Ж. Стандарттау, сертификаттау және метрология: оқулық. 0104000 - "Кәсіби оқыту" /.- Алматы : Эверо, 2011. - 328 бет. с.
4. Байөміров, М. Е. Стандарттау және метрология негізінде өнімдер мен қызмет түрлерін сертификаттау: /.- Алматы: Эверо, 2011. - 192 бет. с.
- 5.Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы.-Алматы: «Жібек жолы», 2008.- 1 Т.-592б.
- 6.Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы.-Алматы: «Жібек жолы», 2009.- 2 Т.-804б.
- 7.Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы.-Алматы: «Жібек жолы», 2014.- 3 Т.-709б.
- 8.Краснов, Е. А. Фармациялық химия сұрақтар мен жауаптар түрінде : оқу құралы = Фармацевтическая химия в вопросах и ответах: учебное пособие. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. - 704 с
9. Ордабаева С.К., Қарақұлова А.Ш. Глицирризин қышқылы тундыларының дәрілік препараттарының бірыңғайланған сапасын бақылау әдістемелерін жасау: ғылыми-әдістемелік нұсқау.-Шымкент: «Әлем».- 2013.-92 б.
10. Рахманова, Ж. С. Метрология негіздері: оқулық; ҚР БҒМ. - Алматы: Эверо, 2013. - 164 бет. С
11. Шоқаева, С. Метрология және өлшеулер: монография / С. Шоқаева ; ҚР білім, мәдениет және денсаулық сақтау министрлігі.-Алматы: Республикалық баспа кабинеті, 1998.- 88 с

#### **электронные ресурсы:**



1. Арзамасцев, А. П. Фармацевтическая химия [Электронный ресурс]: учеб. пособие / А. П. Арзамасцев. - Электрон. текстовые дан. ( 86,7 Мб). - М.: "ГЭОТАР-Медиа", 2011. - 640 с. эл. опт. диск (CD-ROM).
2. Контроль качества и стандартизация лекарственных средств [Электронный ресурс]: методическое пособие / под ред. Раменской Г. В., Ордабаевой С. К.-М: I МГМУ; Шымкент: ЮКГФА.-Электрон. текстовые дан. (4.91Мб). 2015. – 285 с.
3. Ордабаева, С. К. Анализ лекарственных препаратов, производных ароматических соединений Шымкент: «Әлем», 2012. - 300 с.
4. Ордабаева С.К., Каракулова А.Ш. Фармацевтикалық химия. Ароматты қосылыстар. [Электронды ресурс]: Оқулық. / С. К. Ордабаева; А.Ш. Каракулова; ҚР денсаулық сақтау министрлігі. ОКМФА. - Электронды мәтінді мәлімет (12.5Мб). - Шымкент: ОКМФА,- Шымкент, 2016.-296 б.
5. Фармацевтическая химия [Электронный ресурс]: учебник / под ред. Т. В. Плетневой. - Электрон. текстовые дан. ( 50,6Мб). - М : ГЭОТАР-Медиа, 2017
6. The British Pharmacopoeia (BP 2016). – London The Stationery Office.-2016.
7. The European Pharmacopoeia 8.4.- EDQM.-2015.
8. The Japanese Pharmacopoeia, 16<sup>th</sup> edition.- 2013.
9. The International Pharmacopoeia, 5<sup>th</sup> ed. – Geneva: WHO.- 2015.
10. The United States Pharmacopeia, 38 National Formulary 33.-2015.

#### **дополнительная:**

1. Арыстанова Т.А., Арыстанов Ж.М. Инновационные технологии в фармацевтическом образовании: обучение и контроль. Учебно-методическое пособие. – Шымкент, 2012.- 175с.
2. Краснов, Е. А. Фармацевтическая химия в вопросах и ответах: учебное пособие. - М.: "Литтерра", 2016. - 352 с.
3. Ордабаева С.К., Надинова С.Н. Унифицированные методики хроматографического анализа лекарственных форм метронидазола: научно-методические рекомендации.- Шымкент: «Әлем», 2015. – 84 с.
4. Турсубекова, Б. И. Бейорганикалық дәрілік заттарды талдау: оқу құралы.- Алматы: «Эверо», 2016. - 120 бет. С
5. English for the pharmaceutical industry: textbook / M. Bucheler [and etc.]. - New York: Oxford University Press, 2014. - 96 p. +эл. опт. диск (CD-ROM).
6. Cairns, D. Essentials of pharmaceutical chemistry: textbook / D. Cairns. - 4th ed. - London: [s. n.], 2013. - 308 p
7. Georgiyants V.A., Bezugly P.O., Burian G.O., Abu Sharkh A.I., Taran K.A. Pharmaceutical chemistry. Lectures for English-speaking students: Ph24 the study guide for students of higher schools – Kharkiv: NUPh; Original, 2013. – 527 p.

#### **Контрольные вопросы**

1. Структура и функции контрольно-разрешительной системы;
2. Комитет фармации МЗ РК, основные задачи Комитета, структура Комитета фармации МЗ РК;
3. Функции Комитета фармации МЗ РК;
4. Республиканское государственное предприятие «Национальный центр экспертизы лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» (НЦЭЛС) МЗ РК, основные направления деятельности, структура;
5. Фармакологический центр и Фармакопейный центр, структура, цели, задачи.

## Лекция 2

### Анализ показателей качества таблеток, капсул в соответствии с НД

**Цель:** сформировать у студентов знания о анализе показателей качества таблеток, капсул в соответствии с НД по контролю за качеством и безопасностью лекарственных средств

#### Тезисы лекции

##### План:

- *Таблетки*
- *Вспомогательные вещества*
- *Истирание*
- *Растворение*
- *Распадаемость*
- *средняя масса таблеток*

К твердым лекарственным формам относятся таблетки, драже, гранулы, порошки, сборы, капсулы, карандаши лекарственные.

**Таблетки (Tabulettae)** - дозированная лекарственная форма, получаемая прессованием (или формованием) лекарственных средств или их смеси и вспомогательных веществ.

**Драже (Dragee)** - дозированная лекарственная форма округлой формы, получаемая путем многократного наслаивания (дражирования) лекарственных средств и вспомогательных веществ на гранулы.

**Гранулы (Granulae)** - однородные частицы (крупинки, зернышки) лекарственных средств округлой, цилиндрической или неправильной формы размером 0,2—0,3 мм.

**Порошки (Pulveres)** - лекарственная форма, обладающая сыпучестью. Различают порошки простые (однокомпонентные), сложные (из двух и более компонентов), разделенные на отдельные дозы и неразделенные.

**Сборы (Species)** - смесь нескольких видов изрезанного или истолченного в крупный порошок или цельного лекарственного сырья, иногда с добавлением других лекарственных средств.

**Капсулы** - дозированные порошкообразные, гранулированные, реже жидкие лекарственные средства, заключенные в оболочку из желатина — капсулы желатиновые, крахмала - капсулы крахмальные облатки (Capsulae amyloseae, s. Oblatae или иного биополимера. Спансулы - капсула, в которой содержится определенное количество гранул или микрокапсул.

**Карандаши лекарственные**, или медицинские, - цилиндрические палочки толщиной 4-8 мм и длиной до 10 см с заостренным или закругленным концом.

К твердым лекарственным формам относятся **пленки лекарственные** - лекарственные формы в виде полимерной пленки, пленки глазные, заменяющие глазные капли.

#### Преимущества таблеток как лекарственной формы:

- портативность таблеток. Это влечет за собой удобство для отпуска, хранения и транспортировки
- длительная сохранность таблеток в спрессованном виде
- возможность нанесения защитных оболочек для недостаточно устойчивых веществ

- возможность маскировки неприятных: вкуса, запаха, что достигается путем нанесения покрытий
- сочетание в таблетках лекарственных веществ, несовместимых в других лекарственных формах
- локализация действия лекарственного вещества в определенном отделе желудочно-кишечного тракта, что достигается путем нанесения оболочек, растворимых в кислой или щелочной среде
- продолгирование действия лекарственных веществ в таблетках, что достигается путем нанесения покрытий, а также использованием специальных технологий и состава таблеток-ядер
- регулирование последовательного всасывания нескольких лекарственных веществ из таблетки в организм в определенные промежутки времени (многослойные таблетки)
- предупреждение ошибок при отпуске и приеме лекарств, что достигается нанесением на поверхность таблеток соответствующих надписей.

#### **Однако таблетки имеют и некоторые недостатки:**

- действие лекарственных веществ в таблетках развивается относительно медленно, поэтому таблетки не могут служить средством экстренной помощи
- таблетки невозможно ввести в организм при рвоте и бессознательном состоянии
- в состав таблеток могут входить вспомогательные вещества, не имеющие терапевтической ценности, а иногда вызывающие некоторые побочные явления (например, тальк раздражает слизистую оболочку желудка)
- при хранении таблетки могут цементироваться, при этом увеличивается время распадаемости
- отдельные лекарственные препараты (например, натрия или калия бромид) образуют в зоне растворения высококонцентрированные растворы, которые могут вызывать сильное раздражение слизистых оболочек. Этот недостаток устраняется путем растворения таблеток в определенном количестве воды
- не все больные, особенно дети, могут свободно проглатывать таблетки.

#### **Виды таблеток**

- собственно таблетки (прессованные)
- таблетки тритурационные (формованные; микротаблетки)
- непокрытые, покрытые оболочкой
- шипучие
- желудочно-резистентные (кишечнорастворимые)
- с модифицированным высвобождением
- для использования в полости рта
- для приготовления раствора или суспензии и др.

Таблетки - дозированная лекарственная форма, получаемая прессованием лекарственных или смеси лекарственных и вспомогательных веществ, предназначенная для внутреннего, наружного, сублингвального, имплантационного или парентерального применения. Таблетки, покрытые оболочкой, получают наращиванием или прессованием. Оценку внешнего вида таблеток производят на основании осмотра невооруженным глазом 20 таблеток. Таблетки должны иметь круглую или иную форму, с плоскими или двояковыпуклыми поверхностями, цельными краями.

Если в частных статьях нет других указаний, поверхность таблетки должна быть гладкой, однородной, на поверхности могут быть надписи и обозначения, таблетки диаметром 9 мм и более должны иметь риску (насечку). Высота таблеток должна быть в

пределах 30-40% от диаметра. Таблетки для парентерального применения должны полностью растворяться и отвечать требованиям стерильности. В зависимости от физико-химических свойств лекарственных веществ, их дозировки и метода получения применяют связующие вещества, разбавители, разрыхлители, скользящие и смазывающие вещества, красители, корригенты и другие группы вспомогательных веществ, разрешенные к медицинскому применению.

**Вспомогательные вещества.** Связующие вещества применяют для грануляции и обеспечения необходимой прочности таблеток при прессовании. Для обеспечения необходимой массы таблеток, если в их состав входят малые количества лекарственных веществ, применяют разбавители.

С целью улучшения биодоступности труднорастворимых и гидрофобных лекарственных веществ применяют в основном **водорастворимые разбавители**. **Разрыхлители** применяют для обеспечения необходимой распадаемости таблеток или растворения лекарственных веществ.

**Скользящие и смазывающие вещества** применяют для улучшения текучести таблетлируемых смесей и уменьшения <sup>74</sup> прилипания таблеток к прессующим поверхностям.

В частных статьях должны быть приведены перечень применяемых вспомогательных веществ и средняя масса таблетки. Общее количество вспомогательных веществ не должно превышать 20 % от массы лекарственных веществ. Исключения от нормы указаны в соответствующих частных статьях.

Количество твина - 80, стеариновой кислоты, кальция или магния стеарата не должно превышать 1 %, талька - 3 %, аэросила - 10 % от массы таблетки, за исключением отдельных случаев, указанных в частных статьях. Определение талька и аэросила проводят согласно приложению 1.

**Получение.** Таблетки, покрытые оболочками (Tabulettae obductae), получают наращиванием или прессованием. Для покрытия таблеток оболочками применяют: сахар, молочный сахар, декстрин, крахмал, муку пшеничную, карбонат магния, масла растительные, какао, воск, краски и лаки пищевые, ацетилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу, ацетилфталилцеллюлозу, этилцеллюлозу, метилцеллюлозу, стеарат кальция, стеариновую кислоту.

Разновидностью таблеток, покрытых оболочкой, являются так называемые кишечнорастворимые таблетки, покрытые специальной оболочкой и предназначенные для всасывания в полости кишечника. Масса таблетки, покрытой оболочкой, не должна превышать удвоенной массы таблетки без оболочки. Масса таблетки без оболочки указана в отдельных статьях (проверяется только заводом-изготовителем).

**Истирание.** Таблетки должны обладать достаточной прочностью при механических воздействиях в процессе упаковки, транспортировки и хранения. Прочность на истирание должна быть не менее 97 % при испытании согласно приложению. Для таблеток, покрытых оболочкой, прочность на истирание не проверяется.

Таблетки, предназначенные для внутреннего применения, должны распадаться или растворяться в желудочно-кишечном тракте. Общие требования к качеству таблеток по ГФ РК включают определение распадаемости, проведение теста «Растворение», определение средней массы таблеток, установление подлинности и количественного содержания действующих веществ в таблетках.

**Распадаемость.** Время распадаемости должно быть в частных статьях. При отсутствии этих указаний таблетки должны распадаться в течение не более 15 мин., таблетки, покрытые оболочкой – не более 30 мин. Кишечно-растворимые таблетки не должны распадаться в течение 1 часа в растворе кислоты хлороводородной (0,1 моль/л) и после промывания водой должны распадаться в растворе натрия гидрокарбоната (рН от 7,5 до 8,0) в течение не более 1 часа, если нет других указаний в частной статье.



**Растворение.** Количество растворенного за 45 мин в воде лекарственного вещества должно быть не менее 75%, если нет других указаний в частных статьях.

**Средняя масса таблеток.** Определяют взвешиванием 20 таблеток с точностью до 0,001 г. Массу отдельных таблеток определяют взвешиванием порознь 20 таблеток с точностью до 0,001 г. Отклонение в массе отдельных таблеток (за исключением таблеток, покрытых оболочкой методом наращивания) допускается в следующих пределах: о для таблеток массой 0,1 г и менее  $\pm 10\%$ ; о массой более 0,1 г и менее 0,3 г  $\pm 7,5\%$ ; о массой 0,3 г и более  $\pm 5\%$  от средней массы таблеток.

**Иллюстративный материал:**

- презентация Microsoft Power Point.

**Литература**

**основная:**

**на русском языке:**

13. Арыстанова Т.А. Фармацевтическая химия, учебник, учебник, том I: - Алматы: «Эверо», 2015.-572 с.
14. Арыстанова Т.А. Фармацевтическая химия, учебник, учебник, том II: - Алматы: «Эверо», 2015.-640с.
15. Государственная фармакопея Республики Казахстан.-Алматы: «Жибек жолы», 2008.- Том 1.- 592с.
16. Государственная фармакопея Республики Казахстан.- Алматы: «Жибек жолы», 2009.- Том 2.- 804с.
17. Государственная фармакопея Республики Казахстан.-Алматы: «Жибек жолы», 2014.- Том 3.-729с.
18. Контроль качества и стандартизация лекарственных средств: методическое пособие / под ред. Раменской Г. В., Ордабаевой С. К.-М: I МГМУ; - Шымкент: 2015. - 285 с.
19. Ордабаева С.К. Анализ лекарственных препаратов, производных ароматических соединений: учебное пособие.-Шымкент: «Элем», 2012.-250 с.
20. Раменская Г.В. Фармацевтическая химия: учебник.-М.:БИНОМ. Лаборатория знаний, 2015.-467 с.
21. Руководство к лабораторным занятиям по фармацевтической химии под редакцией Г.В. Раменской.-М.: Пилот.-2016.-352 с.
22. Халиуллин, Ф. А. Инфракрасная спектроскопия в фармацевтическом анализе: учебное пособие / - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. - 160 с
23. Method validation in pharmaceutical analysis: a guide to best practice / editors dr. Joachim Ermer. - 2nd ed. - Germany: Wiley-VCH, 2015. - 418 p.
24. Watson, David G. Pharmaceutical analysis: a textboor for pharmacy students and pharmaceutical chemists / David G. Watson. - 4th ed. - Philadelphia: Elsevier, 2017. - 459 p.

**на казахском языке**

12. Арыстанова Т.Ә. Фармацевтикалық химия: оқулық, т.1-Алматы: «Эверо», 2015.-592 б.
13. Арыстанова Т.Ә. Фармацевтикалық химия: оқулық, т.2-Алматы: «Эверо», 2015.-602б.
14. Баубеков, С. Ж. Стандарттау, сертификаттау және метрология: оқулық. 0104000 - "Кәсіби оқыту" /.- Алматы : Эверо, 2011. - 328 бет. с.
15. Байөміров, М. Е. Стандарттау және метрология негізінде өнімдер мен қызмет түрлерін сертификаттау: /.- Алматы: Эверо, 2011. - 192 бет. с.
16. Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы.-Алматы: «Жібек жолы», 2008.-I Т.-592б.

17. Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы.-Алматы: «Жібек жолы», 2009.-2 Т.-804б.
18. Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы.-Алматы: «Жібек жолы», 2014.-3 Т.-709б.
19. Краснов, Е. А. Фармациялық химия сұрақтар мен жауаптар түрінде : оқу құралы = Фармацевтическая химия в вопросах и ответах: учебное пособие. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. - 704 с
20. Ордабаева С.К., Қарақұлова А.Ш. Глицирризин қышқылы тундыларының дәрілік препараттарының бірыңғайланған сапасын бақылау әдістемелерін жасау: ғылыми-әдістемелік нұсқау.-Шымкент: «Әлем».- 2013.-92 б.
21. Рахманова, Ж. С. Метрология негіздері: оқулық; ҚР БҒМ. - Алматы: Эверо, 2013. - 164 бет. С
22. Шоқаева, С. Метрология және өлшеулер: монография / С. Шоқаева ; ҚР білім, мәдениет және денсаулық сақтау министрлігі.-Алматы: Республикалық баспа кабинеті, 1998. - 88 с

#### **электронные ресурсы:**

11. Арзамасцев, А. П. Фармацевтическая химия [Электронный ресурс]: учеб. пособие / А. П. Арзамасцев. - Электрон. текстовые дан. ( 86,7 Мб). - М.: "ГЭОТАР-Медиа", 2011. - 640 с. эл. опт. диск (CD-ROM).
12. Контроль качества и стандартизация лекарственных средств [Электронный ресурс]: методическое пособие / под ред. Раменской Г. В., Ордабаевой С. К.-М: І МГМУ; Шымкент: ЮКГФА.-Электрон. текстовые дан. (4.91Мб). 2015. – 285 с.
13. Ордабаева, С. К. Анализ лекарственных препаратов, производных ароматических соединений Шымкент: «Әлем», 2012. - 300 с.
14. Ордабаева С.К., Карақұлова А.Ш. Фармацевтикалық химия. Ароматты қосылыстар. [Электронды ресурс]: Оқулық. / С. К. Ордабаева; А.Ш. Карақұлова; ҚР денсаулық сақтау министрлігі. ОҚМФА. - Электронды мәтінді мәлімет (12.5Мб). - Шымкент: ОҚМФА,- Шымкент, 2016.-296 б.
15. Фармацевтическая химия [Электронный ресурс]: учебник / под ред. Т. В. Плетневой. - Электрон. текстовые дан. ( 50,6Мб). - М : ГЭОТАР-Медиа, 2017
16. The British Pharmacopoeia (BP 2016). – London The Stationery Office.-2016.
17. The European Pharmacopoeia 8.4.- EDQM.-2015.
18. The Japanese Pharmacopoeia, 16<sup>th</sup> edition.- 2013.
19. The International Pharmacopoeia, 5<sup>th</sup> ed. – Geneva: WHO.- 2015.
20. The United States Pharmacopoeia, 38 National Formulary 33.-2015.

#### **дополнительная:**

8. Арыстанова Т.А., Арыстанов Ж.М. Инновационные технологии в фармацевтическом образовании: обучение и контроль. Учебно-методическое пособие. – Шымкент, 2012.- 175с.
9. Краснов, Е. А. Фармацевтическая химия в вопросах и ответах: учебное пособие. - М.: "Литтерра", 2016. - 352 с.
10. Ордабаева С.К., Надирова С.Н. Унифицированные методики хроматографического анализа лекарственных форм метронидазола: научно-методические рекомендации.-Шымкент: «Әлем», 2015. – 84 с.
11. Турсубекова, Б. И. Бейорганикалық дәрілік заттарды талдау: оқу құралы.- Алматы: «Эверо», 2016. - 120 бет. С
12. English for the pharmaceutical industry: textbook / M. Bucheler [and etc.]. - New York: Oxford University Press, 2014. - 96 p. +эл. опт. диск (CD-ROM).

13. Cairns, D. Essentials of pharmaceutical chemistry: textbook / D. Cairns. - 4th ed. - London: [s. n.], 2013. - 308 p
14. Georgiyants V.A., Bezugly P.O., Burian G.O., Abu Sharkh A.I., Taran K.A. Pharmaceutical chemistry. Lectures for English-speaking students: Ph24 the study guide for students of higher schools – Kharkiv: NUPh; Original, 2013. – 527 p.

#### **Контрольные вопросы**

- Таблетки
- Вспомогательные вещества
- Истирание
- Растворение
- Распадаемость
- средняя масса таблеток

#### **Лекция 3**

#### **Анализ показателей качества лекарственных средств для парентерального применения в соответствии и с НД (инъекционные ЛС, порошок для приготовления инъекционных ЛС)**

**Цель:** сформировать у студентов знания о анализ показателей качества лекарственных средств для парентерального применения в соответствии и с НД (инъекционные ЛС, порошок для приготовления инъекционных ЛС) по контролю за качеством и безопасностью лекарственных средств

#### **Тезисы лекции**

##### **План:**

- инъекционные ЛС, порошок для приготовления инъекционных ЛС
- преимущества и недостатки парентерального пути введения
- Показатели качества
- Испытание на извлекаемый объем парентеральных препаратов
- Однородность содержания

#### **ОФС ГФ РК. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА ДЛЯ ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ Parenteralia**

Лекарственные средства для парентерального применения - стерильные лекарственные средства, предназначенные для введения путем инъекций, инфузий или имплантаций в организм человека или животного.

Для изготовления лекарственных средств парентерального применения используют вспомогательные вещества:

- обеспечивающие изотоничность препаратов относительно крови, регулирующие pH,
- улучшающие растворимость действующих веществ, предотвращающие их разложение,
- обеспечивающие соответствующие антимикробные свойства препарата.

Лекарственные средства для парентерального применения классифицируют:

- ✓ Инъекционные лекарственные средства
- ✓ Концентраты для инъекционных или внутривенных инфузионных лекарственных средств
- ✓ Внутривенные инфузионные лекарственные средства

- ✓ Порошки для инъекционных или внутривенных инфузионных лекарственных средств
- ✓ Имплантаты

### **Преимущества и недостатки парентерального пути введения**

- быстрое действие и 100% биологическая доступность лекарственного вещества;
- точность и удобство дозирования;
- возможность введения лекарственного вещества больному находящемуся в бессознательном состоянии, или когда лекарство нельзя вводить через рот;
- отсутствие воздействия пищеварительных ферментов, что имеет место при пероральном приеме лекарств;
- возможность создания больших запасов стерильных растворов, что облегчает и ускоряет их отпуск из аптек;
- отсутствие необходимости коррекции вкуса, запаха, цвета лекарственной формы. при введении жидкостей через поврежденный покров кожи в кровь легко могут попасть патогенные микроорганизмы;
- вместе с раствором для инъекций в организм может быть введен воздух, вызывающий эмболию сосудов или расстройство сердечной деятельности;
- даже незначительные количества посторонних примесей могут оказать вредное влияние на организм больного;
- психоэмоциональный аспект, связанный с болезненностью инъекционного пути введения;
- инъекции лекарств могут осуществляться только квалифицированными специалистами.

### **Инъекционные лекарственные средства**

Стерильные растворы, эмульсии или суспензии. Растворы для инъекций должны быть прозрачными и практически свободными от частиц. Эмульсии для инъекций не должны обнаруживать признаков расслоения. В суспензиях для инъекций может наблюдаться осадок, который должен быстро диспергироваться при взбалтывании, образуя суспензию. Образовавшаяся суспензия должна быть достаточно стабильной для того, чтобы обеспечить необходимую дозу при введении.

*Растворители, исходные и вспомогательные вещества*, применяемые для приготовления лекарственных форм для инъекций должны быть разрешенными к медицинскому применению и соответствовать требованиям нормативной документации.

### **Жидкие лекарственные средства для парентерального применения контролируют по следующим показателям качества:**

- ✓ описание;
- ✓ идентификация;
- ✓ прозрачность;
- ✓ цветность;
- ✓ pH;
- ✓ родственные примеси;
- ✓ извлекаемый объем;
- ✓ однородность содержания;
- ✓ стерильность;
- ✓ пирогены или бактериальные эндотоксины;
- ✓ аномальная токсичность;
- ✓ механические включения;
- ✓ количественное определение.



Основным документом, нормирующим качество выпускаемых в нашей стране лекарств, является Государственная Фармакопея. В Республике Казахстан соблюдается приоритетность фармакопей:

I уровень – ГФ РК

II уровень – Европейская Фармакопея

III уровень – Британская фармакопея

IV уровень – Фармакопея США.

**Описание.** Прозрачная бесцветная или слегка желтоватая жидкость. Для определения внешнего вида, сначала обратила внимание на целостность упаковки, затем ампулу рассмотрела визуально, при дневном освещении на белом фоне. Прозрачная жидкость, что соответствует требованиям ГФ РК.

**Прозрачность. (2.2.1).** Для исследования использовала ГФ РК т.1, 2.2.1 «Определение прозрачности и степени опалесценции жидкостей».

Препарат должен быть прозрачным по сравнению с *водой для инъекций Р*.

Для проведения испытаний сначала готовят раствор S.

Берут одинаковые пробирки из бесцветного прозрачного нейтрального стекла с плоским дном, имеющие внутренний диаметр 15мм. Из мерного стакана раствор S влила в пробирку с толщиной слоя 40мм, во вторую пробирку влила той же толщиной слоя воду для инъекций Р. Сравнение жидкостей провела в рассеянном дневном свете, просматривая образцы вдоль вертикальной оси пробирок на черном фоне.

Испытуемую жидкость считают прозрачной, если она выдерживает сравнение с водой для инъекций Р.

## **2.2.2. ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТЕПЕНИ ОКРАСКИ ЖИДКОСТЕЙ**

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

Бесцветной считается жидкость, если ее окраска не отличается от воды (в случае растворов – от соответствующего растворителя) или она окрашена не более интенсивно, чем эталон В<sub>9</sub>.

Сравнение степени окраски жидкости с эталонами (В, BY, Y, GY, R)<sub>1-3</sub> обычно проводят по методу 1; в случае использования эталонов В<sub>4-9</sub>, (BY, Y, GY, R)<sub>4-7</sub> применяют метод 2.

### **Метод 1**

Испытания проводят в одинаковых пробирках из бесцветного, прозрачного, нейтрального стекла с внутренним диаметром около 12 мм, используя равные объемы – 2,0 мл испытуемой жидкости и воды, или растворителя, или эталона сравнения, описанного в статье. Сравнивают окраску при рассеянном дневном свете, горизонтально (перпендикулярно оси пробирок) на матово-белом фоне.

### **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 статье. Сравнивают окраску при рассеянном дневном свете сверху вдоль вертикальной оси пробирок на матово-белом фоне.

## **Механические включения: невидимые частицы (2.9.19).**

Данному испытанию должны подвергаться растворы для инфузий или инъекционные растворы в контейнерах с номинальным объемом более 100 мл. Испытанию также подвергаются лекарственные средства, применяемые в ветеринарной практике и выпускаемые в контейнерах с номинальным объемом более 100 мл, и когда содержимое

контейнера эквивалентно дозе более 1.4 мл на кг массы тела, а также растворы для инфузий или инъекционные растворы.

**Механические включения. (2.9.20).**

Удаляют наклеенные этикетки с ампулы, моют ампулы снаружи и просушивают. Плавное переворачивают ампулу, избегая образования воздушных пузырьков, и просматривают в течение около 5 с перед белым фоном в дневном освещении. Повторяют эту процедуру перед черным фоном. Видимых частиц при просмотре не обнаружено.

**ГФ РК, 2.9.17. «Испытание на извлекаемый объем парентеральных препаратов»**

- Отбирают один контейнер, если номинальный объем составляет 10 мл и более,
- 3 контейнера, если номинальный объем более, чем 3 мл и менее, чем 10 мл,
- 5 контейнеров, если номинальный объем составляет 3 мл или менее.

Переносят индивидуально общее содержимое каждого выбранного контейнера в сухой подкожный шприц вместимостью, не превышающей 3-х кратный измеряемый объем, и насаживают иглу 21 размера и не менее, чем 2.5 см длиной.

Удаляют любые пузырьки воздуха из шприца и иглы, затем, извлекают содержимое шприца без опорожнения иглы в сухой стандартизованный цилиндр (градуированный предпочтительнее цилиндра с обозначенной меткой).

<b>Номинальный объем (мл)</b>	<b>Избыточный объем (мл)</b>	
	<b>Для подвиж- ных жидкостей</b>	<b>Для вязких жидкостей</b>
0.5	0.10	0.12
1.0	0.10	0.15
2.0	0.15	0.25
5.0	0.30	0.50
10.0	0.50	0.70
20.0	0.60	0.90
30.0	0.80	1.20
50.0 и более	2 %	3 %

**ГФ РК (2.9.19). Механические включения: невидимые частицы**

Данному испытанию должны подвергаться растворы для инфузий или инъекционные растворы в контейнерах с номинальным объемом более 100 мл. Испытанию также подвергаются лекарственные средства, применяемые в ветеринарной практике и выпускаемые в контейнерах с номинальным объемом более 100 мл, и когда содержимое контейнера эквивалентно дозе более 1.4 мл на кг массы тела, а также растворы для инфузий или инъекционные растворы. Продукты с указанием на ярлыке, что продукт должен использоваться с заключительным фильтром, освобождены от этих требований.

Механические включения инъекционных и внутривенных инфузионных растворов - это посторонние подвижные нерастворимые частицы, за исключением пузырьков газа, случайно присутствующих в растворах.

Оборудование. Для контроля используют прибор, основанный на принципе светоблокировки, который автоматически измеряет количество и размер частиц.

Прибор калибруют, используя дисперсионные взвеси *СО ГФ РК сферических частиц* размером от 5 мкм до 25 мкм.

Перемешивают содержимое образца, медленно и непрерывно переворачивая контейнер пять раз. При необходимости осторожно удаляют этикетки и колпачки. Внешние поверхности вскрываемого контейнера очищают струей *воды, свободной от частиц* и вскрывают контейнер, избегая внесения какого-либо загрязнения. Для удаления пузырьков воздуха дают отстояться раствору в течение 2 мин.

Отбирают четыре пробы, не менее 5 мл каждая, и определяют количество частиц с размерами, указанные в соответствующем нормативном документе. Исключают результат, полученный для первой пробы, и рассчитывают среднее количество частиц в испытуемом образце.

#### **ГФ РК Однородность содержания (2.9.6)**

### **2.9.6. ОДНОРОДНОСТЬ СОДЕРЖАНИЯ ДЕЙСТВУЮЩЕГО ВЕЩЕСТВА В ЕДИНИЦЕ ДОЗИРОВАННОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА**

*Данное испытание не распространяется на поливитаминные препараты и препараты, содержащие микроэлементы.*

Испытание на однородность содержания действующего вещества в единице дозированного лекарственного средства основывается на количественном определении содержания в индивидуальных однократных единицах лекарственного средства с целью выяснения, находится ли это содержание внутри пределов, установленных по отношению к среднему содержанию в испытуемом образце.

Используя подходящую аналитическую методику, определяют содержание действующего вещества в каждой из 10 дозированных единиц лекарственного средства, отобранных по статистически обоснованной схеме. Лекарственное средство выдерживает испытание, если содержание в каждой его однократной единице находится в пределах 85 - 115 % от среднего содержания. Лекарственное средство не выдерживает испытание, если содержание более чем в одной единице выходит за вышеуказанные пределы или если содержание хотя бы в одной единице выходит за пределы 75 - 125 % от среднего содержания.

**Стерильность (2.6.1). Лекарственные средства для парентерального применения** должны выдерживать испытание на стерильность.

Стерильность - это отсутствие живых микроорганизмов. Для стерильных лекарственных форм наличие микроорганизмов, даже в малом количестве, может стать летальным, учитывая беспрепятственное попадание микроорганизмов в кровь или на слизистые оболочки организма, при условии ослабленного иммунитета человека.

Определение стерильности растворов проводится путем посева и инкубации на специальных тест-средах образцов каждой серии продукции. При обнаружении роста микроорганизмов хотя бы в одной пробирке испытание повторяют на таком же количестве сосудов. И только при отсутствии роста при повторном посеве серия считается стерильной.

Определению стерильности подвергают ампулы или флаконы каждой серии, одновременно подвергавшиеся стерилизации в одном стерилизующем аппарате.

**Стерильность готовых ЛС проверяется следующими микробиологическими методами:**

- метод прямого посева;
  - метод мембранной фильтрации.
- используют питательные среды:
- жидкая *тиогликолевая среда* для выявления анаэробных и аэробных бактерий;

- жидкая среда на основе гидролизата казеина и соевых бобов (*среда Сабуро*) для выявления грибов и аэробных бактерий.

Питательные среды готовятся из отдельных ингредиентов в соответствии с ГФ, а также из коммерческой дегидратированной среды в соответствии с прилагаемыми инструкциями.

**Стерильность (2.6.1). Лекарственные средства для парентерального применения** должны выдерживать испытание на стерильность.

Жидкая тиогликолевая среда предназначена в первую очередь для выращивания анаэробных бактерий, однако может быть также использована для выделения аэробных бактерий.

Соево-казеиновая среда предназначена в первую очередь для выращивания аэробных бактерий, однако может быть также использована для выделения грибов.

## ИСПЫТАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА НА СТЕРИЛЬНОСТЬ

Испытание методом мембранной фильтрации.

Используют мембранные фильтры с номинальным размером пор не более 0.45 мкм, способные эффективно задерживать микроорганизмы. Фильтры стерилизуют при температуре  $121 \pm 1^\circ\text{C}$  20 мин.

Испытуемый препарат растворяют в воде для инъекций, фильтруют через стерильную мембрану, которую промывают от раствора 3-5 порциями растворителя по 100 мл, разрезают стерильными ножницами на 2 части, одну из них помещают в колбу с тиогликолевой средой, вторую – в среду Сабуро, 7 дней инкубируют при ежедневном просмотре. Все операции проводят в асептических условиях.

При отсутствии других указаний в частной статье посеы инкубируют не менее 14 сут при температуре от  $30^\circ\text{C}$  до  $35^\circ\text{C}$  (питательные среды, предназначенные преимущественно для выявления бактерий) и при температуре от  $20^\circ\text{C}$  до  $25^\circ\text{C}$  (питательные среды, предназначенные преимущественно для выявления грибов).

Испытание методом прямого посева

Исследуемое лекарственное средство вносят непосредственно в питательную среду в количестве, указанном в Табл. 2.6.1.-2. При отсутствии других указаний в частной статье количество лекарственного средства должно составлять не более 10 % от объема питательной среды.

В том, случае, если лекарственное средство обладает антимикробной активностью в условиях испытания, ее нейтрализуют путем добавления подходящих нейтрализаторов или увеличения объема питательной среды.

Лекарственное средство выдерживает испытание на стерильность, если при визуальном учете не обнаруживается рост микроорганизмов.

## 2.6.14. БАКТЕРИАЛЬНЫЕ ЭНДОТОКСИНЫ

При проведении испытания на бактериальные эндотоксины (ЛАЛ-теста) используют лизат амебоцитов мечехвоста *Limulus polyphemus*. Прибавление раствора, содержащего эндотоксины, к раствору лизата приводит к появлению мутности, осаждению или гелеобразованию смеси. Скорость реакции зависит от концентрации эндотоксинов, pH и температуры.

Эндотоксины + лизат клеток (амебоцитов) крови мечехвостов

↓ в результате

Гель («гель-тромб тест»)

«+» гель-тромб тест	«-» гель-тромб тест
образуется гель, не вытекающий из лунки планшета при переворачивании	гель не образуется, т.к. эндотоксины ингибируют процесс гелеобразования



Преимущества:

- ✓ высокая чувствительность к пирогенам (в 100 раз);
- ✓ оценка ЛВ, которые невозможно проверить на животных;
- ✓ быстрота выполнения  $t_{min}$  около 1,5 ч (для одного испытания);
- ✓ испытания проводит один человек.

### 2.6.8. ПИРОГЕНЫ

Биологический метод. Испытание на пирогены состоит в измерении повышения температуры тела, вызываемого у кроликов внутривенным введением стерильного раствора испытуемого лекарственного средства.

Каждого кролика содержат в отдельной клетке на полноценном пищевом рационе, ограждая от раздражающих воздействий (акустических, оптических и других). В помещениях, где находятся животные и проводятся испытания, поддерживают постоянную температуру воздуха  $20 \pm 3$  °С. Перед испытанием проводят осмотр животных и отбирают здоровых кроликов одного пола, не альбиносов, с массой тела от 2,0 до 3,5 кг, которые не теряли в массе в течение предыдущей недели. За 18 часов до испытания кроликов лишают корма без ограничения воды. Во время опыта животные не получают ни корма, ни воды. Испытуемое лекарственное средство вводят в ушную вену кролика. Объем инъецируемого раствора должен составлять не менее 0,2 мл и не более 10 мл на 1,0 кг массы тела животного. Перед введением раствор подогревают до температуры  $37,0 \pm 2$  °С.

Измерения температуры после внутривенного введения испытуемого лекарственного средства проводят с интервалом не более 30 минут на протяжении трех часов. При других путях парентерального введения – на протяжении пяти часов.

Раствор лекарственного вещества считаются непирогенными, если после введения ни у одного из трех подопытных кроликов ни при одном из трех измерений не наблюдалось повышение температуры более, чем на  $0,6^{\circ}$  С по сравнению с исходной температурой, и в сумме повышение температуры у 3 кроликов не превышало  $1,4^{\circ}$  С.

Если эта сумма превышает  $2,2^{\circ}$  С, исследуемый раствор лекарственного средства считают пирогенным.

Когда сумма повышений температуры тела у трех кроликов находится в пределах от  $1,5$  до  $2,2^{\circ}$  С, испытание повторяют дополнительно на пяти кроликах.

### 2.6.9. АНОМАЛЬНАЯ ТОКСИЧНОСТЬ

Количество испытуемого лекарственного средства, указанное в частной статье, растворенное в 0.5 мл воды для инъекций *Р* или в стерильном растворе 9 г/л натрия хлорида, вводят внутривенно каждой из пяти здоровых мышей массой от 17 г до 22 г. Раствор вводят в течение интервала времени от 15 с до 30 с при отсутствии других указаний в частной статье.

Образец выдерживает испытание, если ни одна из мышей не погибает в пределах 24 ч или в течение времени, указанного в частной статье.

Если более чем одно животное погибает, образец не проходит испытание.

В случае гибели одного из животных испытание повторяют.

Образец проходит испытание, если ни одно из животных во второй группе не погибает в пределах указанного интервала времени.

Для лекарственных средств парентерального применения, в состав которых входят антимикробные консерванты, уполномоченному органу должны быть представлены данные, подтверждающие эффективность выбранных консервантов. Метод определения и критерии оценки эффективности консервантов должны соответствовать требованиям раздела «Эффективность антимикробных консервантов» (5.1.3).

(Лекарственные средства для парентерального применения изготавливают с использованием материалов и методов, обеспечивающих стерильность и

предотвращающих загрязнение лекарственных средств и рост микроорганизмов в соответствии с требованиями раздела «Методы приготовления стерильных продуктов» (5.1.1).

Вода, используемая в производстве лекарственных средств для парентерального применения, должна соответствовать требованиям, указанным в монографии «Вода для инъекций».

### **Порошки для приготовления инъекционных или внутривенных инфузионных лекарственных средств**

Порошки для приготовления инъекционных или внутривенных инфузионных лекарственных средств представляют собой твердые стерильные вещества, помещенные в контейнер. При встряхивании с указанным объемом соответствующей стерильной жидкости они быстро образуют или прозрачный, свободный от частиц раствор, или однородную суспензию. После растворения или суспендирования они должны соответствовать требованиям, предъявляемым к внутривенным инфузионным или инъекционным лекарственным средствам.

Лиофилизированные препараты для парентерального применения рассматривают как порошки для приготовления инъекционных или внутривенных инфузионных лекарственных средств.

#### **Однородность содержания (2.9.6, А).**

Порошки для приготовления инъекционных или внутривенных инфузионных лекарственных средств с содержанием действующего вещества менее 2 мг или менее 2 % от общей массы, или с массой дозированной единицы, равной 40 мг или менее, должны выдерживать испытание однородности содержания действующего вещества в единице дозированного лекарственного средства, при отсутствии других указаний в частной статье. Для препаратов, в состав которых входит более одного действующего вещества, требования распространяются на вещества, содержание которых соответствуют выше указанным условиям.

#### **Однородность массы (2.9.5).**

Порошки для приготовления инъекционных или внутривенных инфузионных лекарственных средств должны выдерживать испытание однородности массы для единицы дозированного лекарственного средства. Испытание однородности массы не требуется, если испытание однородности содержания действующего вещества предусмотрено для всех действующих веществ.

20 единиц дозированного лекарственного средства или содержимое каждого из 20 контейнеров, в случае однодозовых лекарственных средств в индивидуальных контейнерах, отбирают по статистически обоснованной схеме, взвешивают каждую *в отдельности* и рассчитывают среднюю массу. Лекарственное средство считают выдержавшим испытание, если не более двух индивидуальных масс отклоняются от средней массы на величину, превышающую значение, указанное в Табл. 2.9.5.-1. При этом ни одна индивидуальная масса не должна отклоняться от средней массы на величину, в два раза превышающую значение, указанное в Табл. 2.9.5.-1.

#### **Маркировка**

На этикетке дополнительно указывают:

- название и концентрацию каждого антимикробного консерванта;
- - при необходимости информацию о том, что раствор прошел фильтр тонкой очистки;
- - при необходимости, информацию о том, что лекарственное средство свободно от бактериальных эндотоксинов или апиrogenно.

## **Упаковка**

- Лекарственные формы для парентерального применения выпускают **во флаконах, ампулах, шприцах, картриджах или полимерной упаковке**. Упаковки должны быть изготовлены из достаточно прозрачных материалов, позволяющих проводить визуальный контроль содержимого, за исключением упаковки для имплантатов и других случаев, описанных в фармакопейных статьях.

## **Хранение**

- В стерильных воздухонепроницаемых контейнерах с контролем первого вскрытия.

## **Иллюстративный материал:**

- презентация Microsoft Power Point.

## **Литература**

### **основная:**

### **на русском языке:**

25. Арыстанова Т.А. Фармацевтическая химия, учебник, учебник, том I: - Алматы: «Эверо», 2015.-572 с.
26. Арыстанова Т.А. Фармацевтическая химия, учебник, учебник, том II: - Алматы: «Эверо», 2015.-640с.
27. Государственная фармакопея Республики Казахстан.-Алматы: «Жибек жолы», 2008.- Том 1.- 592с.
28. Государственная фармакопея Республики Казахстан.- Алматы: «Жибек жолы», 2009.- Том 2.- 804с.
29. Государственная фармакопея Республики Казахстан.-Алматы: «Жибек жолы», 2014.- Том 3.-729с.
30. Контроль качества и стандартизация лекарственных средств: методическое пособие / под ред. Раменской Г. В., Ордабаевой С. К.-М: ІМГМУ;- Шымкент: 2015. - 285 с.
31. Ордабаева С.К. Анализ лекарственных препаратов, производных ароматических соединений: учебное пособие.-Шымкент: «Әлем», 2012.-250 с.
32. Раменская Г.В. Фармацевтическая химия: учебник.-М.:БИНОМ. Лаборатория знаний, 2015.-467 с.
33. Руководство к лабораторным занятиям по фармацевтической химии под редакцией Г.В. Раменской.-М.: Пилот.-2016.-352 с.
34. Халиуллин, Ф. А. Инфракрасная спектроскопия в фармацевтическом анализе: учебное пособие / - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. - 160 с
35. Method validation in pharmaceutical analysis: a guide to best practice / editors dr. Joachim Ermer. - 2nd ed. - Germany: Wiley-VCH, 2015. - 418 p.
36. Watson, David G. Pharmaceutical analysis: a textboor for pharmacy students and pharmaceutical chemists / David G. Watson. - 4th ed. - Philadelphia: Elsevier, 2017. - 459 p.

### **на казахском языке**

23. Арыстанова Т.Ә. Фармацевтикалық химия: оқулық.т.1-Алматы: «Эверо», 2015.-592 б.
24. Арыстанова Т.Ә. Фармацевтикалық химия: оқулық.т.2-Алматы: «Эверо», 2015.-602б.
25. Баубеков, С. Ж. Стандарттау, сертификаттау және метрология: оқулық. 0104000 - "Кәсіби оқыту" / . - Алматы : Эверо, 2011. - 328 бет. с.

26. Байөміров, М. Е. Стандарттау және метрология негізінде өнімдер мен қызмет түрлерін сертификаттау: / - Алматы: Эверо, 2011. - 192 бет. с.
27. Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы.-Алматы: «Жібек жолы», 2008.-1 Т.-592б.
28. Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы.-Алматы: «Жібек жолы», 2009.-2 Т.-804б.
29. Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы.-Алматы: «Жібек жолы», 2014.-3 Т.-709б.
30. Краснов, Е. А. Фармациялық химия сұрақтар мен жауаптар түрінде : оқу құралы = Фармацевтическая химия в вопросах и ответах: учебное пособие. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. - 704 с
31. Ордабаева С.К., Каракулова А.Ш. Глицирризин қышқылы тундыларының дәрілік препараттарының бірыңғайланған сапасын бақылау әдістемелерін жасау: ғылыми-әдістемелік нұсқау.-Шымкент: «Әлем».- 2013.-92 б.
32. Рахманова, Ж. С. Метрология негіздері: оқулық; ҚР БҒМ. - Алматы: Эверо, 2013. - 164 бет. С
33. Шоқаева, С. Метрология және өлшеулер: монография / С. Шоқаева ; ҚР білім, мәдениет және денсаулық сақтау министрлігі.-Алматы: Республикалық баспа кабинеті, 1998. - 88 с

#### **электронные ресурсы:**

21. Арзамасцев, А. П. Фармацевтическая химия [Электронный ресурс]: учеб. пособие / А. П. Арзамасцев. - Электрон. текстовые дан. ( 86,7 Мб). - М.: "ГЭОТАР-Медиа", 2011. - 640 с. эл. опт. диск (CD-ROM).
22. Контроль качества и стандартизация лекарственных средств [Электронный ресурс]: методическое пособие / под ред. Раменской Г. В., Ордабаевой С. К.-М: І МГМУ; Шымкент: ЮКГФА.-Электрон. текстовые дан. (4.91Мб). 2015. – 285 с.
23. Ордабаева, С. К. Анализ лекарственных препаратов, производных ароматических соединений Шымкент: «Әлем», 2012. - 300 с.
24. Ордабаева С.К., Каракулова А.Ш. Фармацевтикалық химия. Ароматты қосылыстар. [Электронды ресурс]: Оқулық. / С. К. Ордабаева; А.Ш. Каракулова; ҚР денсаулық сақтау министрлігі. ОКМФА. - Электронды мәтінді мәлімет (12.5Мб). - Шымкент: ОКМФА,- Шымкент, 2016.-296 б.
25. Фармацевтическая химия [Электронный ресурс]: учебник / под ред. Т. В. Плетневой. - Электрон. текстовые дан. ( 50,6Мб). - М : ГЭОТАР-Медиа, 2017
26. The British Pharmacopoeia (BP 2016). – London The Stationery Office.-2016.
27. The European Pharmacopoeia 8.4.- EDQM.-2015.
28. The Japanese Pharmacopoeia, 16<sup>th</sup> edition.- 2013.
29. The International Pharmacopoeia, 5<sup>th</sup> ed. – Geneva: WHO.- 2015.
30. The United States Pharmacopeia, 38 National Formulary 33.-2015.

#### **дополнительная:**

15. Арыстанова Т.А., Арыстанов Ж.М. Инновационные технологии в фармацевтическом образовании: обучение и контроль. Учебно-методическое пособие. – Шымкент, 2012.- 175с.
16. Краснов, Е. А. Фармацевтическая химия в вопросах и ответах: учебное пособие. - М.: "Литтерра", 2016. - 352 с.
17. Ордабаева С.К., Надирова С.Н. Унифицированные методики хроматографического анализа лекарственных форм метронидазола: научно-методические рекомендации.- Шымкент: «Әлем», 2015. – 84 с.

18. Турсубекова, Б. И. Бейорганикалық дәрілік заттарды талдау: оқу құралы.- Алматы: «Эверо», 2016. - 120 бет. С
19. English for the pharmaceutical industry: textbook / M. Bucheler [and etc.]. - New York: Oxford University Press, 2014. - 96 p. +эл. опт. диск (CD-ROM).
20. Cairns, D. Essentials of pharmaceutical chemistry: textbook / D. Cairns. - 4th ed. - London: [s. n.], 2013. - 308 p
21. Georgiyants V.A., Bezugly P.O., Burian G.O., Abu Sharkh A.I., Taran K.A. Pharmaceutical chemistry. Lectures for English-speaking students: Ph24 the study guide for students of higher schools – Kharkiv: NUPh; Original, 2013. – 527 p.

#### **Контрольные вопросы**

- инъекционные ЛС, порошок для приготовления инъекционных ЛС
- преимущества и недостатки парентерального пути введения
- Показатели качества
- Испытание на извлекаемый объем парентеральных препаратов
- Однородность содержания

#### **Лекция 4**

##### **Анализ показателей качества мягких лекарственных средств для местного применения в соответствии с НД**

**Цель:** сформировать у студентов знания о анализе показателей качества мягких лекарственных средств для местного применения в соответствии с НД по контролю за качеством и безопасностью лекарственных средств

#### **Тезисы лекции**

##### **План:**

- мягких лекарственных средств для местного применения
- преимущества и недостатки
- Показатели качества
- Испытание на герметичность
- Однородность содержания

#### **ОФС ГФ РК. МЯГКИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА ДЛЯ МЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ** **Preparations molles ad usum dermicum**

Мягкая лекарственная форма для наружного применения, обладающая вязкопластичными свойствами и представляющая собой сочетание одного или нескольких ЛВ и основы.

Мази состоят из однофазной основы, в которой могут быть диспергированы твердые или жидкие вещества.

##### **По физико-химической классификации**

МАЗИ - это свободные, всесторонне дисперсные бесформенные (бесструктурные) или структурированные системы с пластично-упруго-вязкой дисперсной средой.

##### **Классификация:**

Мази;  
Кремы;  
Гели;  
Медицинские пластыри;



Припарки;  
Пасты.

Мягкие лекарственные средства для местного применения предназначены для получения местного или трансдермального действия активного вещества, или их смягчающего или защитного действия.

Они должны быть однородными.

Мягкие лекарственные средства для местного применения состоят из простой или сложной основы, в которой обычно растворены или диспергированы одно или более активных веществ.

Основы могут состоять из природных или синтетических веществ и могут быть однофазными или многофазными.

В соответствии с природой основы, препарат может обладать гидрофильными и гидрофобными свойствами; может содержать подходящие эксципиенты, такие как антибактериальные консерванты, антиоксиданты, стабилизаторы, эмульгаторы, сгустители и вещества, усиливающие проникновение.

#### **Преимущества мазей:**

- возможность введения различных ЛВ;
- достижение высокой концентрации ЛВ в коже;
- простота, безопасность применения;
- экономичность, технологичность.

#### **Недостатки мазей:**

- некоторые мази оказывают раздражающее действие на кожу;
- мази на гидрофобных основах обуславливают «парниковый» эффект;
- ограниченный спектр фармакологической активности.

**Гидрофобные мази** могут содержать только незначительное количество воды. Типичными основами для их формирования являются твердые, жидкие и легкие жидкие парафины, растительные масла, жиры животного происхождения, синтетические глицериды, воски и жидкие лолиалкилсилоксаны.

**Водоземulsionные мази** могут содержать большое количество воды и в связи с этим представлять собой эмульсии типа вода-в-масле или масло-в-воде в зависимости от природы эмульгаторов.

**Гидрофильные мази** для приготовления гидрофильных мазей используют такие основы, которые смешиваются с водой

**Кремы** представляют многофазные препараты, состоящие из липофильной фазы и водной фазы.

**Липофильные кремы** в качестве постоянной (непрерывной) фазы имеют липофильную фазу. Они содержат эмульгаторы типа вода-в-масле, такие как спирты шерстяного жира, эфиры сорбитана и моноглицериды.

#### **Гидрофильные кремы**

в качестве постоянной (непрерывной) фазы имеют водную фазу. Они содержат эмульгаторы типа масло-в-воде, такие как натриевые или тропаминные мыла, сульфатированные жирные спирты, полисорбаты и комбинации полиоксилидных жирных кислот и эфиров жирных кислот, при необходимости, с эмульгаторами типа вода-в-масле.

**Гели** представляют собой жидкости, желированные подходящими гелеобразователями.

**Липофильные гели** (олеогели) являются препаратами, основы которых обычно состоят из жидкого парафина с полиэтиленом или жирных масел, желированных кремния диоксидом коллоидным или алюминиевым или цинковым мылами.

**Гидрофильные** гели (гидрогели) являются препаратами, основы которых обычно состоят из воды, глицерина или пропиленгликоля, желированных подходящими гелеобразователями, такими как крахмал, производные целлюлозы, карбомеры и магний-алюминиевые силикаты.

### **ОФС ГФ РК**

#### **Показатели качества мягких лекарственных средств**

- описание,
- идентификация,
- однородность,
- масса содержимого контейнера,
- микробиологическая чистота,
- количественное определение,
- размер частиц,
- pH,
- кислотное и перекисное число,
- характерные свойства основы,
- сопутствующие примеси,
- герметичность контейнера.
- Стерильные мягкие лекарственные средства должны
- выдерживать тест на стерильность (2.6.1).

**Описание.** Контролируют внешний вид и характерные органолептические свойства. Мягкие лекарственные средства не должны иметь прогорклого запаха, а также признаков физической нестабильности (агрегация частиц, коалесценция, коагуляция, расслоение), если нет других указаний в частной статье.

**Идентификация.** Проводят идентификацию всех действующих веществ и антимикробных консервантов, входящих в состав лекарственного средства. Если необходимо, идентифицируют вспомогательные вещества.

**Однородность.** Мягкие лекарственные средства должны быть однородными. Однородность определяют по внешнему виду и по методике, приведенной в Приложении 1 ГФ РК.

Если необходимо, однородность определяют по количественному содержанию компонентов при специальном отборе проб, позволяющем контролировать равномерность их распределения.

#### **Приложение 1 ОФС ГФ РК**

##### **Методика определения однородности**

Берут 4 пробы лекарственного средства по 20-30 г каждая, помещают по две пробы на предметное стекло, накрывают вторым предметным стеклом и плотно прижимают до образования пятен диаметром около 2 см.

При рассмотрении полученных проб невооруженным глазом (на расстоянии около 30 см от глаз) во всех четырех пробах не должно обнаруживаться видимых частиц, посторонних включений и, если нет других указаний в частной статье, признаков физической нестабильности: агрегации и коалесценции частиц, коагуляции.

Если одна из проб не выдерживает испытание, определение проводят дополнительно еще на восьми пробах. При этом восемь дополнительных проб должны выдерживать испытание.

**Размер частиц.** В мягких лекарственных средствах, содержащих компоненты в виде твердой или жидкой дисперсной фазы, контролируют размер частиц, если от него зависят биодоступность, терапевтическая эффективность и безвредность или данный показатель регламентируется назначением лекарственного средства.

Требования, предъявляемые к размеру частиц, методики определения и критерии оценки приводят в частной статье. Размер частиц в мягких лекарственных средствах определяют методом микроскопии.

#### **ОФС ГФ РК Извлекаемая масса или объем (2.9.28).**

Мягкие лекарственные средства для местного применения в однодозовых контейнерах должны соответствовать требованиям испытания.

Отбирают 10 заполненных упаковок и удаляют этикетки. Тщательно промывают и высушивают внешнюю поверхность каждой упаковки и взвешивают упаковки по отдельности.

Количественно удаляют содержимое из каждой упаковки и промывают все части упаковки растворителем, указанным в фармакопейной статье или нормативной документации. Высушивают и снова взвешивают каждую упаковку вместе с соответствующими деталями.

По разности масс вычисляют массу содержимого упаковки.

**Герметичность контейнера.** Для стерильных и, если необходимо, для нестерильных мягких лекарственных средств проводят определение герметичности контейнера в соответствии с методикой, изложенной в Приложении 2.

#### **ОФС ГФ РК Приложение 2 Герметичность контейнера**

##### **Методика определения**

Отбирают 10 туб лекарственного средства и тщательно вытирают их наружные поверхности фильтровальной бумагой. Тубы помещают в горизонтальном положении на лист фильтровальной бумаги и выдерживают в термостате при температуре  $(60 \pm 3)^\circ\text{C}$  в течение 8 ч.

На фильтровальной бумаге не должно быть подтеков ни из одной тубы. Если подтеки наблюдаются только из одной тубы, испытание проводят дополнительно еще с 20 тубами. Если подтеки наблюдаются более чем из одной тубы, результаты испытания считают неудовлетворительными.

Результаты испытания считают удовлетворительными, если не наблюдается подтеков из первых 10 туб или наблюдались подтеки только для одной из 30 туб.

**pH.** В зависимости от типа основы и состава лекарственного средства определяют pH водной вытяжки, водного раствора или самого лекарственного средства.

Требования, предъявляемые к pH, и методики определения приводят в частной статье.

**Кислотное число (2.5.1) и Перекисное число (2.5.5).** Если необходимо, контролируют в мягких лекарственных средствах, в состав которых входят вещества, способные к гидролизу и окислению. Регламентируемые требования и методики определения приводят в частной статье.

##### **Стерильность (2.6.1).**

Если на этикетке указано, что препарат стерилен, он должен выдерживать испытание на стерильность.

Стерильность — это отсутствие живых микроорганизмов. Для стерильных лекарственных форм наличие микроорганизмов, даже в малом количестве, может стать летальным, учитывая беспрепятственное попадание микроорганизмов в кровь или на слизистые оболочки организма, при условии ослабленного иммунитета человека.

Определение стерильности растворов проводится путем посева и инкубации на специальных тест-средах образцов каждой серии продукции. При обнаружении роста микроорганизмов хотя бы в одной пробирке испытание повторяют на таком же количестве сосудов. И только при отсутствии роста при повторном посеве серия считается стерильной.

Определению стерильности подвергают ампулы или флаконы каждой серии, одновременно подвергавшиеся стерилизации в одном стерилизующем аппарате.

**Стерильность готовых ЛС проверяется следующими микробиологическими методами:**

Метод прямого посева;

- Метод мембранной фильтрации.

используют питательные среды:

- жидкая *тиогликолевая среда* для выявления анаэробных и аэробных бактерий;

- жидкая среда на основе гидролизата казеина и соевых бобов (*среда Сабуро*) для выявления грибов и аэробных бактерий.

Питательные среды готовятся из отдельных ингредиентов в соответствии с ГФ, а также из коммерческой дегидратированной среды в соответствии с прилагаемыми инструкциями.

## **ИСПЫТАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА НА СТЕРИЛЬНОСТЬ**

### **Испытание методом мембранной фильтрации.**

Используют мембранные фильтры с номинальным размером пор не более 0.45 мкм, способные эффективно задерживать микроорганизмы. Фильтры стерилизуют при температуре  $121 \pm 1^\circ\text{C}$  20 мин.

Испытуемый препарат растворяют, фильтруют через стерильную мембрану, которую промывают от раствора 3-5 порциями растворителя по 100 мл, разрезают стерильными ножницами на 2 части, одну из них помещают в колбу с тиогликолевой средой, вторую – в среду Сабуро, 7 дней инкубируют при ежедневном просмотре. Все операции проводят в асептических условиях.

При отсутствии других указаний в частной статье посеvy инкубируют не менее 14 сут при температуре от  $30^\circ\text{C}$  до  $35^\circ\text{C}$  (питательные среды, предназначенные преимущественно для выявления бактерий) и при температуре от  $20^\circ\text{C}$  до  $25^\circ\text{C}$  (питательные среды, предназначенные преимущественно для выявления грибов).

### **Испытание методом прямого посева**

Исследуемое лекарственное средство вносят непосредственно в питательную среду в количестве, указанном в Табл. 2.6.1.-2. При отсутствии других указаний в частной статье количество лекарственного средства должно составлять не более 10 % от объема питательной среды.

В том, случае, если лекарственное средство обладает антимикробной активностью в условиях испытания, ее нейтрализуют путем добавления подходящих нейтрализаторов или увеличения объема питательной среды.

Лекарственное средство выдерживает испытание на стерильность, если при визуальном учете не обнаруживается рост микроорганизмов.

## **5.1.4. МИКРОБИОЛОГИЧЕСКАЯ ЧИСТОТА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ КАТЕГОРИЯ 2**

Готовые лекарственные средства для местного применения и применения в респираторном тракте, за исключением тех, к которым предъявляются требования по стерильности, и трансдермальные пластыри.

- Общее число жизнеспособных аэробных микроорганизмов

(2.6.12): не более 10<sup>2</sup> микроорганизмов (аэробных бактерий и грибов суммарно) в грамме, в миллилитре или на один пластырь (включая клейкий слой и основу).

- Отсутствие *Pseudomonas aeruginosa* в 1 г, 1 мл или на одном пластыре (включая клейкий слой и основу) (2.6.13).

- Отсутствие *Staphylococcus aureus* в 1 г, 1 мл или на одном пластыре (включая клейкий слой и основу) (2.6.13).

**Количественное определение.** Проводят количественное определение всех действующих веществ. Допустимое отклонение содержания действующих веществ при их

дозировке менее 10 % должны составлять (+ 10 %), при дозировке 10 % и более - (+ 5 %) от содержания, указанного в разделе «Состав», если нет других указаний в частной статье.

Количественное содержание определяемых веществ выражают в граммах, миллиграммах или единицах действия (ЕД) в 1 г лекарственного средства, если нет других указаний в частной статье.

Для консервантов регламентируют и контролируют верхний и нижний пределы содержания. Для других вспомогательных веществ, способных отрицательно влиять на физиологические функции, контролируют и регламентируют верхний предел содержания. Если вспомогательное вещество влияет на биодоступность действующего вещества, регламентируют верхний и нижний пределы содержания и проводят его количественное определение.

**Упаковка** для мягких лекарственных средств должна быть индифферентной по отношению к лекарственному средству; плотно укупориваться для предотвращения контакта содержимого с окружающей средой; если необходимо, она должна быть герметичной и светонепроницаемой.

Предпочтительно использование металлических необратимо сжимаемых туб с внутренним лаковым покрытием, защитной мембраной и латексным кольцом.

Могут быть использованы другие виды первичной упаковки, соответствующие вышеперечисленным требованиям. Контейнер со стерильными мягкими лекарственными средствами должен быть герметичным и иметь приспособление для контроля первого вскрытия, например, защитную мембрану.

Контейнер для назальных, ушных, глазных, ректальных и вагинальных мягких лекарственных средств должен быть снабжен соответствующими аппликаторами.

**Хранение.** При температуре не выше + 25 С, если нет других указаний в частной статье; не допускается замораживание.

**Маркировка.** На этикетке указывают:

- название и количественное содержание всех антимикробных консервантов;
- название всех вспомогательных веществ;
- «Для местного применения»;
- если необходимо, срок хранения после первого вскрытия;
- для стерильных лекарственных средств указание о стерильности.

**Иллюстративный материал:**

- презентация Microsoft Power Point.

## **Литература**

### **основная:**

#### **на русском языке:**

37. Арыстанова Т.А. Фармацевтическая химия, учебник, учебник, том I: - Алматы: «Эверо», 2015.-572 с.
38. Арыстанова Т.А. Фармацевтическая химия, учебник, учебник, том II: - Алматы: «Эверо», 2015.-640с.
39. Государственная фармакопея Республики Казахстан.-Алматы: «Жибек жолы», 2008.- Том 1.- 592с.
40. Государственная фармакопея Республики Казахстан.- Алматы: «Жибек жолы», 2009.- Том 2.- 804с.
41. Государственная фармакопея Республики Казахстан.-Алматы: «Жибек жолы», 2014.- Том 3.-729с.
42. Контроль качества и стандартизация лекарственных средств: методическое пособие /



- под ред. Раменской Г. В., Ордабаевой С. К.-М: І МГМУ;- Шымкент: 2015. - 285 с.
43. Ордабаева С.К. Анализ лекарственных препаратов, производных ароматических соединений: учебное пособие.-Шымкент: «Элем», 2012.-250 с.
  44. Раменская Г.В. Фармацевтическая химия: учебник.-М.:БИНОМ. Лаборатория знаний, 2015.-467 с.
  45. Руководство к лабораторным занятиям по фармацевтической химии под редакцией Г.В. Раменской.-М.: Пилот.-2016.-352 с.
  46. Халиуллин, Ф. А. Инфракрасная спектроскопия в фармацевтическом анализе: учебное пособие / - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. - 160 с
  47. Method validation in pharmaceutical analysis: a guide to best practice / editors dr. Joachim Ermer. - 2nd ed. - Germany: Wiley-VCH, 2015. - 418 p.
  48. Watson, David G. Pharmaceutical analysis: a textboor for pharmacy students and pharmaceutical chemists / David G. Watson. - 4th ed. - Philadelphia: Elsevier, 2017. - 459 p.

#### на казахском языке

34. Арыстанова Т.Ә. Фармацевтикалық химия: оқулық.т.1-Алматы: «Эверо», 2015.-592 б.
35. Арыстанова Т.Ә. Фармацевтикалық химия: оқулық.т.2-Алматы: «Эверо», 2015.-602б.
36. Баубеков, С. Ж. Стандарттау, сертификаттау және метрология: оқулық. 0104000 - "Кәсіби оқыту" /. - Алматы : Эверо, 2011. - 328 бет. с.
37. Байөміров, М. Е. Стандарттау және метрология негізінде өнімдер мен қызмет түрлерін сертификаттау: /. - Алматы: Эверо, 2011. - 192 бет. с.
38. Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы.-Алматы: «Жібек жолы», 2008.-1 Т.-592б.
39. Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы.-Алматы: «Жібек жолы», 2009.-2 Т.-804б.
40. Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы.-Алматы: «Жібек жолы», 2014.-3 Т.-709б.
41. Краснов, Е. А. Фармациялық химия сұрақтар мен жауаптар түрінде : оқу құралы = Фармацевтическая химия в вопросах и ответах: учебное пособие. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. - 704 с
42. Ордабаева С.К., Қарақұлова А.Ш. Глицирризин қышқылы тундыларының дәрілік препараттарының бірыңғайланған сапасын бақылау әдістемелерін жасау: ғылыми-әдістемелік нұсқау.-Шымкент: «Элем».- 2013.-92 б.
43. Рахманова, Ж. С. Метрология негіздері: оқулық; ҚР БҒМ. - Алматы: Эверо, 2013. - 164 бет. С
44. Шоқаева, С. Метрология және өлшеулер: монография / С. Шоқаева ; ҚР білім, мәдениет және денсаулық сақтау министрлігі.-Алматы: Республикалық баспа кабинеті, 1998. - 88 с

#### электронные ресурсы:

31. Арзамасцев, А. П. Фармацевтическая химия [Электронный ресурс]: учеб. пособие / А. П. Арзамасцев. - Электрон. текстовые дан. ( 86,7 Мб). - М.: "ГЭОТАР-Медиа", 2011. - 640 с. эл. опт. диск (CD-ROM).
32. Контроль качества и стандартизация лекарственных средств [Электронный ресурс]: методическое пособие / под ред. Раменской Г. В., Ордабаевой С. К.-М: І МГМУ; Шымкент: ЮКГФА.-Электрон. текстовые дан. (4.91Мб). 2015. – 285 с.
33. Ордабаева, С. К. Анализ лекарственных препаратов, производных ароматических соединений Шымкент: «Элем», 2012. - 300 с.
34. Ордабаева С.К., Каракулова А.Ш. Фармацевтикалық химия. Ароматты қосылыстар. [Электронды ресурс]: Оқулық. / С. К. Ордабаева; А.Ш. Каракулова; ҚР денсаулық

сактау министрлігі. ОҚМФА. - Электронды мәтінді мәлімет (12.5Мб). - Шымкент: ОҚМФА,- Шымкент, 2016.-296 б.

35. Фармацевтическая химия [Электронный ресурс]: учебник / под ред. Т. В. Плетневой. - Электрон, текстовые дан. ( 50,6Мб). - М : ГЭОТАР-Медиа, 2017
36. The British Pharmacopoeia (BP 2016). – London The Stationery Office.-2016.
37. The European Pharmacopoeia 8.4.- EDQM.-2015.
38. The Japanese Pharmacopoeia, 16<sup>th</sup> edition.- 2013.
39. The International Pharmacopoeia, 5<sup>th</sup> ed. – Geneva: WHO.- 2015.
40. The United States Pharmacopoeia, 38 National Formulary 33.-2015.

#### **дополнительная:**

22. Арыстанова Т.А., Арыстанов Ж.М. Инновационные технологии в фармацевтическом образовании: обучение и контроль. Учебно-методическое пособие. – Шымкент, 2012.- 175с.
23. Краснов, Е. А. Фармацевтическая химия в вопросах и ответах: учебное пособие. - М.: "Литтерра", 2016. - 352 с.
24. Ордабаева С.К., Надирова С.Н. Унифицированные методики хроматографического анализа лекарственных форм метронидазола: научно-методические рекомендации.-Шымкент: «Әлем», 2015. – 84 с.
25. Турсубекова Б. И. Бейорганикалық дәрілік заттарды талдау: оқу құралы.- Алматы: «Эверо», 2016. - 120 бет. С
26. English for the pharmaceutical industry: textbook / M. Bucheler [and etc.]. - New York: Oxford University Press, 2014. - 96 p. +эл. опт. диск (CD-ROM).
27. Cairns, D. Essentials of pharmaceutical chemistry: textbook / D. Cairns. - 4th ed. - London: [s. n.], 2013. - 308 p
28. Georgiyants V.A., Bezugly P.O., Burian G.O., Abu Sharkh A.I., Taran K.A. Pharmaceutical chemistry. Lectures for English-speaking students: Ph24 the study guide for students of higher schools – Kharkiv: NUPh; Original, 2013. – 527 p.

#### **Контрольные вопросы**

- *мягких лекарственных средств для местного применения*
- *преимущества и недостатки*
- *Показатели качества*
- *Испытание на герметичность*
- *Однородность содержания*

#### **Лекция 5**

#### **Анализ показателей качества лекарственных средств для ректального применения в соответствии с НД**

**Цель:** сформировать у студентов знания о анализе показателей качества лекарственных средств для ректального применения в соответствии с НД по контролю за качеством и безопасностью лекарственных средств

#### **Тезисы лекции**

##### **План:**

- *лекарственных средств для ректального применения*
- *преимущества и недостатки*
- *Показатели качества*
- *Извлекаемая масса или объем*
- *Однородность содержания*

## **ОФС ГФ РК Лекарственные средства для ректального применения Rectalia**

Лекарственные средства для ректального применения (ректальные лекарственные средства) предназначены для введения в прямую кишку с целью получения системного или местного действия, или они могут быть использованы для диагностических целей.

### **Видовое свойство:**

**Твердость** - преодоление сопротивления сфинктеров и тканей;

**Мягкость** - равномерное распределение ЛВ по слизистой.

### **Классификация:**

- суппозитории;
- ректальные капсулы;
- ректальные растворы, эмульсии и суспензии;
- порошки и таблетки для приготовления ректальных растворов и суспензий;
- мягкие лекарственные средства для ректального применения;
- ректальные пены;
- ректальные тампоны.

**Суппозитории** - твердые однодозовые лекарственные средства. Форма, объем и консистенция суппозитория должны соответствовать ректальному применению.

Суппозитории содержат одно или более действующих веществ, диспергированных или растворенных в подходящей основе, которая может растворяться или диспергироваться в воде или плавиться при температуре тела.

В состав суппозитория при необходимости могут входить вспомогательные вещества, такие как разбавители, адсорбенты, поверхностно-активные и смазывающие вещества, antimicrobные консерванты и красители, разрешенные к медицинскому применению.

Суппозитории могут иметь максимальный диаметр не более 1,5 см.

Масса одного суппозитория обычно находится в пределах от 1 г до 4 г, для детей - от 0,5 г до 1,5 г.

### **Преимущества суппозитория**

1. Дозированная ЛФ, что позволяет назначать в суппозиториях ЛВ списков А, Б, наркотические;
2. В состав суппозитория можно ввести ЛВ разных агрегатных состояний и консистенций; вещества, несовместимые в порошках, микстурах;
3. В суппозитории можно вводить ЛВ различных фармакологических групп, обеспечивать подготовку воздействия одного ЛВ другим; в виде суппозитория эффективно применение спазмолитических веществ, диуретиков, сердечных гликозидов и др.
4. Суппозитории удобны для применения в педиатрии и гериатрии.

### **Преимущества ректального пути введения ЛВ по сравнению:**

#### **С пероральным путем введения:**

1. Быстрота наступления терапевтического эффекта
2. Возможность применения суппозитория тяжелобольным пациентам в бессознательном состоянии, при сердечно-сосудистых заболеваниях, заболеваниях ЖКТ, печени и желчевыводящих путей, при нарушении акта глотания, рвоте, токсикозах;

3. Предотвращение инактивации ЛВ пищеварительными ферментами ЖКТ и печени (антибиотики, витамины, ферменты); Отсутствие побочного действия в виде тошноты, рвоты, горечи, изжоги;
4. Возможность назначения ЛВ, неприятных на вкус и агрессивных по отношению к слизистой оболочке ЖКТ;
5. Отсутствие аллергических реакций на введенное ЛВ, уменьшение или полное отсутствие побочного действия;
6. Усиление процесса всасывания некоторых ЛВ (например, витамина В12, который плохо всасывается при приеме per os)

**С инъекционным путем введения:**

- Высокая скорость всасывания ЛВ, быстрая доставка ЛВ, в случаях, угрожающих жизни (снятие гипертонических кризов, спазм коронарных сосудов, бронхов, быстрое восстановление нарушенного сердечного ритма и расстройства дыхания);
- При сопоставимой скорости действия ЛП не требуется:
  - специальных инструментов и обученного медицинского персонала
  - введение суппозитория безболезненно
  - исключена опасность инфицирования

**Лекарственные средства для ректального применения контролируют по следующим показателям качества:**

- описание;
- идентификация;
- средняя масса и однородность массы (для суппозитория и ректальных капсул, таблеток для приготовления ректальных растворов и суспензий, а также для ректальных растворов и суспензий);
- распадаемость (для суппозитория и ректальных капсул, таблеток для приготовления ректальных растворов и суспензий);
- однородность содержания;
- температура плавления или время полной деформации;
- растворение;
- родственные примеси;
- микробиологическая чистота;
- количественное определение.

В лекарственных средствах для ректального применения при необходимости дополнительно контролируют кислотное и пероксидное числа, а также размер частиц.

**Описание.** Визуально приводят описание формы, цвета суппозитория. Суппозитории должны иметь однородную массу, одинаковую форму и обладать твердостью, обеспечивающей удобство применения.

**Однородность** определяют визуально на продольном срезе по отсутствию вкраплений. На срезе допускается наличие воздушного стержня или воронкообразного углубления.

В отдельных случаях допускается наличие вкраплений, что должно быть указано в фармакопейной статье или нормативной документации.

**Идентификация.** Для установления подлинности капсул используют сочетание физико-химических и химических методов: ИК-спектроскопии, УФ-спектрофотометрии, хроматографии (ТСХ, ВЭЖХ) и качественных химических реакций.

**Средняя масса (2.9.5). Определение средней массы.** Проводят для суппозитория и ректальных капсул, таблеток для приготовления ректальных растворов и суспензий.

Отклонение от средней массы, указанной в разделе «Состав», не должно превышать  $\pm 5 \%$  при отсутствии других указаний в частной статье. Определение средней массы

проводят как указано в разделе «Однородность массы для единицы дозированного лекарственного средства».

20 единиц дозированного лекарственного средства или содержимое каждого из 20 контейнеров, в случае однократных лекарственных средств в индивидуальных контейнерах, отбирают по статистически обоснованной схеме, взвешивают каждую в отдельности и рассчитывают среднюю массу.

Лекарственное средство считают выдержавшим испытание, если не более двух индивидуальных масс отклоняются от средней массы на величину, превышающую значение, указанное в Табл. 2.9.5.-1.

При этом ни одна индивидуальная масса не должна отклоняться от средней массы на величину, в два раза превышающую значение, указанное в Табл. 2.9.5.-1.

**Температура плавления.** Для суппозитория, изготовленного на липофильной основе, определяют температуру плавления по методу (2.2.15), которая не должна превышать 37°C при отсутствии других указаний в частной статье.

#### 2.9.2. Распадаемость суппозитория и пессария

Если ректальные капсулы не предназначены для модифицированного высвобождения или местного пролонгированного действия, они должны выдерживать испытание распадаемости суппозитория

и пессария. Состояние капсул исследуют через 30 мин при отсутствии других указаний в частной статье.

Образцы считают распавшимися, если:

а) наблюдается полное растворение;

б) компоненты суппозитория разделились: расплавленные жировые вещества собрались на поверхности жидкости, нерастворимые порошкообразные вещества осели на дно, а растворимые компоненты растворились;

в зависимости от состава и способа приготовления компоненты могут быть распределены по одному или нескольким из вышеуказанных путей;

в) размягчение образца сопровождается заметным изменением формы без полного разделения компонентов;

размягчением считается также отсутствие у суппозитория твердого ядра, оказывающего сопротивление давлению стеклянной палочки;

д) наблюдается разрыв желатиновой оболочки ректальной или вагинальной капсулы, позволяющий высвободиться ее содержимому;

е) на перфорированном диске не осталось осадка или оставшийся осадок состоит только из мягкой или пенообразной массы, не имеющей твердого ядра, оказывающего сопротивление давлению стеклянной палочки (вагинальные таблетки).

Испытания проводят, используя три таких прибора, каждый из которых содержит отдельный образец. Каждый прибор помещают в стакан с термостатирующим устройством, вместимостью не менее 4 л, заполненный водой с температурой от 36 °C до 37 °C, при отсутствии других указаний в частной статье.

Три прибора могут быть также помещены вместе в один сосуд вместимостью не менее 12 л.

**Методика.** Испытывают три суппозитория или пессария.

Препарат выдерживает испытание, если все таблетки или капсулы распались.

**Время полной деформации.** (Приложение 1.) Допускается использование других приборов.

Время полной деформации должно быть не более 15 мин при отсутствии других указаний в частной статье.

**Однородность содержания (2.9.6).** При отсутствии других указаний в частной статье, твердые дозированные лекарственные средства с содержанием действующего вещества менее 2 мг или менее 2 % от общей массы должны выдерживать испытание



однородности содержания действующего вещества в единице дозированного лекарственного средства тест А (таблетки) или тест В (суппозитории, ректальные капсулы).

Если лекарственное средство содержит более одного действующего вещества, требования распространяются только на те вещества, содержание которых соответствует вышеуказанным условиям.

#### **ТЕСТ В**

Капсулы, порошки не для парентерального применения, гранулы, суппозитории, пессарии.

Лекарственное средство выдерживает испытание, если содержание не более чем в одной единице выходит за пределы 85 - 115 % и ни в одной единице не выходит за пределы 75 - 125 % от среднего содержания в лекарственном средстве.

Лекарственное средство не выдерживает испытание, если содержание более чем в трех единицах выходит за пределы 85 - 115 % от среднего содержания или если хотя бы в одной единице выходит за пределы 75 - 125 % от среднего содержания.

**Извлекаемая масса или объем (2.9.28).** Жидкие или мягкие ректальные лекарственные средства в однодозовых контейнерах должны соответствовать требованиям.

**Растворение (2.9.3).** Для подтверждения соответствующего высвобождения действующего вещества или веществ из твердых дозированных лекарственных средств испытание может быть проведено, одним из способов, описанных для суппозиторий и мягких капсул.

Если проводят испытание по показателю «Растворение», испытание «Распадаемость» не требуется.

Данный тест используют для определения скорости растворения активных ингредиентов твердых дозированных форм (например, таблетки, капсулы и суппозитории).

#### **Иллюстративный материал:**

- презентация Microsoft Power Point.

#### **Литература**

##### **основная:**

##### **на русском языке:**

49. Арыстанова Т.А. Фармацевтическая химия, учебник, учебник, том I: - Алматы: «Эверо», 2015.-572 с.
50. Арыстанова Т.А. Фармацевтическая химия, учебник, учебник, том II: - Алматы: «Эверо», 2015.-640с.
51. Государственная фармакопея Республики Казахстан.-Алматы: «Жибек жолы», 2008.- Том 1.- 592с.
52. Государственная фармакопея Республики Казахстан.- Алматы: «Жибек жолы», 2009.- Том 2.- 804с.
53. Государственная фармакопея Республики Казахстан.-Алматы: «Жибек жолы», 2014.- Том 3.-729с.
54. Контроль качества и стандартизация лекарственных средств: методическое пособие / под ред. Раменской Г. В., Ордабаевой С. К.-М: ІМГМУ;- Шымкент: 2015. - 285 с.
55. Ордабаева С.К. Анализ лекарственных препаратов, производных ароматических соединений: учебное пособие.-Шымкент: «Әлем», 2012.-250 с.
56. Раменская Г.В. Фармацевтическая химия: учебник.-М.:БИНОМ. Лаборатория знаний, 2015.-467 с.
57. Руководство к лабораторным занятиям по фармацевтической химии под редакцией Г.В. Раменской.-М.: Пилот.-2016.-352 с.

58. Халиуллин, Ф. А. Инфракрасная спектроскопия в фармацевтическом анализе: учебное пособие / - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. - 160 с
59. Method validation in pharmaceutical analysis: a guide to best practice / editors dr. Joachim Ermer. - 2nd ed. - Germany: Wiley-VCH, 2015. - 418 p.
60. Watson, David G. Pharmaceutical analysis: a textboor for pharmacy students and pharmaceutical chemists / David G. Watson. - 4th ed. - Philadelphia: Elsevier, 2017. - 459 p.

#### на казахском языке

45. Арыстанова Т.Ә. Фармацевтикалық химия: оқулық.т.1-Алматы: «Эверо», 2015.-592 б.
46. Арыстанова Т.Ә. Фармацевтикалық химия: оқулық.т.2-Алматы: «Эверо», 2015.-602б.
47. Баубеков, С. Ж. Стандарттау, сертификаттау және метрология: оқулық. 0104000 - "Кәсіби оқыту" /. - Алматы : Эверо, 2011. - 328 бет. с.
48. Байөміров, М. Е. Стандарттау және метрология негізінде өнімдер мен қызмет түрлерін сертификаттау: /. - Алматы: Эверо, 2011. - 192 бет. с.
49. Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы.-Алматы: «Жібек жолы», 2008.-1 Т.-592б.
50. Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы.-Алматы: «Жібек жолы», 2009.-2 Т.-804б.
51. Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы.-Алматы: «Жібек жолы», 2014.-3 Т.-709б.
52. Краснов, Е. А. Фармациялық химия сұрақтар мен жауаптар түрінде : оқу құралы = Фармацевтическая химия в вопросах и ответах: учебное пособие. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. - 704 с
53. Ордабаева С.К., Қарақұлова А.Ш. Глицирризин қышқылы тундыларының дәрілік препараттарының бірыңғайланған сапасын бақылау әдістемелерін жасау: ғылыми-әдістемелік нұсқау.-Шымкент: «Әлем».- 2013.-92 б.
54. Рахманова, Ж. С. Метрология негіздері: оқулық; ҚР БҒМ. - Алматы: Эверо, 2013. - 164 бет. С
55. Шоқаева, С. Метрология және өлшеулер: монография / С. Шоқаева ; ҚР білім, мәдениет және денсаулық сақтау министрлігі.-Алматы: Республикалық баспа кабинеті, 1998. - 88 с

#### электронные ресурсы:

41. Арзамасцев, А. П. Фармацевтическая химия [Электронный ресурс]: учеб. пособие / А. П. Арзамасцев. - Электрон. текстовые дан. ( 86,7 Мб). - М.: "ГЭОТАР-Медиа", 2011. - 640 с. эл. опт. диск (CD-ROM).
42. Контроль качества и стандартизация лекарственных средств [Электронный ресурс]: методическое пособие / под ред. Раменской Г. В., Ордабаевой С. К.-М: І МГМУ; Шымкент: ЮКГФА.-Электрон. текстовые дан. (4.91Мб). 2015. – 285 с.
43. Ордабаева, С. К. Анализ лекарственных препаратов, производных ароматических соединений Шымкент: «Әлем», 2012. - 300 с.
44. Ордабаева С.К., Каракулова А.Ш. Фармацевтикалық химия. Ароматты қосылыстар. [Электронды ресурс]: Оқулық. / С. К. Ордабаева; А.Ш. Каракулова; ҚР денсаулық сақтау министрлігі. ОКМФА. - Электронды мәтінді мәлімет (12.5Мб). - Шымкент: ОКМФА,- Шымкент, 2016.-296 б.
45. Фармацевтическая химия [Электронный ресурс]: учебник / под ред. Т. В. Плетневой. - Электрон. текстовые дан. ( 50,6Мб). - М : ГЭОТАР-Медиа, 2017
46. The British Pharmacopoeia (BP 2016). – London The Stationery Office.-2016.
47. The European Pharmacopoeia 8.4.- EDQM.-2015.
48. The Japanese Pharmacopoeia, 16<sup>th</sup> edition.- 2013.
49. The International Pharmacopoeia, 5<sup>th</sup> ed. – Geneva: WHO.- 2015.

50. The United States Pharmacopeia, 38 National Formulary 33.-2015.

**дополнительная:**

29. Арыстанова Т.А., Арыстанов Ж.М. Инновационные технологии в фармацевтическом образовании: обучение и контроль. Учебно-методическое пособие. – Шымкент, 2012.- 175с.
30. Краснов, Е. А. Фармацевтическая химия в вопросах и ответах: учебное пособие. - М.: "Литтерра", 2016. - 352 с.
31. Ордабаева С.К., Надирова С.Н. Унифицированные методики хроматографического анализа лекарственных форм метронидазола: научно-методические рекомендации.-Шымкент: «Әлем», 2015. – 84 с.
32. Турсубекова Б. И. Бейорганикалық дәрілік заттарды талдау: оқу құралы.- Алматы: «Эверо», 2016. - 120 бет. С
33. English for the pharmaceutical industry: textbook / M. Bucheler [and etc.]. - New York: Oxford University Press, 2014. - 96 p. +эл. опт. диск (CD-ROM).
34. Cairns, D. Essentials of pharmaceutical chemistry: textbook / D. Cairns. - 4th ed. - London: [s. n.], 2013. - 308 p
35. Georgiyants V.A., Bezugly P.O., Burian G.O., Abu Sharkh A.I., Taran K.A. Pharmaceutical chemistry. Lectures for English-speaking students: Ph24 the study guide for students of higher schools – Kharkiv: NUPh; Original, 2013. – 527 p.

**Контрольные вопросы**

- лекарственных средств для ректального применения
- преимущества и недостатки
- Показатели качества
- Извлекаемая масса или объем
- Однородность содержания

**Лекция 6**

Анализ показателей качества настоек, экстрактов в соответствии с НД

**Цель:** сформировать у студентов знания о анализе показателей качества настоек, экстрактов в соответствии с НД по контролю за качеством и безопасностью лекарственных средств

**Тезисы лекции**

**План:**

- идентификация;
- содержание этанола или относительная плотность;
- сухой остаток;
- тяжелые металлы;
- объем содержимого контейнера;
- количественное определение.

**ОФС ГФ РК Настойки Tincturae**

**Настойки** - жидкие лекарственные средства, обычно получаемые из одной части растительного или животного сырья и 10 частей экстрагента или одной части растительного или животного сырья и пяти частей экстрагента.

**Получение.** Настойки изготавливают методом мацерации или перколяции, используя для экстракции растительного или животного сырья только спирт этиловый

соответствующей концентрации или растворением густых или сухих экстрактов в спирте этиловом соответствующей концентрации.

**Tincturae** представляют собой окрашенные жидкие спиртовые или водноспиртовые извлечения из лекарственного растительного сырья, получаемые без нагревания и удаления экстрагента.

**Настойки контролируют по следующим показателям качества:**

- идентификация;
- содержание этанола или относительная плотность;
- сухой остаток;
- тяжелые металлы;
- объем содержимого контейнера;
- количественное определение.

**Относительная плотность (2.2.5).**

Относительную плотность измеряют с помощью:

- пикнометра (твердые вещества и жидкости),
- гидростатических весов (твердые вещества),
- ареометра (жидкости),
- цифрового денситометра с осциллографическим датчиком (жидкости и газы) с точностью до третьего десятичного знака в соответствии с указаниями в частной статье.

Погрешность измерений на денситометре лежит в пределах от  $1 \times 10^{-3}$  см до  $1 \times 10^{-5}$  г/см, а повторяемость - от  $1 \times 10^{-4}$  г/см до  $1 \times 10^{-3}$  г/см.

**Метод 1 Определение плотности с помощью пикнометра**

Применяют в случае определения плотности (г, см<sup>3</sup>) жидкостей с точностью до  $10^3$ .

$$\rho_{20} = \frac{(m_1 - m_0) \cdot 0.99703}{m_1 - m_0} + 0.0012$$

**Метод 2. Определение плотности с помощью ареометра**

Применяют в случае определения плотности (г, см<sup>3</sup>) жидкостей с точностью до 0.01.

**Этанол (2.9.10).** Содержание этанола должно соответствовать пределам, указанным в частной статье.

**Метод А** Метод дистилляции

**Метод В** Метод парофазной газовой хроматографии

**Метод С** Метод газовой хроматографии (2.2.28)

**Метанол и 2-пропанол (2.9.11).** Допускается не более 0.05 % метанола и не более 0.05 % 2-пропанола.

**Метод А.** Испытание проводят методом парофазной газовой хроматографии (2.2.28).

**Метод В.** Испытание проводят методом газовой хроматографии (2.2.28).

Время удерживания пика этанола составляет около 5.3 мин. Относительные времена удерживания пиков должны быть: метанол – около 0.8, 2-пропанол – около 1.2, 1-пропанол – около 1.6.

**Сухой остаток (2.8.19).** 5,0 мл настойки помещают в предварительно высушенную при температуре 100 - 105 °С до постоянной массы и точно взвешенную фарфоровую чашку диаметром 5 см или бюкс, взвешенный с точностью до 0,0001 г, выпаривают на водяной бане досуха, сушат в сушильном шкафу в течение 2 ч при температуре (102,5 ± 2,5) °С, охлаждают в эксикаторе (над безводным силикагелем, кальция хлоридом безводным или другим подходящим осушителем) в течение 30 мин и взвешивают. Результат выражают в процентах. Содержание сухого остатка должно соответствовать пределам, указанным в фармакопейной статье или нормативной документации.

**Тяжелые металлы (2.4.8, А).** Не более  $10^{-3}$  % (10 млн-1) при отсутствии других указаний в частной статье.

5.0 мл настойки выпаривают досуха, прибавляют 1 мл кислоты серной, осторожно сжигают и прокаливают. К полученному остатку прибавляют при нагревании 5 мл раствора аммония ацетата, фильтруют через беззольный фильтр, промывают 5 мл воды и доводят объем фильтрата водой до 50 мл.

12 мл полученного раствора должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Раствор сравнения готовят с использованием стандартного раствора свинца ( $1 \text{ млн}^{-1} \text{ Pb}^{+2}$ ).

**Экстракты** - концентрированные препараты жидкой, твердой или густой консистенции, обычно получаемые из высушенного растительного или животного сырья.

Получение:

- мацерация,
- перколяция
- или другим подходящим валидированным методом, используя этанол или другой подходящий растворитель.

После экстрагирования ненужные материалы при необходимости удаляют.

Жидкие экстракты это препараты, в которых, одна часть по массе или по объему эквивалентна одной части по массе исходного высушенного лекарственного сырья (1:1).

Жидкие экстракты стандартизируют таким образом, чтобы они соответствовали требованиям по содержанию растворителя, действующих веществ или сухого остатка.

Получение:

- мацерация,
- перколяция,
- или другим подходящим валидированным методом, используя этанол или другой подходящий растворитель;
- этанол определенной концентрации воды
- посредством растворения густого или сухого экстрактов в каком-либо из указанных растворителей и при необходимости с последующим фильтрованием.

При хранении возможно образование небольшого осадка, что допускается при условии отсутствия существенного изменения состава.

В жидкие экстракты могут быть введены подходящие антимикробные консерванты.

**Относительная плотность (2.2.5).** Значение относительной плотности жидкого экстракта должно соответствовать пределам, указанным в частной статье.

**Содержание этанола (2.9.10).** Для спиртосодержащих жидких экстрактов проводят определение содержания этанола. Содержание этанола должно соответствовать пределам, указанным в частной статье.



Метанол и 2-пропанол (2.9.11). В спиртосодержащих жидких экстрактах допускается содержание не более 0,05 % метанола и не более 0,05 % 2-пропанола при отсутствии других указаний в частной статье.

**Сухой остаток.** Содержание сухого остатка жидкого экстракта должно соответствовать пределам, указанным в частной статье.

2,00 г или 2,00 мл экстракта помещают в плоскодонную чашку или бюкс диаметром около 50 мм и высотой около 30 мм. Выпаривают досуха на водяной бане и сушат в сушильном шкафу при температуре от 100°C до 105°C в течение 3 ч. Охлаждают в эксикаторе над фосфора оксидом и взвешивают.

**Густыми экстрактами** являются препараты промежуточной консистенции между жидкими и сухими экстрактами.

**Получение.** Они производятся путем частичного упаривания используемого растворителя. Применяют только этанол соответствующей концентрации или воду.

Густые экстракты обычно имеют сухой остаток не менее 70 % (по массе).

В них могут быть введены подходящие антимикробные консерванты

**Сухой остаток. Густой экстракт по содержанию** сухого остатка должен соответствовать пределам, указанным в соответствующей частной статье.

2,00 г экстракта помещают в плоскодонную чашку или бюкс диаметром около 50 мм и высотой около 30 мм.

Выпаривают досуха на водяной бане и сушат в сушильном шкафу при температуре от 100°C до 105°C в течение 3 ч.

Охлаждают в эксикаторе над фосфора/У/ оксидом Р и взвешивают.

*Результат* выражают в весовых процентах.

На этикетке указывают:

- какое сырье использовано - растительное или животное;
- где необходимо, что использовалось свежее растительное или животное сырье;
- название и концентрацию этанола в процентах в растворителе, использованного для приготовления экстракта;
- содержание действующих веществ и/или соотношение исходного материала к полученному густому экстракту;
- название и концентрацию каждого антимикробного консерванта.

**Сухие экстракты** - препараты, получаемые удалением используемого для их приготовления растворителя.

Сухие экстракты обычно содержат не менее 95 % сухого остатка по массе.

В них могут добавляться подходящие вспомогательные вещества.

**Потеря в массе при высушивании.**

Значение потери в массе при высушивании сухого экстракта должно соответствовать пределам, указанным в частной статье.

0,50 г измельченного в тонкий порошок экстракта помещают в плоскодонную чашку или бюкс диаметром около 50 мм и высотой около 30 мм и сушат в сушильном шкафу при температуре от 100°C до 105°C в течение 3 ч.

Охлаждают в эксикаторе над фосфором оксидом и взвешивают. Результат выражают в весовых процентах.

**Хранение.** В воздухонепроницаемых контейнерах, в защищенном от света месте.

На этикетке указывают:

- название и количество каждого вспомогательного вещества;
- какое сырье использовано - растительное или животное;
- где необходимо, указывают, что использовалось свежее растительное или животное сырье;
- название и концентрацию этанола в процентах (об/об) в растворителе, используемом для приготовления экстракта;

- содержание действующих веществ и/или соотношение исходного материала к полученному сухому экстракту.

#### **Иллюстративный материал:**

- презентация Microsoft Power Point.

#### **Литература**

##### **основная:**

##### **на русском языке:**

61. Арыстанова Т.А. Фармацевтическая химия, учебник, учебник, том I: - Алматы: «Эверо», 2015.-572 с.
62. Арыстанова Т.А. Фармацевтическая химия, учебник, учебник, том II: - Алматы: «Эверо», 2015.-640с.
63. Государственная фармакопея Республики Казахстан.-Алматы: «Жибек жолы», 2008.-Том 1.- 592с.
64. Государственная фармакопея Республики Казахстан.- Алматы: «Жибек жолы», 2009.-Том 2.- 804с.
65. Государственная фармакопея Республики Казахстан.-Алматы: «Жибек жолы», 2014.-Том 3.-729с.
66. Контроль качества и стандартизация лекарственных средств: методическое пособие / под ред. Раменской Г. В., Ордабаевой С. К.-М: ІМГМУ;- Шымкент: 2015. - 285 с.
67. Ордабаева С.К. Анализ лекарственных препаратов, производных ароматических соединений: учебное пособие.-Шымкент: «Әлем», 2012.-250 с.
68. Раменская Г.В. Фармацевтическая химия: учебник.-М.:БИНОМ. Лаборатория знаний, 2015.-467 с.
69. Руководство к лабораторным занятиям по фармацевтической химии под редакцией Г.В. Раменской.-М.: Пилот.-2016.-352 с.
70. Халиуллин, Ф. А. Инфракрасная спектроскопия в фармацевтическом анализе: учебное пособие / - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017, - 160 с
71. Method validation in pharmaceutical analysis: a guide to best practice / editors dr. Joachim Ermer. - 2nd ed. - Germany: Wiley-VCH, 2015. - 418 p.
72. Watson, David G. Pharmaceutical analysis: a textboor for pharmacy students and pharmaceutical chemists / David G. Watson. - 4th ed. - Philadelphia: Elsevier, 2017. - 459 p.

##### **на казахском языке**

56. Арыстанова Т.Ә. Фармацевтикалық химия: оқулық.т.1-Алматы: «Эверо», 2015.-592 б.
57. Арыстанова Т.Ә. Фармацевтикалық химия: оқулық.т.2-Алматы: «Эверо», 2015.-602б.
58. Баубеков, С. Ж. Стандарттау, сертификаттау және метрология: оқулық. 0104000 - "Кәсіби оқыту" / . - Алматы : Эверо, 2011. - 328 бет. с.
59. Байөміров, М. Е. Стандарттау және метрология негізінде өнімдер мен қызмет түрлерін сертификаттау: / . - Алматы: Эверо, 2011. - 192 бет. с.
60. Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы.-Алматы: «Жібек жолы», 2008.-1 Т.-592б.
61. Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы.-Алматы: «Жібек жолы», 2009.-2 Т.-804б.
62. Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы.-Алматы: «Жібек жолы», 2014.-3 Т.-709б.
63. Краснов, Е. А. Фармациялық химия сұрақтар мен жауаптар түрінде : оқу құралы =

Фармацевтическая химия в вопросах и ответах: учебное пособие. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. - 704 с

64. Ордабаева С.К., Каракулова А.Ш. Глицирризин қышқылы тундыларының дәрілік препараттарының бірыңғайланған сапасын бақылау әдістемелерін жасау: ғылыми-әдістемелік нұсқау. -Шымкент: «Әлем». - 2013. -92 б.
65. Рахманова, Ж. С. Метрология негіздері: оқулық; ҚР БҒМ. - Алматы: Эверо, 2013. - 164 бет. С
66. Шоқаева, С. Метрология және өлшеулер: монография / С. Шоқаева ; ҚР білім, мәдениет және денсаулық сақтау министрлігі. -Алматы: Республикалық баспа кабинеті, 1998. - 88 с

#### **электронные ресурсы:**

51. Арзамасцев, А. П. Фармацевтическая химия [Электронный ресурс]: учеб. пособие / А. П. Арзамасцев. - Электрон. текстовые дан. ( 86,7 Мб). - М.: "ГЭОТАР-Медиа", 2011. - 640 с. эл. опт. диск (CD-ROM).
52. Контроль качества и стандартизация лекарственных средств [Электронный ресурс]: методическое пособие / под ред. Раменской Г. В., Ордабаевой С. К.-М: І МГМУ; Шымкент: ЮКГФА.-Электрон. текстовые дан. (4.91Мб). 2015. – 285 с.
53. Ордабаева, С. К. Анализ лекарственных препаратов, производных ароматических соединений Шымкент: «Әлем», 2012. - 300 с.
54. Ордабаева С.К., Каракулова А.Ш. Фармацевтикалық химия. Ароматты қосылыстар. [Электронды ресурс]: Оқулық. / С. К. Ордабаева; А.Ш. Каракулова; ҚР денсаулық сақтау министрлігі. ОҚМФА. - Электронды мәтінді мәлімет (12.5Мб). - Шымкент: ОҚМФА,- Шымкент, 2016.-296 б.
55. Фармацевтическая химия [Электронный ресурс]: учебник / под ред. Т. В. Плетневой. - Электрон. текстовые дан. ( 50,6Мб). - М : ГЭОТАР-Медиа, 2017
56. The British Pharmacopoeia (BP 2016). – London The Stationery Office.-2016.
57. The European Pharmacopoeia 8.4.- EDQM.-2015.
58. The Japanese Pharmacopoeia, 16<sup>th</sup> edition.- 2013.
59. The International Pharmacopoeia, 5<sup>th</sup> ed. – Geneva: WHO.- 2015.
60. The United States Pharmacopeia, 38 National Formulary 33.-2015.

#### **дополнительная:**

36. Арыстанова Т.А., Арыстанов Ж.М. Инновационные технологии в фармацевтическом образовании: обучение и контроль. Учебно-методическое пособие. – Шымкент, 2012.- 175с.
37. Краснов, Е. А. Фармацевтическая химия в вопросах и ответах: учебное пособие. - М.: "Литтерра", 2016. - 352 с.
38. Ордабаева С.К., Надинова С.Н. Унифицированные методики хроматографического анализа лекарственных форм метронидазола: научно-методические рекомендации.-Шымкент: «Әлем», 2015. – 84 с.
39. Туреубекова Б. И. Бейорганикалық дәрілік заттарды талдау: оқу құралы.- Алматы: «Эверо», 2016. - 120 бет. С
40. English for the pharmaceutical industry: textbook / M. Bucheler [and etc.]. - New York: Oxford University Press, 2014. - 96 p. +эл. опт. диск (CD-ROM).
41. Cairns, D. Essentials of pharmaceutical chemistry: textbook / D. Cairns. - 4th ed. - London: [s. n.], 2013. - 308 p
42. Georgiyants V.A., Bezugly P.O., Burian G.O., Abu Sharkh A.I., Taran K.A. Pharmaceutical chemistry. Lectures for English-speaking students: Ph24 the study guide for students of higher schools – Kharkiv: NUPh; Original, 2013. – 527 p.

#### **Контрольные вопросы**

- идентификация;
- содержание этанола или относительная плотность;
- сухой остаток;
- тяжелые металлы;
- объем содержимого контейнера;
- количественное определение.

## Лекция 7

**Концепция надлежащих фармацевтических практик (GXP) и их роль в обеспечении качества на всех этапах жизненного цикла ЛС. Нормативно-правовая база обеспечения качества ЛС в Казахстане и Европейском Союзе**

**Цель:** сформировать у студентов знания о Концепции надлежащих фармацевтических практик (GXP) и их роль в обеспечении качества на всех этапах жизненного цикла ЛС. Нормативно-правовая база обеспечения качества ЛС в Казахстане и Европейском.

### Тезисы лекции

#### План:

- Система GxP (Good ... Practice, Надлежащая ... практика);
- Правила GLP (Good Laboratory Practice, Надлежащая лабораторная практика);
- GCP (Good Clinical Practice, Надлежащая клиническая практика);
- GMP (Good Manufacturing Practice, Надлежащая производственная практика) - международный стандарт;
- Выгоды от внедрения и сертификации.

GxP (Good ... Practice, Надлежащая ... практика) - признанная во всем мире система обеспечения качества лекарственных средств. Система GxP охватывает все этапы жизненного цикла лекарственного средства, от фармацевтической разработки, испытаний, изготовления, хранения до использования конечным потребителем, а именно:

- Доклинические (лабораторные) исследования, которые регулируются правилами GLP (Good Laboratory Practice, Надлежащая лабораторная практика);
- Клинические испытания, которые регулируются правилами GCP (Good Clinical Practice, Надлежащая клиническая практика);
- Производство, которое регулируется правилами GMP (Good Manufacturing Practice, Надлежащая производственная практика);
- Хранение, которое регулируется правилами GSP (Good Service Practice, Надлежащая практика обслуживания, хранения);
- Оптовая торговля, которая регулируется правилами GDP (Good Distribution Practice, Надлежащая практика оптовой продажи);
- Розничная торговля, которая регулируется правилами GPP (Good Participatory Practice, Надлежащая практика розничной продажи).

### GLP. Надлежащая лабораторная практика

GLP (Good Laboratory Practice, Надлежащая лабораторная практика) – система качества, охватывающая организационный процесс и условия, при которых выполняются неклинические исследования лекарственных средств, связанные со здоровьем и экологической безопасностью.

#### Правила GLP включают в себя:

- требования к организации испытаний;
- требования к личному составу исследователей;
- требования к помещениям, в которых проводятся испытания и содержатся животные;

- требования к качеству животных, к условиям их содержания и кормления;
- требования к лабораторному оборудованию и к его калибровке;
- требования к испытываемому и контрольному веществу;
- требования к составлению и проведению подробной стандартной методики экспериментальных работ и к порядку проведения испытаний;
- требования к регистрации данных и оформлению отчета;
- требования к службе контроля за качеством испытаний;
- стандартные методики экспериментальных работ.

Национальным аналогом GLP в РФ является стандарт ГОСТ 33044–2014 Межгосударственный стандарт «Принципы надлежащей лабораторной практики», текст которого идентичен GLP.

### **GCP. Надлежащая клиническая практика**

GCP (Good Clinical Practice, Надлежащая клиническая практика) - международный этический и научный стандарт планирования и проведения исследований с участием человека в качестве субъекта, а также документального оформления и представления результатов таких исследований.

Правила GCP призваны обеспечить достоверность результатов клинических испытаний, а также безопасность и охрану прав и здоровья людей, принимающих участие в данных испытаниях в качестве субъектов.

Национальным аналогом GCP в РФ является стандарт ГОСТ Р 52379–2005 «Надлежащая клиническая практика», текст которого идентичен GCP.

### **GMP. Надлежащая производственная практика**

GMP (Good Manufacturing Practice, Надлежащая производственная практика) - международный стандарт, который устанавливает требования к производству и контролю качества лекарственных средств для человека и животных, а также специальные требования к производству активных фармацевтических субстанций и отдельных видов лекарственных средств. Стандарт GMP регулирует и оценивает параметры производства и лабораторной проверки.

Национальным аналогом GMP в РФ является стандарт ГОСТ Р 52249–2009 «Правила производства и контроля качества лекарственных средств», текст которого идентичен GMP.

### **Выгоды от внедрения и сертификации**

- повышение качества и доказательности доклинических и клинических исследований при разработке новых активных фармацевтических субстанций (АФС) и лекарственных средств (ЛС);
- обеспечение качества, безопасности и эффективности лекарственных средств (ЛС) и активных фармацевтических субстанций (АФС) при их производстве;
- повышение имиджа организации, демонстрирующей приверженность требованиям международных стандартов, лучшим практикам и качеству продукции, а также соблюдение применимых законодательных и регулирующих требований;
- обеспечение экономической устойчивости организации на существующем рынке производителей медицинских изделий и возможность выхода на новые рынки сбыта;
- повышение коммерческой ценности продукции с точки зрения большего доверия со стороны потребителей и как следствие увеличение объема продаж;
- способствует успешному участию в тендерах, конкурсах на поставку продукции организации;
- четкое выстраивание бизнес-процессов организации, эффективное распределение внутренних ресурсов, ответственности и полномочий персонала в рамках существующей системы менеджмента;



- возможность экспорта многих видов лекарственных средств в страны ЕАЭС и Евросоюза.

В Казахстане с 1 января 2016 года функционирует общий рынок лекарственных средств, соответствующих стандартам надлежащих фармацевтических практик (GMP), что определено Договором о Евразийском экономическом союзе, который был подписан Главами государств в мае 2014 года.

К этому периоду должны быть созданы единые условия и единые требования обращения лекарственных средств на территории ЕАЭС, путем разработки и принятия нормативных правовых актов, в т. ч. Правил надлежащих фармацевтических практик, гармонизированных с европейскими требованиями.

С момента распада СССР начался период самостоятельного развития бывших союзных республик. Вместе с тем, современные тенденции в международных отношениях и взаимозависимость постсоветских экономик, бывших прежде частью единого и централизованного народнохозяйственного комплекса, требовали поиска путей дальнейшего сотрудничества и интеграции по расширению экономического сотрудничества.

Серьезные интеграционные процессы по расширению экономического сотрудничества начали осуществляться с 2009 года, когда было подписано [соглашение](#) по созданию на территории Белоруссии, Казахстана и России единого таможенного пространства. Договоренности о создании Таможенного союза вступили в силу в июле 2010 года, а в декабре того же года на саммите ЕврАзЭС было достигнуто [соглашение](#) о создании Евразийского экономического союза (далее - «ЕАЭС» или «Союз») на базе Единого экономического пространства Белоруссии, Казахстана и России. Спустя пару лет вышеуказанное соглашение было реализовано и трехсторонний [договор](#) о Евразийском экономическом союзе был подписан 29 мая 2014 года на саммите в Астане (далее - «Договор»). Договор вступил в силу 1 января 2015 года.

Одним из первых общих рынков в рамках Союза станет общий рынок лекарственных средств, который должен заработать уже с 1 января 2016 года. [Статья 30](#) Договора говорит о том, что государства-члены создают в рамках Союза общий рынок лекарственных средств, соответствующий стандартам надлежащих фармацевтических практик и основанный на единых принципах. Принимая во внимание, что данный рынок должен начать функционировать в самое ближайшее время, одним из первых подписанных соглашений в рамках Договора соответственно было [Соглашение](#) о единых принципах и правилах обращения лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза от 23 декабря 2014 года (далее - «Соглашение»). Соглашение было ратифицировано в соответствии с [Законом](#) Республики Казахстан от 12 октября 2015 года.

Соглашение устанавливает единые принципы и правила обращения лекарственных средств в рамках создаваемого общего рынка. Однако как это все будет осуществляться на практике, вызывает много вопросов. Более того, учитывая, что многие фармацевтические компании работают на территории государств-членов через дистрибьюторов, в этом секторе также могут возникать вопросы, в частности связанные с координацией экономической деятельности хозяйствующих субъектов.

Отдельно хотелось бы отметить, что в связи с вступлением Казахстана в ВТО<sup>11</sup> Казахстан принял на себя обязательства, согласно которым при ввозе определенных товаров (порядка 1/3 товарных позиций, включая лекарственные средства) на территорию Казахстана для обращения на внутреннем рынке будут применяться более низкие таможенные тарифы по сравнению с тарифами, установленными в рамках ЕАЭС. Планируется, что для урегулирования данного вопроса будут введены соответствующие административные механизмы, которые позволят применять таможенные тарифы ЕАЭС при перемещении данных товаров на территорию других государств - членов ЕАЭС (с территории Казахстана).

Настоящая статья рассматривает вопросы доступа и реализации лекарственных средств в условиях функционирования общего рынка лекарственных средств Союза, а также общие конкурентные правила, которые будет необходимо соблюдать субъектом фармацевтического рынка.

## Доступ на общий рынок лекарственных средств в рамках Союза

### *Регулирование общего рынка лекарственных средств*

Как было отмечено выше, с начала 2016 года регулирование общего рынка лекарственных средств в рамках Союза будет осуществляться в соответствии с [Договором](#) и [Соглашением](#). В целях реализации Соглашения, в котором заложены основные правила обращения лекарственных средств в рамках Союза, также предполагается принятие ряда актов Евразийской экономической комиссией, «что приведет к существенной гармонизации систем регулирования лекарственных средств». В частности, предусмотрено принятие единых правил регистрации и экспертизы лекарственных средств, единых требований к маркировке лекарственных средств и к инструкции по медицинскому применению лекарственных средств, а также других документов. Посредством принятия подобных документов будет обеспечиваться единство обязательных требований к безопасности и качеству лекарственных средств на территории Союза.

С точки зрения практической реализации положений [Соглашения](#), важно отметить, что Соглашением предусмотрен переходный период - до 31 декабря 2025 года, в течение которого лекарственные средства, которые были зарегистрированы до 1 января 2016 года на территории государств - членов Союза, должны быть приведены в соответствие с требованиями и правилами Союза. Кроме того, Соглашение предусматривает, что до истечения регистрационных удостоверений такие лекарственные средства могут реализовываться на территории тех государств - членов Союза, где были выданы соответствующие регистрационные удостоверения. В этой связи, представляется, что с началом функционирования общего рынка лекарственных средств Союза национальные рынки лекарственных средств государств - членов Союза продолжают функционирование до истечения переходного периода.

Таким образом, несмотря на практическую сложность реализации задач поставленных в рамках Договора, предполагается, что с начала 2016 года реализация лекарственных средств на территории государств - членов Союза будет происходить следующим образом:

#### *1) Реализация лекарственных средств на общем рынке лекарственных средств Союза*

Лекарственные средства, зарегистрированные в соответствии с процедурой, установленной Евразийской экономической комиссией (далее - «ЕЭК»), и внесенные в единый реестр зарегистрированных лекарственных средств Союза (далее - «Единый реестр»), могут реализовываться свободно на территории всех государств - членов Союза.

#### *2) Реализация лекарственных средств на национальных рынках государств - членов Союза*

Соглашение не предусматривает автоматического включения в Единый реестр лекарственных средств, зарегистрированных на территории государств - членов Союза до 1 января 2016 года. Поэтому такие лекарственные средства могут реализовываться лишь на соответствующих национальных рынках лекарственных средств, вплоть до истечения переходного периода.

Вместе с тем, открытым остается вопрос о тех лекарственных средствах, которые никогда ранее (т.е. до 1 января 2016 года) не были зарегистрированы на территории какого-либо государства - члена Союза. Соглашение четко не указывает, что такие лекарственные средства должны будут проходить регистрацию по единым правилам Союза. В то же время, как отмечалось выше, Соглашение предусматривает переходный период, в течение которого наряду с общим рынком продолжат функционировать национальные рынки



лекарственных средств. Существует мнение о том, что с 1 января 2016 года подобные «новые лекарства» должны будут проходить регистрацию в соответствии с едиными правилами. Однако как будет решен вопрос на практике, пока остается не ясным.

За рамками общего регулирования остаются, среди прочего, вопросы лицензирования субъектов фармацевтической деятельности, рекламы лекарственных средств, а также деятельности аптек. Указанные вопросы, а также иные вопросы, не урегулированные Соглашением, будут подчиняться национальному регулированию в соответствии с законодательством каждого отдельного государства - члена Союза.

### ***Регистрация лекарственных средств по единым правилам***

Соглашение не предусматривает создания какого-либо наднационального органа, который бы осуществлял регистрацию лекарственных средств, предназначенных для обращения на общем рынке лекарственных средств. Предполагается, что заявитель сможет обратиться за регистрацией лекарственных средств на территории одного из государств - членов Союза (т.е. референтное государство).

Регистрация лекарственных средств будет осуществляться в соответствии с правилами регистрации и экспертизы лекарственных средств, утверждаемыми решением ЕЭК.<sup>161</sup> На настоящий момент разработан [проект](#) *Правил регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения* (далее - **«Проект Правил регистрации лекарственных средств»**) и завершено его обсуждение.

Как следует из Проекта Правил регистрации лекарственных средств (Раздел III), регистрация лекарственных средств будет осуществляться по последовательной процедуре (процедура взаимного признания) или одновременной процедуре (децентрализованная процедура регистрации). Ниже мы приводим краткий обзор вышеуказанных процедур регистрации лекарственных средств в соответствии с Проектом Правил, доступным на электронном правовом портале ЕАЭС.

*Процедура взаимного признания* предполагает регистрацию лекарственного средства в два этапа:

- 1) национальная процедура регистрации - референтное государство осуществляет регистрацию для целей нахождения лекарственного средства на рынке данного государства;
- 2) процедура взаимного признания - по желанию заявителя лекарственное средство может быть признано в других государствах - членах Союза (государствах признания).

На первом этапе уполномоченный орган референтного государства проводит экспертизу лекарственного средства и в случае положительного решения по результатам экспертизы выдает заявителю регистрационное свидетельство, а также размещает сведения о лекарственном средстве в Едином реестре.

На втором этапе, после регистрации лекарственного средства в референтном государстве (т.е. в случае, когда уже имеется регистрация в каком-либо государстве - члене Союза), заявитель вправе обратиться в уполномоченные органы или экспертные организации других государств - членов Союза с заявлением на регистрацию лекарственного средства по процедуре взаимного признания. Экспертиза лекарственных средств в государствах признания осуществляется путем рассмотрения заявления и документов заявителя, а также экспертного отчета по оценке референтного государства. В случае признания государством признания экспертного отчета по оценке референтного государства и вынесения положительного решения о регистрации лекарственного средства, государство признания выдает заявителю регистрационное свидетельство, на основании

которого лекарственное средство допускается к обращению на территории соответствующего государства признания.

В случае непризнания экспертного отчета по оценке референтного государства, документы передаются в Экспертный комитет по лекарственным средствам при Коллегии ЕЭК для урегулирования разногласий. По результатам процедуры урегулирования разногласий, уполномоченный орган государства признания принимает решение о регистрации или об отказе в регистрации лекарственного средства.

Таким образом, по результатам процедуры взаимного признания лекарственное средство может быть допущено к обращению на территории референтного государства, а также тех государств признания, где было принято положительное решение о регистрации (т.е. в референтном государстве и в одном или более государствах признания).

*Децентрализованная процедура регистрации* предполагает, что регистрация лекарственного средства будет осуществляться несколькими государствами - членами Союза. При этом заявитель самостоятельно выбирает референтное государство при подаче заявления на регистрацию лекарственного средства (т.е. в случае, когда нет регистрации ни в одном государстве - члене Союза).

Регистрация лекарственного средства по децентрализованной процедуре также осуществляется в два этапа, проводимых одновременно:

- 1) регистрация в референтном государстве;
- 2) признание экспертного отчета по оценке в государствах признания.

В целях проведения вышеуказанной процедуры регистрации, уполномоченные органы референтного государства и государств признания проводят совместную работу по экспертизе лекарственного средства. В результате положительного решения уполномоченных органов референтного государства и государств признания, заявителю выдаются соответствующие регистрационные удостоверения.

В случае принятия решения об отказе в регистрации уполномоченный орган референтного государства извещает заявителя о принятом решении.

Таким образом, исходя из [Проекта](#) Правил регистрации лекарственных средств, по результатам децентрализованной процедуры регистрации лекарственное средство может быть зарегистрировано в референтном государстве и соответствующих государствах признания. Вместе с тем, не совсем ясно какое решение будет принято по заявке на практике, в случае если сохранятся разногласия между государствами, рассматривающими заявку (к примеру, два/три государства дадут положительный ответ, а одно или два отрицательный).

В свете вышеизложенного, производители лекарственных средств будут иметь возможность выбора референтного государства для подачи заявки на регистрацию лекарственных средств, а также выбора процедуры регистрации лекарственных средств, предназначенных для обращения на общем рынке лекарственных средств Союза. При этом, несмотря на создание общего рынка лекарственных средств, сохраняется индивидуальный подход к вопросу о регистрации лекарственных средств каждого государства - члена Союза.

В дополнение, обращаем внимание на то, что в [Соглашении](#) предусматриваются категории лекарственных средств, которые не подлежат регистрации в рамках Союза.

### **Правила конкуренции на общем рынке лекарственных средств**

Как было отмечено выше, начиная с 2016 года, производители лекарственных средств, не дожидаясь окончания действия национальных регистрационных удостоверений, могут пройти регистрацию по общим правилам в одной из стран ЕАЭС и получить доступ на общий рынок. С этого момента производители должны будут учитывать возможность возникновения трансграничного рынка, если лекарственные средства будут реализовываться на территории двух и более государств - членов Союза, а значит применимость общих принципов и правил конкуренции Союза.

### *Общие правила конкуренции*

В соответствии с общими правилами конкуренции, предусмотренными в Договоре:

- 1) запрещаются действия (бездействие) занимающего доминирующее положение (т.е. при индивидуальном доминировании не менее 35%, при коллективном не менее 50% или 70%) хозяйствующего субъекта (субъекта рынка), результатом которых являются или могут являться недопущение, ограничение, устранение конкуренции и (или) ущемление интересов других лиц;<sup>[11]</sup>
- 2) не допускается недобросовестная конкуренция;
- 3) запрещаются соглашения между хозяйствующими субъектами (субъектами рынка) государств-членов, являющимися конкурентами, действующими на одном товарном рынке, которые приводят или могут привести к определенным последствиям;
- 4) запрещаются «вертикальные» соглашения между хозяйствующими субъектами (субъектами рынка), за исключением «вертикальных» соглашений, которые признаются допустимыми в соответствии с критериями допустимости;
- 5) запрещаются иные соглашения между хозяйствующими субъектами (субъектами рынка), за исключением «вертикальных» соглашений, которые признаются допустимыми в соответствии с критериями допустимости, в случае если установлено, что такие соглашения приводят или могут привести к ограничению конкуренции;
- 6) Физическим лицам, коммерческим организациям и некоммерческим организациям запрещается осуществлять координацию экономической деятельности хозяйствующих субъектов (субъектов рынка) государств-членов, если такая координация приводит или может привести к любому из указанных в пунктах «iii» и «iv» последствий, которые не могут быть признаны допустимыми в соответствии с критериями допустимости;

### *Заключение дистрибьюторских договоров в новых реалиях*

Как следует из практики, многие фармацевтические компании на сегодняшний день работают через дистрибьюторов и заключают отдельные дистрибьюторские договоры, разделяя обычно рынок ЕАЭС на территории государств-членов. Возможно, у производителей есть на это определенные коммерческие причины. Однако с юридической точки зрения, это также объясняется тем, что до сегодняшнего дня в каждом государстве - члене Союза существовали различные требования и правила обращения лекарственных средств, а также правила конкуренции на национальном уровне.

Начиная с 2016 года, фармацевтические компании и дистрибьюторы должны будут также соблюдать общие правила конкуренции при реализации лекарственных средств получивших доступ на общий рынок Союза. Так, если лекарственное средство внесено в Единый реестр и таким образом допущено к обращению на общем рынке лекарственных средств Союза, то заключение дистрибьюторского договора, предусматривающего территориальное ограничение реализации такого лекарственного средства (к примеру, на территории только одного государства - члена Союза), может противоречить общим правилам конкуренции, предусмотренным Договором. Такие нормы дистрибьюторских договоров, в частности, могут быть квалифицированы как «*координация коммерческими организациями экономической деятельности хозяйствующих субъектов (субъектов рынка) государств-членов*» или как *иные «вертикальные» соглашения, которые не признаются допустимыми в соответствии с критериями допустимости, и приводят или могут привести к ограничению конкуренции*».

Более того, запрещается иная координация экономической деятельности хозяйствующих субъектов (субъектов рынка) государств-членов (включая через дистрибьюторские договоры), если такая координация приводит или может привести к



любому из нижеуказанных последствий, которые не могут быть признаны допустимыми в соответствии с критериями допустимости:

*соглашения между хозяйствующими субъектами (субъектами рынка) государств-членов, являющимися конкурентами, действующими на одном товарном рынке, которые приводят или могут привести к:*

- *установлению или поддержанию цен (тарифов), скидок, надбавок (доплат), наценок;*
- *повышению, снижению или поддержанию цен на торгах;*
- *разделу товарного рынка по территориальному принципу, объему продаж или покупки товаров, ассортименту реализуемых товаров либо составу продавцов или покупателей (заказчиков);*
- *сокращению или прекращению производства товаров; или*
- *отказу от заключения с определенными продавцами либо покупателями (заказчиками).*

*«вертикальные» соглашения между хозяйствующими субъектами (субъектами рынка), за исключением «вертикальных» соглашений, которые признаются допустимыми, в случае если:*

- *такие соглашения приводят или могут привести к установлению цены перепродажи товара, за исключением случая, когда продавец устанавливает для покупателя максимальную цену перепродажи товара;*
- *такими соглашениями предусмотрено обязательство покупателя не продавать товар хозяйствующего субъекта (субъекта рынка), который является конкурентом продавца. Такой запрет не распространяется на соглашения об организации покупателем продажи товаров под товарным знаком либо иным средством индивидуализации продавца или производителя.*

Фармацевтические компании и/или их дистрибьюторы могут также нарушить и иные общие правила конкуренции предусмотренные выше.

Вместе с тем, если фармацевтические компании желают сохранить национальные регистрации, то на период действия переходного периода (т.е. до конца 2025 года) лекарственные средства могут свободно обращаться на территории тех стран, где было выдано национальное регистрационное удостоверение. При таком подходе, на период действия переходного периода, фармацевтические компании, скорее всего, смогут заключать дистрибьюторские договоры, разделяя общий рынок ЕАЭС (например, на территории государств-членов).

Справедливости ради надо отметить, что субъекты фармацевтического рынка в любом случае должны соблюдать требования национального законодательства государств-членов Союза.

Напомним, что переговоры о вступлении Казахстана в ВТО были завершены в середине 2015 года. В начале октября 2015 года Сенат Парламента Казахстана ратифицировал [Протокол](#) о присоединении Казахстана к [Марракешскому соглашению](#) об учреждении Всемирной торговой организации от 15 апреля 1994 года. После завершения всех необходимых процедур Казахстан станет 162-м членом ВТО.

В соответствии с Соглашения, предполагается, что при осуществлении процедуры регистрации и экспертизы лекарственных средств государства - члены Союза будут взаимно признавать результаты доклинических (неклинических), клинических и иных исследований (испытаний) лекарственных средств, результаты инспектирования производства, доклинических (неклинических), клинических исследований (испытаний) лекарственных средств, систем фармаконадзора на соответствие правилам надлежащих фармацевтических практик, а также требованиям, утверждаемым ЕЭК

В соответствии с пунктом Решения Высшего Евразийского экономического совета от 19 декабря 2012 г. № 29: «... рынок относится к трансграничному, если географические границы товарного рынка охватывают территории двух и более сторон».

В соответствии с Приложением № 19 к Договору, соглашения могут быть признаны допустимыми, если они не накладывают на хозяйствующие субъекты (субъекты рынка) ограничения, не являющиеся необходимыми для достижения целей этих соглашений, и не создают возможность для устранения конкуренции на соответствующем товарном рынке и если хозяйствующие субъекты (субъекты рынка) докажут, что такие соглашения имеют или могут иметь своим результатом:

1) совершенствование производства (реализации) товаров или стимулирование технического (экономического) прогресса либо повышение конкурентоспособности товаров производства государств-членов на мировом товарном рынке;

2) получение потребителями соразмерной части преимуществ (выгод), которые приобретаются соответствующими лицами от совершения таких действий. В свою очередь допускаются «вертикальные» соглашения, если: 1) такие соглашения являются договорами коммерческой концессии; 2) доля каждого хозяйствующего субъекта (субъекта рынка), являющегося участником такого соглашения, на товарном рынке товара, являющегося предметом «вертикального» соглашения, не превышает 20 процентов.

#### **Иллюстративный материал:**

- презентация Microsoft Power Point.

#### **Литература**

##### **основная:**

##### **на русском языке:**

73. Арыстанова Т.А. Фармацевтическая химия, учебник, учебник, том I. - Алматы: «Эверо», 2015.-572 с.
74. Арыстанова Т.А. Фармацевтическая химия, учебник, учебник, том II. - Алматы: «Эверо», 2015.-640с.
75. Государственная фармакопея Республики Казахстан.-Алматы: «Жибек жолы», 2008.- Том 1.- 592с.
76. Государственная фармакопея Республики Казахстан.- Алматы: «Жибек жолы», 2009.- Том 2.- 804с.
77. Государственная фармакопея Республики Казахстан.-Алматы: «Жибек жолы», 2014.- Том 3.-729с.
78. Контроль качества и стандартизация лекарственных средств: методическое пособие / под ред. Раменской Г. В., Ордабаевой С. К.-М: ІМГМУ; - Шымкент: 2015. - 285 с.
79. Ордабаева С.К. Анализ лекарственных препаратов, производных ароматических соединений: учебное пособие.-Шымкент: «Элем», 2012.-250 с.
80. Раменская Г.В. Фармацевтическая химия: учебник.-М.:БИНОМ. Лаборатория знаний, 2015.-467 с.
81. Руководство к лабораторным занятиям по фармацевтической химии под редакцией Г.В. Раменской.-М.: Пилот.-2016.-352 с.
82. Халиуллин, Ф. А. Инфракрасная спектроскопия в фармацевтическом анализе: учебное пособие / - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. - 160 с
83. Method validation in pharmaceutical analysis: a guide to best practice / editors dr. Joachim Ermer. - 2nd ed. - Germany: Wiley-VCH, 2015. - 418 p.
84. Watson, David G. Pharmaceutical analysis: a textboor for pharmacy students and pharmaceutical chemists / David G. Watson. - 4th ed. - Philadelphia: Elsevier, 2017. - 459 p.

## на казахском языке

67. Арыстанова Т.Ә. Фармацевтикалық химия: оқулық.т.1-Алматы: «Эверо», 2015.-592 б.
68. Арыстанова Т.Ә. Фармацевтикалық химия: оқулық.т.2-Алматы: «Эверо», 2015.-602б.
69. Баубеков, С. Ж. Стандарттау, сертификаттау және метрология: оқулық, 0104000 - "Кәсіби оқыту" /. - Алматы: Эверо, 2011. - 328 бет. с.
70. Байөміров, М. Е. Стандарттау және метрология негізінде өнімдер мен қызмет түрлерін сертификаттау: /. - Алматы: Эверо, 2011. - 192 бет. с.
71. Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы.-Алматы: «Жібек жолы», 2008.-1 Т.-592б.
72. Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы.-Алматы: «Жібек жолы», 2009.-2 Т.-804б.
73. Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы.-Алматы: «Жібек жолы», 2014.-3 Т.-709б.
74. Краснов, Е. А. Фармациялық химия сұрақтар мен жауаптар түрінде : оқу құралы = Фармацевтическая химия в вопросах и ответах: учебное пособие. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. - 704 с
75. Ордабаева С.К., Қарақұлова А.Ш. Глицирризин қышқылы тундыларының дәрілік препараттарының бірыңғайланған сапасын бақылау әдістемелерін жасау: ғылыми-әдістемелік нұсқау.-Шымкент: «Әлем».- 2013.-92 б.
76. Рахманова, Ж. С. Метрология негіздері: оқулық; ҚР БҒМ. - Алматы: Эверо, 2013. - 164 бет. С
77. Шоқаева, С. Метрология және өлшеулер: монография / С. Шоқаева ; ҚР білім, мәдениет және денсаулық сақтау министрлігі.-Алматы: Республикалық баспа кабинеті, 1998. - 88 с

## электронные ресурсы:

61. Арзамасцев, А. П. Фармацевтическая химия [Электронный ресурс]: учеб. пособие / А. П. Арзамасцев. - Электрон. текстовые дан. ( 86,7 Мб). - М.: "ГЭОТАР-Медиа", 2011. - 640 с. эл. опт. диск (CD-ROM).
62. Контроль качества и стандартизация лекарственных средств [Электронный ресурс]: методическое пособие / под ред. Раменской Г. В., Ордабаевой С. К.-М: І МГМУ; Шымкент: ЮКГФА.-Электрон. текстовые дан. (4.91Мб). 2015. – 285 с.
63. Ордабаева, С. К. Анализ лекарственных препаратов, производных ароматических соединений Шымкент: «Әлем», 2012. - 300 с.
64. Ордабаева С.К., Каракулова А.Ш. Фармацевтикалық химия. Ароматты қосылыстар. [Электронды ресурс]: Оқулық / С. К. Ордабаева; А.Ш. Каракулова; ҚР денсаулық сақтау министрлігі. ОҚМФА. - Электронды мәтінді мәлімет (12.5Мб). - Шымкент: ОҚМФА,- Шымкент, 2016.-296 б.
65. Фармацевтическая химия [Электронный ресурс]: учебник / под ред. Т. В. Плетневой. - Электрон. текстовые дан. ( 50,6Мб). - М : ГЭОТАР-Медиа, 2017
66. The British Pharmacopoeia (BP 2016). – London The Stationery Office.-2016.
67. The European Pharmacopoeia 8.4.- EDQM.-2015.
68. The Japanese Pharmacopoeia, 16<sup>th</sup> edition.- 2013.
69. The International Pharmacopoeia, 5<sup>th</sup> ed. – Geneva: WHO.- 2015.
70. The United States Pharmacopeia, 38 National Formulary 33.-2015.

## дополнительная:

43. Арыстанова Т.А., Арыстанов Ж.М. Инновационные технологии в фармацевтическом образовании: обучение и контроль. Учебно-методическое пособие. – Шымкент, 2012.- 175с.
44. Краснов, Е. А. Фармацевтическая химия в вопросах и ответах: учебное



- пособие. - М.: "Литтерра", 2016. - 352 с.
45. Ордабаева С.К., Надирова С.Н. Унифицированные методики хроматографического анализа лекарственных форм метронидазола: научно-методические рекомендации. - Шымкент: «Элем», 2015. - 84 с.
  46. Турсубекова Б. И. Бейорганикалық дәрілік заттарды талдау: оқу құралы. - Алматы: «Эверо», 2016. - 120 бет. С
  47. English for the pharmaceutical industry: textbook / M. Bucheler [and etc.]. - New York: Oxford University Press, 2014. - 96 p. +эл. опт. диск (CD-ROM).
  48. Cairns, D. Essentials of pharmaceutical chemistry: textbook / D. Cairns. - 4th ed. - London: [s. n.], 2013. - 308 p
  49. Georgiyants V.A., Bezugly P.O., Burian G.O., Abu Sharkh A.I., Taran K.A. Pharmaceutical chemistry. Lectures for English-speaking students: Ph24 the study guide for students of higher schools – Kharkiv: NUPh; Original, 2013. – 527 p.

### **Контрольные вопросы**

- Система GxP (Good ... Practice, Надлежащая ... практика);
- Правила GLP (Good Laboratory Practice, Надлежащая лабораторная практика);
- GCP (Good Clinical Practice, Надлежащая клиническая практика);
- GMP (Good Manufacturing Practice, Надлежащая производственная практика);
- Выгоды от внедрения и сертификации.

### **Лекция 7а**

Гормонизация обращения ЛС и медицинских изделий в рамках Евразийского Экономического Союза

**Цель:** сформировать у студентов знания о Концепции надлежащих фармацевтических практик (GXP) и их роль в обеспечении качества на всех этапах жизненного цикла ЛС. Нормативно-правовая база обеспечения качества ЛС в Казахстане и Европейском.

### **Тезисы лекции**

#### **План:**

- О Евразийском экономическом союзе;
- Евразийская экономическая комиссия (ЕЭК);
- Цели и задачи Евразийского экономического союза;
- Концепция гармонизации фармакопей государств - членов Евразийского экономического союза.

### **О Евразийском экономическом союзе**

В соответствии с Договором от 29 мая 2014 года Республика Беларусь, Республика Казахстан и Российская Федерация создали [Евразийский экономический союз](#). [1 января 2015 года Договор о создании ЕАЭС вступил в силу](#).

2 января 2015 года Армения официально вступила в ЕАЭС.

12 августа 2015 года вступил в силу Договор о присоединении Кыргызской Республики к Договору о Евразийском экономическом союзе (ЕАЭС).

Статьи 30 и 31 Договора посвящены принципам формирования общего рынка ЕАЭС лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники.

Функционирование общего рынка лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники будет осуществляться в соответствии с международными договорами:

Соглашением о единых принципах и правилах обращения лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза.

Соглашением о единых принципах и правилах обращения медицинских изделий (изделий медицинского назначения и медицинской техники) в рамках Евразийского экономического союза.

23 декабря 2014 года подписаны Соглашения по ЛС и по МИ. Это первые подписанные Соглашения в рамках Договора о Евразийском экономическом Союзе. Для реализации Соглашений предстоит разработать 25 НПА по ЛС и 15 НПА по МИ. Всего 40 НПА, это не исчерпывающий перечень, так как возникают новые вопросы, которые необходимо решать законодательно для создания общего рынка Союза.

### **Евразийская экономическая комиссия (ЕЭК)**

Евразийская экономическая комиссия (ЕЭК) - постоянно действующий регулирующий орган Евразийского экономического союза, функционирует с 2 февраля 2012 года.

ЕЭК имеет статус наднационального органа управления и в своей деятельности руководствуется интересами стран-участниц проекта евразийской экономической интеграции в целом, не мотивируя свои решения интересом какого-либо из национальных правительств. Решения Комиссии обязательны для исполнения на территории стран-участниц ЕАЭС.

Важнейшая особенность Комиссии заключается в том, что все принимаемые решения основаны на коллегиальной основе. Коллегия Евразийской экономической комиссии состоит из 15 членов (по 3 Члена Коллегии Комиссии от каждой страны-участницы), один из которых является Председателем Коллегии Комиссии.

Председатель Коллегии и Члены Коллегии назначаются сроком на 4 года решением Высшего Евразийского экономического совета на уровне глав государств с возможным продлением полномочий. Коллегия принимает решения путем голосования.

На данный момент в структуре ЕЭК функционируют 23 департамента. При них созданы 18 Консультативных комитетов с целью выработки предложений для Коллегии ЕЭК и проведения консультаций с представителями национальных органов государственной власти. Председателями комитетов являются Члены Коллегии согласно направлениям их деятельности.

Основными профессиональными принципами деятельности ЕЭК являются неполитизация, баланс интересов, эффективность и прозрачность.

### **Цели и задачи Евразийского экономического союза**

Цель ЕАЭС - обеспечение условий для стабильного развития экономик государств-членов в интересах повышения жизненного уровня их населения, всесторонняя модернизация, кооперация и повышение конкурентоспособности национальных экономик в условиях глобальной экономики.

Основными задачами ЕАЭС являются: формирование общего финансового рынка, установление общих правил торговли товарами и услугами и их доступа на внутренние рынки, содействие обеспечению потребности экономики в рабочей силе стран ЕАЭС, создание общей унифицированной системы таможенного регулирования, создание равных условий для производственной и предпринимательской деятельности, формирование общего рынка транспортных услуг, создание общего энергетического пространства, формирование системы коллективной безопасности, модернизации, инновационном развитии и повышении конкурентоспособности ее отраслей, обеспечение свободного передвижения граждан государств ЕАЭС внутри Сообщества и др.

Решение Коллегии Евразийской экономической комиссии от 22 сентября 2015 года № 119

КОНЦЕПЦИЯ гармонизации фармакопей государств – членов Евразийского экономического союза



## I. Введение

Гармонизация требований к лекарственным средствам является необходимым процессом в условиях функционирования общего рынка лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза (далее - Союз). На современном этапе регулирования общего рынка гармонизация является одним из способов развития фармакопейных стандартов государств – членов Союза (далее - государства-члены).

Настоящая Концепция разработана в соответствии со [статьей 30](#) Договора о Евразийском экономическом союзе от 29 мая 2014 года, [статьей 5](#) Соглашения о единых принципах и правилах обращения лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза от 23 декабря 2014 года и [Решением](#) Высшего Евразийского экономического совета от 23 декабря 2014 г. № 108 «О реализации Соглашения о единых принципах и правилах обращения лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза».

Настоящая Концепция определяет модель и принципы разработки Фармакопеи Евразийского экономического союза (далее - Фармакопея Союза) на основе фармакопей государств-членов и основных фармакопей, одобрения Фармакопейным комитетом Евразийского экономического союза (далее - Фармакопейный комитет Союза) гармонизированных фармакопейных статей (монографий) Фармакопеи Союза, представляющих собой фармакопейные статьи (монографии), подготовленные совместно специалистами государств-членов и одобренные в установленном порядке Фармакопейным комитетом Союза, и утверждения Фармакопеи Союза Коллегией Евразийской экономической комиссии с целью установления прозрачности всех процедур в этой сфере, а также обеспечения непрерывности процесса разработки новых гармонизированных фармакопейных статей (монографий).

Концепция охватывает вопросы гармонизации фармакопей государств-членов как в части лекарственных средств для медицинского применения, так и в части ветеринарных лекарственных препаратов.

В целях осуществления надлежащей разработки, внесения изменений, обновления и одобрения гармонизированных фармакопейных статей (монографий) настоящая Концепция определяет принципы взаимодействия Фармакопейного комитета Союза и уполномоченных органов государств-членов в сфере обращения лекарственных средств в части создания единой Фармакопеи Союза.

Настоящая Концепция направлена на реализацию следующих задач:

- формирование модели гармонизации фармакопей государств-членов;
- выбор основных фармакопей, с учетом требований которых должна осуществляться гармонизация фармакопей государств-членов, определение уровня их приоритетности;
- обеспечение применения единого порядка проведения гармонизации фармакопей государств-членов;
- обеспечение единства принципов разработки фармакопейных статей (монографий) Фармакопеи Союза.

## II. Современные подходы к гармонизации фармакопей государств-членов

Начало гармонизации международных фармакопей было положено в 1948 году, когда Секретариатом Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) был получен соответствующий мандат. Первый том первого издания Международной фармакопеи был опубликован в 1951 году с целью гармонизации требований к качеству фармацевтических субстанций во всем мире.

Начиная с 2012 года для осуществления гармонизации на глобальном уровне под эгидой Экспертного комитета ВОЗ по спецификациям лекарственных средств

осуществляется активная разработка стандарта ВОЗ «Надлежащая фармакопейная практика» (GPhP).

Основными задачами стандарта ВОЗ «Надлежащая фармакопейная практика» (GPhP) являются:

- обеспечение качества лекарственных средств на глобальном уровне путем принятия фармакопейных стандартов;

- содействие признанию глобальной фармакопейной деятельности;

- повышение доверия регуляторных органов к фармакопейным стандартам качества лекарственных средств на глобальном уровне;

- укрепление сотрудничества между всеми заинтересованными лицами (национальными и региональными фармакопейными комитетами и иными организациями, регуляторными органами, представителями фармацевтической промышленности) и сокращение расходов, связанных с разработкой фармакопейных стандартов качества лекарственных средств;

- упрощение процедуры гармонизации и признания фармакопейных стандартов качества лекарственных средств на глобальном уровне;

- оказание фармакопейным комитетам государств-членов поддержки в их работе по созданию гармонизированных фармакопейных стандартов качества лекарственных средств.

Стандарт ВОЗ «Надлежащая фармакопейная практика» (GPhP) должен стать руководством для национальных и региональных фармакопейных комитетов и иных организаций по разработке, публикации и распространению фармакопейных требований. Изложенные в нем принципы и подходы к разработке фармакопейных статей (монографий) распространяются на:

- фармацевтические субстанции;

- лекарственное сырье природного происхождения (растительное, животное);

- лекарственные препараты;

- биологические препараты;

- экстемпоральные лекарственные препараты;

- стандартные образцы, используемые для испытаний лекарственных средств.

Примерами эффективных усилий по гармонизации фармакопей являются Фармакопейная дискуссионная группа (PDG), Группа по гармонизации Южно-Американского общего рынка (МЕРКОСУР) и др. Фармакопейная дискуссионная группа (PDG) непосредственно осуществляет гармонизацию требований Европейской фармакопеи, Фармакопеи США и Японской фармакопеи. В рамках Группы по гармонизации Южно-Американского общего рынка (МЕРКОСУР) осуществляется гармонизация фармакопейных стандартов латиноамериканских стран – Аргентины, Бразилии, Парагвая и Уругвая.

Таким образом, опыт гармонизации фармакопей на глобальном и региональном уровнях целесообразно использовать в рамках процесса гармонизации фармакопей государств-членов.

### III. Фармакопеи государств-членов

В Российской империи, а затем в СССР государственный контроль качества лекарственных средств проводился по стандартам и положениям Государственной русской фармакопеи (6 изданий), а с 1925 года - по стандартам и положениям Государственной фармакопеи СССР. Последние издания Государственной фармакопеи СССР - X издание (1969 год) и XI издание (1987 год - 1-й выпуск, 1990 год - 2-й выпуск) - сохранили свой нормативный характер до настоящего времени, хотя и в ограниченной степени.

Для приобретения опыта в разработке фармакопейных стандартов уполномоченные органы государств-членов в сфере обращения лекарственных средств стали официальными наблюдателями Европейской фармакопейной комиссии Совета Европы. Фармакопейные комитеты созданы и функционируют в Республике Беларусь, Республике Казахстан и Российской Федерации.

Фармакопеи Республики Беларусь и Республики Казахстан практически полностью гармонизированы с Европейской фармакопеей. Структура большинства их фармакопейных статей (монографий) включает в себя общую часть, основанную на требованиях Европейской фармакопеи, и национальную часть, основанную на требованиях Государственной фармакопеи СССР и законодательства соответственно Республики Беларусь и Республики Казахстан.

Общая часть фармакопейных статей (монографий) государств-членов содержит требования к качеству лекарственных средств, произведенных в соответствии с Правилами надлежащей производственной практики.

Национальная часть фармакопейных статей (монографий) фармакопей государств-членов отражает особенности подходов к качеству лекарственных средств в государствах-членах. Она включает альтернативные методики, дополнительные информационные материалы. Зачастую требования национальной части фармакопейных статей (монографий) представляются более жесткими, чем требования европейских фармакопейных статей (монографий).

#### Республика Казахстан

Необходимость создания Государственной фармакопеи Республики Казахстан была определена Указом Президента Республики Казахстан от 23 ноября 1995 г. № 2655 «О лекарственных средствах», имеющим силу закона. Дальнейшее развитие вопроса определялось Законом Республики Казахстан от 13 января 2004 г. № 522-III «О лекарственных средствах». В условиях отсутствия национальных фармакопейных требований важным шагом в развитии государственного контроля качества лекарственных средств в Республике Казахстан явилось признание ведущих фармакопей (Европейской фармакопеи, Фармакопеи США, Британской фармакопеи и Немецкой гомеопатической фармакопеи) приказом Комитета фармации Министерства здравоохранения Республики Казахстан от 11 февраля 2004 г. № 21.

Государственная фармакопея Республики Казахстан была создана благодаря государственной поддержке в 2005 – 2008 годах, утверждена и введена в действие в 2008 году. Положения, закрепляющие статус Государственной фармакопеи Республики Казахстан, в настоящее время установлены в Кодексе Республики Казахстан от 18 сентября 2009 г. № 193-IV «О здоровье народа и системе здравоохранения».

Применение стандартов действующих в Республике Казахстан фармакопей осуществляется в соответствии с принятым уровнем приоритетности. Первый уровень приоритетности отводится Государственной фармакопее Республики Казахстан, при отсутствии в ней соответствующих фармакопейных монографий применяется Европейская фармакопея (второй уровень приоритетности). Фармакопея США и Британская фармакопея имеют третий уровень приоритетности.

Государственная фармакопея Республики Казахстан I издания была опубликована в 2008 – 2009 годах в 2 томах на казахском и русском языках. В первом томе содержатся общие фармакопейные монографии, во второй том включены 300 фармакопейных монографий на фармацевтические субстанции, 26 фармакопейных монографий на лекарственное растительное сырье, 77 фармакопейных монографий на лекарственные препараты, 15 фармакопейных монографий на вакцины для применения у человека и человеческие иммуноглобулины. В дополнение к гармонизированным текстам в



Государственную фармакопею Республики Казахстан включены 100 национальных фармакопейных монографий на лекарственное растительное сырье, лекарственные препараты.

Официальное разрешение на заимствование текстов Европейской фармакопеи было предоставлено ее патентообладателем - Европейским директором по контролю качества лекарственных средств и здравоохранению Совета Европы (EDQM).

В целях гармонизации Государственной фармакопеи Республики Казахстан с требованиями Фармакопеи США в июле 2009 г. Республика Казахстан стала официальным наблюдателем, а в ноябре 2010 г. - членом Фармакопейной конвенции США (USP) с правом решающего голоса. В октябре 2010 г. подписано соглашение о гармонизации Государственной фармакопеи Республики Казахстан со стандартами Фармакопеи США, позволяющее проводить заимствование ее текстов для их включения в национальные фармакопейные монографии по полному и селективному механизмам. С этой же целью в апреле 2014 г. было подписано соглашение с Британским агентством по регулированию обращения лекарственных средств (MHRA), предусматривающее возможность гармонизации Государственной фармакопеи Республики Казахстан со стандартами Британской фармакопеи.

Дальнейшее развитие Государственной фармакопеи Республики Казахстан определено Государственной программой развития здравоохранения Республики Казахстан «Саламатты Казахстан» на 2011 - 2015 годы, утвержденной [Указом](#) Президента Республики Казахстан от 29 ноября 2010 г. № 1113.

В настоящее время осуществлена публикация третьего тома Государственной фармакопеи Республики Казахстан, гармонизированного с требованиями Европейской фармакопеи (EP 8.0 - 8.2), Фармакопеи США (USP 37) и Британской фармакопеи (BP 2014). Издание содержит 304 новые общие и частные фармакопейные монографии на фармацевтические субстанции, лекарственное растительное сырье, лекарственные препараты, радиофармацевтические препараты и исходные материалы для радиофармацевтических препаратов, гомеопатических препаратов, медицинских изделий.

Испытания, предусматриваемые при разработке фармакопейных монографий, выполняются в лабораториях, аккредитованных на соответствие СТ РК ИСО/МЭК 17025-2007 «Общие требования к компетентности испытательных и калибровочных лабораторий». В настоящее время активно проводятся работы по вступлению этих лабораторий в Сеть официальных медицинских контрольных лабораторий Совета Европы (OMCL GEON).

#### **Иллюстративный материал:**

- презентация Microsoft Power Point.

#### **Литература**

##### **основная:**

##### **на русском языке:**

85. Арыстанова Т.А. Фармацевтическая химия, учебник, учебник, том I: - Алматы: «Эверо», 2015.-572 с.
86. Арыстанова Т.А. Фармацевтическая химия, учебник, учебник, том II: - Алматы: «Эверо», 2015.-640с.
87. Государственная фармакопея Республики Казахстан.-Алматы: «Жибек жолы», 2008.- Том I.- 592с.

88. Государственная фармакопея Республики Казахстан.- Алматы: «Жибек жолы», 2009.- Том 2.- 804с.
89. Государственная фармакопея Республики Казахстан.-Алматы: «Жибек жолы», 2014.- Том 3.-729с.
90. Контроль качества и стандартизация лекарственных средств: методическое пособие / под ред. Раменской Г. В., Ордабаевой С. К.-М: I МГМУ;- Шымкент: 2015. - 285 с.
91. Ордабаева С.К. Анализ лекарственных препаратов, производных ароматических соединений: учебное пособие.-Шымкент: «Әлем», 2012.-250 с.
92. Раменская Г.В. Фармацевтическая химия: учебник.-М.:БИНОМ. Лаборатория знаний, 2015.-467 с.
93. Руководство к лабораторным занятиям по фармацевтической химии под редакцией Г.В. Раменской.-М.: Пилот.-2016.-352 с.
94. Халиуллин, Ф. А. Инфракрасная спектроскопия в фармацевтическом анализе: учебное пособие / - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. - 160 с
95. Method validation in pharmaceutical analysis: a guide to best practice / editors dr. Joachim Ermer. - 2nd ed. - Germany: Wiley-VCH, 2015. - 418 p.
96. Watson, David G. Pharmaceutical analysis: a textboor for pharmacy students and pharmaceutical chemists / David G. Watson. - 4th ed. - Philadelphia: Elsevier, 2017. - 459 p.

#### **на казахском языке**

78. Арыстанова Т.Ә. Фармацевтикалық химия: оқулық.т.1-Алматы: «Әверо», 2015.-592 б.
79. Арыстанова Т.Ә. Фармацевтикалық химия: оқулық.т.2-Алматы: «Әверо», 2015.-602б.
80. Баубеков, С. Ж. Стандарттау, сертификаттау және метрология: оқулық. 0104000 - "Кәсіби оқыту" / . - Алматы : Эверо, 2011. - 328 бет. с.
81. Байөміров, М. Е. Стандарттау және метрология негізінде өнімдер мен қызмет түрлерін сертификаттау: / . - Алматы: Эверо, 2011. - 192 бет. с.
82. Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы.-Алматы: «Жібек жолы», 2008.-1 Т.-592б.
83. Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы.-Алматы: «Жібек жолы», 2009.-2 Т.-804б.
84. Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы.-Алматы: «Жібек жолы», 2014.-3 Т.-709б.
85. Краснов, Е. А. Фармациялық химия сұрақтар мен жауаптар түрінде : оқу құралы = Фармацевтическая химия в вопросах и ответах: учебное пособие. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. - 704 с
86. Ордабаева С.К., Қаракұлова А.Ш. Глицирризин қышқылы тундыларының дәрілік препараттарының бірыңғайланған сапасын бақылау әдістемелерін жасау: ғылыми-әдістемелік нұсқау.-Шымкент: «Әлем».- 2013.-92 б.
87. Рахманова, Ж. С. Метрология негіздері: оқулық; ҚР БҒМ. - Алматы: Эверо, 2013. - 164 бет. С
88. Шоқаева, С. Метрология және өлшеулер: монография / С. Шоқаева ; ҚР білім, мәдениет және денсаулық сақтау министрлігі.-Алматы: Республикалық баспа кабинеті, 1998. - 88 с

#### **электронные ресурсы:**

71. Арзамасцев, А. П. Фармацевтическая химия [Электронный ресурс]: учеб. пособие / А. П. Арзамасцев. - Электрон. текстовые дан. ( 86,7 Мб). - М.: "ГЭОТАР-Медиа", 2011. - 640 с. эл. опт. диск (CD-ROM).
72. Контроль качества и стандартизация лекарственных средств [Электронный ресурс]: методическое пособие / под ред. Раменской Г. В., Ордабаевой С. К.-М: I МГМУ; Шымкент: ЮКГФА.-Электрон. текстовые дан. (4.91Мб). 2015. – 285 с.



73. Ордабаева, С. К. Анализ лекарственных препаратов, производных ароматических соединений Шымкент: «Элем», 2012. - 300 с.
74. Ордабаева С.К., Каракулова А.Ш. Фармацевтикалық химия. Ароматты қосылыстар. [Электронды ресурс]: Оқулық. / С. К. Ордабаева; А.Ш. Каракулова; ҚР денсаулық сақтау министрлігі. ОҚМФА. - Электронды мәтінді мәлімет (12.5Мб). - Шымкент: ОҚМФА,- Шымкент, 2016,-296 б.
75. Фармацевтическая химия [Электронный ресурс]: учебник / под ред. Т. В. Плетневой. - Электрон. текстовые дан. ( 50,6Мб). - М : ГЭОТАР-Медиа, 2017
76. The British Pharmacopoeia (BP 2016). – London The Stationery Office.-2016.
77. The European Pharmacopoeia 8.4.- EDQM.-2015.
78. The Japanese Pharmacopoeia, 16<sup>th</sup> edition.- 2013.
79. The International Pharmacopoeia, 5<sup>th</sup> ed. – Geneva: WHO.- 2015.
80. The United States Pharmacopoeia, 38 National Formulary 33.-2015.

#### **дополнительная:**

50. Арыстанова Т.А., Арыстанов Ж.М. Инновационные технологии в фармацевтическом образовании: обучение и контроль. Учебно-методическое пособие. – Шымкент, 2012.- 175с.
51. Краснов, Е. А. Фармацевтическая химия в вопросах и ответах: учебное пособие. - М.: "Литтерра", 2016. - 352 с.
52. Ордабаева С.К., Надинова С.Н. Унифицированные методики хроматографического анализа лекарственных форм метронидазола: научно-методические рекомендации.-Шымкент: «Элем», 2015. – 84 с.
53. Турсубекова Б. И. Бейорганикалық дәрілік заттарды талдау: оқу құралы.- Алматы: «Эверо», 2016. - 120 бет. С
54. English for the pharmaceutical industry: textbook / M. Bucheler [and etc.], - New York: Oxford University Press, 2014. - 96 p. +эл. опт. диск (CD-ROM).
55. Cairns, D. Essentials of pharmaceutical chemistry: textbook / D. Cairns. - 4th ed. - London: [s. n.], 2013. - 308 p
56. Georgiyants V.A., Bezugly P.O., Burian G.O., Abu Sharkh A.I., Taran K.A. Pharmaceutical chemistry. Lectures for English-speaking students: Ph24 the study guide for students of higher schools – Kharkiv: NUPh; Original, 2013. – 527 p.

#### **Контрольные вопросы**

- О Евразийском экономическом союзе;
- Евразийская экономическая комиссия (ЕЭК);
- Цели и задачи Евразийского экономического союза;
- Концепция гармонизации фармакопей государств - членов Евразийского экономического союза.

#### **Лекция 76**

Требования документов ICH серии «Q» к качеству ЛС

**Цель:** сформировать у студентов знания о фармацевтической разработке лекарственных препаратов в рамках требований ICH Q8.

#### **Тезисы лекции**

##### **План:**

- Международный совет по гармонизации;
- [Хельсинкская декларация](#);
- Фармацевтическая сфера Европейской комиссии;
- Разделы руководства ICH

**Международный совет по гармонизации** ([англ. International Council on Harmonisation](#)) - международная организация, занимающаяся выработкой рекомендаций по созданию и тестированию [лекарственных препаратов](#). История организации началась с проводимой с 1990 года Конференции по гармонизации, а с 2015 года Совет зарегистрирован в Швейцарии как ассоциация.

В Совет входят представители регулирующих организаций и ассоциаций производителей медикаментов, совместно вырабатывающие требования типа [надлежащей клинической практики](#), интегрированные в законодательство многих стран.

ICH – инициатива, объединяющая:

- ✓ равноправных партнеров,
- ✓ регуляторные органы,
- ✓ фармацевтическую промышленность,

в научной и технической дискуссии о процедурах тестирования, необходимых для достижения безопасности, качества и эффективности лекарственных препаратов.

ICH концентрируется на технических требованиях к разработке лекарственных препаратов.

Предпосылками к созданию Совета были местные законы, регулирующие состав и безопасность лекарственных средств, а также международные инициативы по охране прав людей, задействованных в медицинских экспериментах. В 1949 году появился [Нюрнбергский кодекс](#), запрещающий медицинские эксперименты без согласия участников и проведение экспериментов людьми, не имеющими нужной квалификации, а также без медицинской необходимости; в 1964 году принята [Хельсинкская декларация](#), закрепившая требования к исследовательской этике и экспериментах на людях. В 1980-х в крупных центрах производства медикаментов - ЕС, США, Японии и других - уже имелись собственные системы фармконтроля, и назревала необходимость синхронизации этих требований.

Идея о сокращении повторного тестирования лекарств для вывода на рынки новых стран появилась не только как ответ на бесчеловечные эксперименты над не понимающими происходящего людьми, её также активно продвигали коммерческие производители лекарств, желавшие увеличить охват рынка своей продукцией.

В 1990 году в Брюсселе прошла первая Международная конференция по гармонизации технических требований к регистрации лекарственных препаратов для применения на людях ([англ. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use](#)), в которой приняли участие делегации из ЕС, США и Японии. Спустя 6 лет вышел первый документ, E6 (R1) «Руководство по [надлежащей клинической практике](#)», остающееся золотым стандартом планирования, проведения, сбора и публикации данных по [клиническим исследованиям](#) и в 2022 году. В 2011 году [Международная организация по стандартизации](#) приняла аналогичный стандарт для медицинских устройств (ISO 14155), основанный на руководстве E6.

В 2015 году организаторы Конференции зарегистрировали её в Швейцарии как «ассоциацию» и переименовали в «Международный совет по гармонизации», а также приняли представителей регуляторов и производителей Швейцарии и Канады в постоянные члены.

Участники - регулирующие органы и промышленность:

- Европейский Союз
- США
- Япония
- ВОЗ (наблюдатель)

Цель ICH - Разработка единых требований к стандартизации, контролю качества, эффективности, безопасности, производству и регистрации лекарственных средств.

**ICH состоит из:**

1. Шесть вовлеченных сторон – (ICH Parties).
2. Наблюдателей - (Observers).
3. IFPMA - Международной федерации фармацевтических производителей и ассоциаций.

Европейская комиссия представляет 25 членов Европейского союза.

European Medicines Agency (EMA) Европейское агентство лекарственных препаратов было основано Европейской комиссией. Техническую и научную поддержку деятельности ICH осуществляет Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) - подразделение EMA. EMA расположено в Лондоне.

EMA

Европейская комиссия

Фармацевтическая сфера Европейской комиссии

**EFPIA (Европейская Федерация фармацевтической промышленности и ассоциаций)** состоит из 29 национальных ассоциаций и 45 ведущих фармацевтических компаний, вовлеченных в процессы исследований, разработки и производства лекарственных препаратов в Европе. Работа EFPIA связана с деятельностью Европейской комиссии и EMA. Расположена в Брюсселе.

Широкая сеть экспертов и национальных координаторов, действуя через Ассоциацию участников (*Member Associations*) обеспечивает взгляды EFPIA внутри ICH, выражая интересы Европейской промышленности.

EFPIA

**MHLW (Министерство здоровья, труда и социального обеспечения. Япония)** отвечает за оценку и одобрение к применению ЛП, медицинского оборудования и косметики.

Техническая и научная поддержка деятельности ICH обеспечивается:

- Pharmaceutical and Medical Devices Agency (PMDA) - Агентством фармацевтики и медицинского оборудования;
- National Institute of Health Sciences (NIHS) - Национальным институтом медицинских наук; и другими экспертами академии.

**Все работы ICH делятся на 4 категории:**

- Формальные процедуры ICH по разработке новых руководств
- Процедуры по созданию перечня «Вопросов и ответов» для облегчения использования действующих руководств
- Процедуры пересмотра или внесения изменений в действующие руководства
- Процедуры актуализации, т.е. добавления стандартов в существующие руководства и/или рекомендации.

**Разделы руководства ICH**

**Quality - «Качество»** - темы, имеющие отношение к химическим и фармацевтическим методам гарантии качества (тест на стабильность, тесты на примеси)

**Safety - «Безопасность»** - темы, имеющие отношение к доклиническим исследованиям (тесты на канцерогенность и гепатоксичность)

**Efficiency - «Эффективность»** - темы, имеющие отношение к клиническим исследованиям на человеке (исследования зависимости доза-эффект, Good Clinical Practices, etc.)

**The multidisciplinary - «Мультидисциплинарные»** (MedDRA, CTD).

**Q - Quality:** качество

Q1 - Исследование стабильности лекарственных средств

Q2 - Валидация фармакопейных методик



- Q3 - Примеси в лекарственных средствах (субстанции и препараты)
- Q4 - Фармакопейная гармонизация
- Q5 - Качество биотехнологических продуктов
- Q6 - Спецификации на лекарственные средства (субстанции и препараты)
- Q7 - Надлежащая практика производства (GMP)
- Q8 - Разработка лекарственных средств
- Q9 - Управление рисками
- Q10 - Система фармацевтического качества

ICH на фоне мирового развития лекарственных средств стремится к международной гармонизации на благо улучшения здоровья человечества, контролируя изготовление безопасных, эффективных и высококачественных лекарственных средств.

#### **Иллюстративный материал:**

- презентация Microsoft Power Point.

#### **Литература**

##### **основная:**

##### **на русском языке:**

97. Арыстанова Т.А. Фармацевтическая химия, учебник, учебник, том I: - Алматы: «Эверо», 2015.-572 с.
98. Арыстанова Т.А. Фармацевтическая химия, учебник, учебник, том II: - Алматы: «Эверо», 2015.-640с.
99. Государственная фармакопея Республики Казахстан.-Алматы: «Жибек жолы», 2008.- Том 1.- 592с.
100. Государственная фармакопея Республики Казахстан.- Алматы: «Жибек жолы», 2009.- Том 2.- 804с.
101. Государственная фармакопея Республики Казахстан.-Алматы: «Жибек жолы», 2014.- Том 3.-729с.
- 102.Контроль качества и стандартизация лекарственных средств: методическое пособие / под ред. Раменской Г. В., Ордабаевой С. К.-М: ІМГМУ;- Шымкент: 2015. - 285 с.
- 103.Ордабаева С.К. Анализ лекарственных препаратов, производных ароматических соединений: учебное пособие.-Шымкент: «Әлем», 2012.-250 с.
- 104.Раменская Г.В. Фармацевтическая химия: учебник.-М.:БИНОМ. Лаборатория знаний, 2015.-467 с.
- 105.Руководство к лабораторным занятиям по фармацевтической химии под редакцией Г.В. Раменской.-М.: Пилот.-2016.-352 с.
- 106.Халиуллин, Ф. А. Инфракрасная спектроскопия в фармацевтическом анализе: учебное пособие / - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. - 160 с
- 107.Method validation in pharmaceutical analysis: a guide to best practice / editors dr. Joachim Ermer. - 2nd ed. - Germany: Wiley-VCH, 2015. - 418 p.
- 108.Watson, David G. Pharmaceutical analysis: a textboor for pharmacy students and pharmaceutical chemists / David G. Watson. - 4th ed. - Philadelphia: Elsevier, 2017. - 459 p.

##### **на казахском языке**

89. Арыстанова Т.Ә. Фармацевтикалық химия: оқулық.т.1-Алматы: «Эверо», 2015.-592 б.
90. Арыстанова Т.Ә. Фармацевтикалық химия: оқулық.т.2-Алматы: «Эверо», 2015.-602б.
91. Баубеков, С. Ж. Стандарттау, сертификаттау және метрология: оқулық. 0104000 - "Кәсіби оқыту" / . - Алматы : Эверо, 2011. - 328 бет. с.

92. Байөміров, М. Е. Стандарттау және метрология негізінде өнімдер мен қызмет түрлерін сертификаттау: / . - Алматы: Эверо, 2011. - 192 бет. с.
93. Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы.-Алматы: «Жібек жолы», 2008.-1 Т.-592б.
94. Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы.-Алматы: «Жібек жолы», 2009.-2 Т.-804б.
95. Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы.-Алматы: «Жібек жолы», 2014.-3 Т.-709б.
96. Краснов, Е. А. Фармациялық химия сұрақтар мен жауаптар түрінде : оқу құралы = Фармацевтическая химия в вопросах и ответах: учебное пособие. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. - 704 с
97. Ордабаева С.К., Каракулова А.Ш. Глицирризин қышқылы тундыларының дәрілік препараттарының бірыңғайланған сапасын бақылау әдістемелерін жасау: ғылыми-әдістемелік нұсқау.-Шымкент: «Әлем».- 2013.-92 б.
98. Рахманова, Ж. С. Метрология негіздері: оқулық; ҚР БҒМ. - Алматы: Эверо, 2013. - 164 бет. С
99. Шоқаева, С. Метрология және өлшеулер: монография / С. Шоқаева ; ҚР білім, мәдениет және денсаулық сақтау министрлігі.-Алматы: Республикалық баспа кабинеті, 1998. - 88 с

#### **электронные ресурсы:**

81. Арзамасцев, А. П. Фармацевтическая химия [Электронный ресурс]: учеб. пособие / А. П. Арзамасцев. - Электрон. текстовые дан. (86,7 Мб). - М.: "ГЭОТАР-Медиа", 2011. - 640 с. эл. опт. диск (CD-ROM).
82. Контроль качества и стандартизация лекарственных средств [Электронный ресурс]: методическое пособие / под ред. Раменской Г. В., Ордабаевой С. К.-М: І МГМУ; Шымкент: ЮКГФА.-Электрон. текстовые дан. (4.91Мб). 2015. – 285 с.
83. Ордабаева, С. К. Анализ лекарственных препаратов, производных ароматических соединений Шымкент: «Әлем», 2012. - 300 с.
84. Ордабаева С.К., Каракулова А.Ш. Фармацевтикалық химия. Ароматты қосылыстар. [Электронды ресурс]: Оқулық. / С. К. Ордабаева; А.Ш. Каракулова; ҚР денсаулық сақтау министрлігі. ОҚМФА. - Электронды мәтінді мәлімет (12.5Мб). - Шымкент: ОҚМФА,- Шымкент, 2016.-296 б.
85. Фармацевтическая химия [Электронный ресурс]: учебник / под ред. Т. В. Плетневой. - Электрон. текстовые дан. ( 50,6Мб). - М : ГЭОТАР-Медиа, 2017
86. The British Pharmacopoeia (BP 2016). – London The Stationery Office.-2016.
87. The European Pharmacopoeia 8.4.- EDQM.-2015.
88. The Japanese Pharmacopoeia, 16<sup>th</sup> edition.- 2013.
89. The International Pharmacopoeia, 5<sup>th</sup> ed. – Geneva: WHO.- 2015.
90. The United States Pharmacopoeia, 38 National Formulary 33.-2015.

#### **дополнительная:**

57. Арыстанова Т.А., Арыстанов Ж.М. Инновационные технологии в фармацевтическом образовании: обучение и контроль. Учебно-методическое пособие. – Шымкент, 2012.- 175с.
58. Краснов, Е. А. Фармацевтическая химия в вопросах и ответах: учебное пособие. - М.: "Литтерра", 2016. - 352 с.
59. Ордабаева С.К., Надирова С.Н. Унифицированные методики хроматографического анализа лекарственных форм метронидазола: научно-методические рекомендации.-Шымкент: «Әлем», 2015. – 84 с.
60. Турсубекова Б. И. Бейорганикалық дәрілік заттарды талдау: оқу құралы.- Алматы: «Эверо», 2016. - 120 бет. С



61. English for the pharmaceutical industry: textbook / M. Bucheler [and etc.]. - New York: Oxford University Press, 2014. - 96 p. +эл. опт. диск (CD-ROM).
62. Cairns, D. Essentials of pharmaceutical chemistry: textbook / D. Cairns. - 4th ed. - London: [s. n.], 2013. - 308 p
63. Georgiyants V.A., Bezugly P.O., Burian G.O., Abu Sharkh A.I., Taran K.A. Pharmaceutical chemistry. Lectures for English-speaking students: Ph24 the study guide for students of higher schools – Kharkiv: NUPh; Original, 2013. – 527 p.

#### **Контрольные вопросы**

- Международный совет по гармонизации;
- [Хельсинкская декларация](#);
- Фармацевтическая сфера Европейской комиссии;
- Разделы руководства ICH

### **Лекция 8**

#### **Валидация аналитических методик**

**Цель:** сформировать у студентов знания о анализе показателей качества настоек, экстрактов в соответствии с НД по контролю за качеством и безопасностью лекарственных средств

#### **Тезисы лекции**

##### **План:**

- валидация аналитической методики;
- валидационные характеристики;
- **представление результатов валидации;**
- оформление материалов валидации.

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

Настоящая общая фармакопейная статья регламентирует характеристики аналитических методик, определяемые с целью их валидации, и соответствующие критерии пригодности валидируемых методик, предназначенных для контроля качества лекарственных средств: фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов. Валидации подлежат методики количественного определения, в том числе методики определения примесей и методики определения предела содержания. Методики проверки подлинности подвергаются валидации при необходимости подтвердить их специфичность.

При валидации проводится оценка аналитической методики по перечисленным ниже характеристикам, выбираемым с учетом типовых рекомендаций, приведенных в таблице:

- специфичности (specificity);
  - пределу обнаружения (detection limit);
  - пределу количественного определения (quantitation limit);
  - аналитической области (range);
  - линейности (linearity);
  - правильности (trueness);
  - прецизионности (precision);
  - устойчивости (robustness).
- Ревалидацию (повторную валидацию) методик проводят при изменении:
- технологии получения объекта анализа;
  - состава лекарственного средства (объекта анализа);
  - ранее утвержденной методики анализа.

#### **1. Специфичность**

Специфичность - это способность аналитической методики однозначно оценивать определяемое вещество в присутствии сопутствующих компонентов. Доказательство специфичности валидируемой методики обычно основывается на рассмотрении полученных с ее использованием данных анализа модельных смесей известного состава.

Специфичность валидируемой методики может быть доказана также соответствующей статистической обработкой результатов анализов реальных объектов, выполненных с ее использованием и, параллельно, с использованием другой, заведомо специфичной, методики (методики, специфичность которой доказана).

### **1.1 Для методик испытаний на подлинность**

Валидируемая методика (или совокупность методик) должна обеспечивать достоверную информацию о присутствии данного действующего вещества в субстанции или лекарственной форме при наличии в ее составе предусмотренных рецептурой компонентов, что подлежит экспериментальному подтверждению.

Подлинность действующего вещества в фармацевтической субстанции или лекарственном препарате устанавливают в сравнении со стандартным образцом или по физико-химическим или химическим свойствам, не характерным для других компонентов.

### **1.2 Для методик количественного определения и испытаний на примеси**

Для валидируемой методики количественного определения и испытаний на примеси применяют одинаковые подходы - должна быть оценена ее специфичность в отношении определяемого вещества, т. е. должно быть экспериментально подтверждено, что присутствие сопутствующих компонентов не влияет непредусмотренным образом на результат анализа.

Допускается оценка специфичности валидируемой методики как путем анализа модельных смесей известного состава, содержащих определяемое вещество, так и путем сравнения результатов анализов реальных объектов, полученных одновременно с использованием валидируемой и другой, заведомо специфичной методики. Результаты соответствующих экспериментов должны быть статистически обработаны.

Недостаток специфичности испытания может быть компенсирован другим (другими) дополнительным испытанием.

При валидации методик, если это целесообразно, могут использоваться образцы лекарственных средств, подвергнутые, с целью накопления в них примесей, воздействию экстремальных условий (света, температуры, влажности) или химически модифицированные любым подходящим способом.

Для хроматографических методик показывают разрешение между двумя наиболее близко элюирующимися веществами при соответствующих концентрациях.

## **2. ПРЕДЕЛ ОБНАРУЖЕНИЯ**

Предел обнаружения - это наименьшее количество (концентрация) определяемого вещества в образце, которое может быть обнаружено (или приближенно оценено) с использованием валидируемой методики.

Предел обнаружения в случаях, указанных в таблице, обычно выражается как концентрация определяемого вещества (в % относительных или долях на миллион - ppm). В зависимости от типа методики (визуальная или инструментальная) используют разные способы определения предела обнаружения.

### **2.1 Для методик с визуальной оценкой результата анализа**

Проводят испытания образцов с различными известными количествами (концентрациями) определяемого вещества и устанавливают минимальное значение, при

котором результат анализа может быть оценен визуально. Это значение является оценкой предела обнаружения.

## **2.2 Для методик с инструментальной оценкой результата анализа**

### **2.2.1 По соотношению сигнал/шум**

Этот подход применим к методам, для которых наблюдается шум базовой линии. Сравнивают величины сигналов, полученных для контрольного опыта и для образцов с низкими концентрациями анализируемого вещества. Устанавливают минимальное количество (концентрацию) определяемого вещества в образце, при котором величина отношения аналитического сигнала к уровню шумов равна 3.

Найденная величина является оценкой предела обнаружения.

### **2.2.2 По величине стандартного отклонения сигнала и угловому коэффициенту калибровочного графика**

Предел обнаружения (ПО) находят по уравнению:

$$ПО = 3,3 \cdot S/b,$$

где  $S$  – стандартное отклонение аналитического сигнала;

$b$  – коэффициент чувствительности, представляющий собой отношение аналитического сигнала к определяемой величине (тангенс угла наклона калибровочной кривой).

При наличии экспериментальных данных в широком диапазоне измеряемой величины  $S$  и  $b$  могут быть оценены методом наименьших квадратов.

Для линейного калибровочного графика значение  $S$  принимают равным стандартному отклонению  $S_a$  свободного члена уравнения этого графика. Полученное значение предела обнаружения при необходимости может быть подтверждено прямым экспериментом при количествах (концентрациях) определяемого вещества, близких к найденному значению предела обнаружения.

Как правило, если имеются данные о пригодности методики для надежного определения вещества в концентрациях, лежащих как выше, так и ниже нормы его содержания, установленной спецификацией, определять реальный предел обнаружения для такой методики не требуется.

## **3. ПРЕДЕЛ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ**

Предел количественного определения – это наименьшее количество (концентрация) вещества в образце, которое может быть количественно оценено с использованием валидируемой методики с требуемой правильностью и внутрилабораторной (промежуточной) прецизионностью.

Предел количественного определения является необходимой валидационной характеристикой методик, используемых для оценки малых количеств (концентраций) веществ в образце и, в частности, для оценки содержания примесей.

В зависимости от типа методики используют следующие способы нахождения предела количественного определения.

### **3.1 Для методик с визуальной оценкой результата анализа**

Проводят испытания образцов с различными известными количествами (концентрациями) анализируемого вещества и устанавливают минимальное значение, при котором результат анализа может быть получен визуально с требуемой правильностью и внутрилабораторной (промежуточной) прецизионностью.

### 3.2 Для методик с инструментальной оценкой результата анализа

#### 3.2.1 По соотношению сигнал/шум

Устанавливают минимальную концентрацию определяемого вещества в образце, при которой величина отношения аналитического сигнала к уровню шума составляет около 10:1.

#### 3.2.2 По величине стандартного отклонения сигнала и угловому коэффициенту калибровочного графика

Предел количественного определения (ПКО) рассчитывают по уравнению:

$$\text{ПКО} = 10 \cdot S/b,$$

где  $S$  – стандартное отклонение аналитического сигнала;

$b$  – коэффициент чувствительности, представляющий собой отношение аналитического сигнала к определяемой величине.

При наличии экспериментальных данных в широком диапазоне измеряемой величины  $S$  и  $b$  могут быть оценены методом наименьших квадратов.

Для линейного калибровочного графика значение  $S$  принимают равным стандартному отклонению  $S_a$  свободного члена уравнения этого графика. Полученное значение предела количественного определения при необходимости может быть подтверждено прямым экспериментом при количествах (концентрациях) определяемого вещества, близких к найденному значению предела количественного определения.

Если имеются данные о способности методики надежно определять анализируемое вещество в концентрации выше и ниже установленной в спецификации нормы его содержания, определять реальное значение предела количественного определения для такой методики, как правило, не требуется.

## 4. АНАЛИТИЧЕСКАЯ ОБЛАСТЬ МЕТОДИКИ

Аналитическая область методики – это интервал между верхним и нижним значением аналитических характеристик определяемого компонента в объекте анализа (его количества, концентрации, активности и т. п.). В этом интервале результаты, получаемые с использованием валидируемой методики, должны иметь приемлемый уровень правильности и внутрилабораторной (промежуточной) прецизионности.

К величине аналитической области методик предъявляются следующие требования:

- методики количественного определения должны быть применимы в интервале от 80 до 120 % от номинального значения определяемой аналитической характеристики;
- методики оценки однородности дозирования должны быть применимы в интервале от 70 до 130 % от номинальной дозы;
- методики количественного определения, используемые при проведении теста «Растворение», обычно должны быть применимы в пределах от 50 до 120 % от ожидаемой концентрации действующего вещества в среде растворения;
- методики испытаний на чистоту должны быть применимы в интервале от «Предела количественного определения» или «Предела обнаружения» до 120 % от допустимого содержания определяемой примеси.

Аналитическая область методики может быть установлена по диапазону экспериментальных данных, удовлетворяющих линейной модели.

## 5. ЛИНЕЙНОСТЬ

Линейность методики – это наличие линейной зависимости аналитического сигнала от концентрации или количества определяемого вещества в анализируемой пробе в пределах аналитической области методики.

При валидации методики ее линейность в аналитической области проверяют экспериментально измерением аналитических сигналов для не менее чем 5 проб с различными количествами или концентрациями определяемого вещества.



Экспериментальные данные обрабатывают методом наименьших квадратов с использованием линейной модели:

$$y = b \cdot x + a,$$

где

$x$  – количество или концентрация определяемого вещества;

$y$  – величина отклика;

$b$  – угловой коэффициент;

$a$  – свободный член (ОФС «Статистическая обработка результатов химического эксперимента»).

Должны быть рассчитаны и представлены величины  $b$ ,  $a$  и коэффициент корреляции  $r$ . В большинстве случаев используют линейные зависимости, отвечающие условию 0,99, и только при анализе следовых количеств рассматривают линейные зависимости, для которых 0,9.

В отдельных случаях возможность линейной аппроксимации экспериментальных данных обеспечивается лишь после их математического преобразования (например, логарифмирования).

Для некоторых методик анализа, в основу которых в принципе не может быть положена линейная зависимость между экспериментальными данными, определение концентрации или количества вещества проводят с использованием нелинейных калибровочных графиков. При этом график зависимости аналитического сигнала от количества или концентрации определяемого вещества может быть аппроксимирован подходящей нелинейной функцией с использованием метода наименьших квадратов, что выполнимо при наличии соответствующего валидированного программного обеспечения.

## 6. ПРАВИЛЬНОСТЬ

Правильность методики характеризуется отклонением среднего результата определений, выполненных с ее использованием, от значения, принимаемого за истинное. Валидируемая методика признается правильной, если значения, принимаемые за истинные, лежат внутри доверительных интервалов соответствующих средних результатов анализов, полученных экспериментально по данной методике.

Для оценки правильности методик количественного определения применимы следующие подходы:

- анализ с использованием валидируемой методики стандартных образцов или модельных смесей с известным содержанием (концентрацией) определяемого вещества;
- сравнение результатов, полученных с использованием валидируемой методики и образцовой методики, правильность которой ранее установлена;
- рассмотрение результатов изучения линейности валидируемой методики: если свободный член в уравнении, приведенном в разделе 5, статистически достоверно не отличается от нуля, то использование такой методики дает результаты, свободные от систематической ошибки.

Для подходов «а» и «б» возможно представление полученных данных в виде уравнения линейной зависимости (регрессии) между экспериментально найденными и истинными величинами. Для этого уравнения проверяются гипотезы о равенстве единице тангенса угла наклона  $b$  и о равенстве нулю свободного члена  $a$ . Как правило, если эти гипотезы признаются верными при степени надежности, равной 0,05, то использование валидируемой методики дает правильные, т. е. свободные от систематической ошибки, результаты.

## 7. ПРЕЦИЗИОННОСТЬ

Прецизионность методики характеризуется рассеянием результатов, получаемых с ее использованием, относительно величины среднего результата. Мерой такого рассеяния

является величина стандартного отклонения результата отдельного определения, полученная для выборки достаточно большого объема.

Прецизионность оценивается для любой методики количественного определения по результатам не менее трех определений для каждого из трех уровней определяемых величин (нижнего, среднего и верхнего), лежащих в пределах аналитической области методики. Повторяемость также может оцениваться для любой методики количественного определения по результатам не менее шести определений для образцов с содержанием определяемого вещества, близким к номинальному. Во многих случаях оценка прецизионности может быть проведена по результатам обработки экспериментальных данных методом наименьших квадратов, как указано в ОФС «Статистическая обработка результатов химического эксперимента».

Прецизионность должна исследоваться на однородных образцах и может оцениваться в трех вариантах:

- как повторяемость (сходимость);
- как внутрилабораторная (промежуточная) прецизионность;
- как межлабораторная прецизионность (воспроизводимость).

Результаты оценки методики анализа по каждому из вариантов прецизионности обычно характеризуются соответствующим значением величины стандартного отклонения результата отдельного определения.

Обычно при разработке оригинальной методики определяется повторяемость (сходимость) результатов, получаемых с ее использованием. При необходимости включения разработанной методики в нормативную документацию дополнительно определяется ее внутрилабораторная (промежуточная) прецизионность. Межлабораторная прецизионность (воспроизводимость) методики оценивается при предполагаемом ее включении в проект общей фармакопейной статьи, фармакопейной статьи или в нормативную документацию на фармакопейные стандартные образцы.

### **7.1 Повторяемость (сходимость)**

Повторяемость аналитической методики оценивают по независимым результатам, полученным в одинаковых регламентированных условиях в одной лаборатории (один и тот же исполнитель, одно и то же оборудование, один и тот же набор реактивов) в пределах короткого промежутка времени.

### **7.2 Внутрилабораторная (промежуточная) прецизионность**

Внутрилабораторная (промежуточная) прецизионность валидируемой методики оценивается в условиях работы одной лаборатории (разные дни, разные исполнители, разное оборудование и т. д.).

### **7.3 Межлабораторная прецизионность (воспроизводимость)**

Межлабораторная прецизионность (воспроизводимость) валидируемой методики оценивается при проведении испытаний в разных лабораториях.

## **8. УСТОЙЧИВОСТЬ**

Устойчивость валидируемой методики – это способность сохранять найденные для нее в оптимальных (номинальных) условиях характеристики, приведенные в таблице, при вероятных небольших отклонениях от этих условий проведения анализа.

Устойчивость методики не следует определять по отношению к легко контролируемым условиям проведения анализа. Это резко сокращает необходимость в специальном изучении устойчивости.

Устойчивость должна изучаться только в тех случаях, когда валидируемая методика основана на использовании особо чувствительных к внешним условиям методов анализа, таких как различные виды хроматографии и функционального анализа. При необходимости оценка устойчивости методики проводится на стадии ее разработки. Если вероятна

невысокая устойчивость методики, проверка ее пригодности осуществляется в обязательном порядке непосредственно в процессе практического использования.

### **Проверка пригодности аналитической системы**

Проверка пригодности аналитической системы - это проверка выполнения основных требований, предъявляемых к ней. Система, пригодность которой проверяется, представляет собой совокупность конкретных приборов, реактивов, стандартов и анализируемых образцов. Требования к такой системе обычно конкретизированы в общей фармакопейной статье на соответствующий аналитический метод. Таким образом, проверка пригодности аналитической системы становится процедурой, включаемой в валидируемую методику.

### **Представление результатов валидации**

Протокол валидации аналитической методики должен содержать:

- ее полное описание, достаточное для воспроизведения и отражающее все условия, необходимые для выполнения анализа;
- оцениваемые характеристики;
- все первичные результаты, которые вошли в статистическую обработку данных;
- результаты статистической обработки данных, полученных экспериментально при разработке или проверке валидируемой методики;
- иллюстративные материалы, такие как копии хроматограмм, полученных методами высокоэффективной жидкостной хроматографии или газовой хроматографии; электрофореграмм, электронных и инфракрасных спектров; фотографии или рисунки хроматограмм, полученных методами тонкослойной или бумажной хроматографии; рисунки кривых титрования, калибровочные графики;
- заключение о пригодности валидируемой методики для включения в нормативный документ.

Материалы валидации отдельных аналитических методик целесообразно оформлять в виде объединенного отчета о валидации.

#### **Иллюстративный материал:**

- презентация Microsoft Power Point.

### **Литература**

#### **основная:**

#### **на русском языке:**

109. Арыстанова Т.А. Фармацевтическая химия, учебник, учебник, том I: - Алматы: «Эверо», 2015.-572 с.
110. Арыстанова Т.А. Фармацевтическая химия, учебник, учебник, том II: - Алматы: «Эверо», 2015.-640с.
111. Государственная фармакопея Республики Казахстан.-Алматы: «Жибек жолы», 2008.- Том 1.- 592с.
112. Государственная фармакопея Республики Казахстан.- Алматы: «Жибек жолы», 2009.- Том 2.- 804с.
113. Государственная фармакопея Республики Казахстан.-Алматы: «Жибек жолы», 2014.- Том 3.-729с.
114. Контроль качества и стандартизация лекарственных средств: методическое пособие / под ред. Раменской Г. В., Ордабаевой С. К.-М: ІМГМУ;- Шымкент: 2015. - 285 с.
115. Ордабаева С.К. Анализ лекарственных препаратов, производных ароматических соединений: учебное пособие.-Шымкент: «Әлем», 2012.-250 с.

116. Раменская Г.В. Фармацевтическая химия: учебник. - М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2015. - 467 с.
117. Руководство к лабораторным занятиям по фармацевтической химии под редакцией Г.В. Раменской. - М.: Пилот. - 2016. - 352 с.
118. Халиуллин, Ф. А. Инфракрасная спектроскопия в фармацевтическом анализе: учебное пособие / - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. - 160 с
119. Method validation in pharmaceutical analysis: a guide to best practice / editors dr. Joachim Ermer. - 2nd ed. - Germany: Wiley-VCH, 2015. - 418 p.
120. Watson, David G. Pharmaceutical analysis: a textbook for pharmacy students and pharmaceutical chemists / David G. Watson. - 4th ed. - Philadelphia: Elsevier, 2017. - 459 p.

#### **на казахском языке**

100. Арыстанова Т.Ә. Фармацевтикалық химия: оқулық. т.1 - Алматы: «Әверо», 2015. - 592 б.
101. Арыстанова Т.Ә. Фармацевтикалық химия: оқулық. т.2 - Алматы: «Әверо», 2015. - 602б.
102. Баубеков, С. Ж. Стандарттау, сертификаттау және метрология: оқулық. 0104000 - "Кәсіби оқыту" / - Алматы : Эверо, 2011. - 328 бет. с.
103. Байөміров, М. Е. Стандарттау және метрология негізінде өнімдер мен қызмет түрлерін сертификаттау: / - Алматы: Эверо, 2011. - 192 бет. с.
104. Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы. - Алматы: «Жібек жолы», 2008. - 1 Т. - 592б.
105. Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы. - Алматы: «Жібек жолы», 2009. - 2 Т. - 804б.
106. Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы. - Алматы: «Жібек жолы», 2014. - 3 Т. - 709б.
107. Краснов, Е. А. Фармациялық химия сұрақтар мен жауаптар түрінде : оқу құралы = Фармацевтическая химия в вопросах и ответах: учебное пособие. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. - 704 с
108. Ордабаева С.К., Каракулова А.Ш. Глицирризин қышқылы тундыларының дәрілік препараттарының бірыңғайланған сапасын бақылау әдістемелерін жасау: ғылыми-әдістемелік нұсқау. - Шымкент: «Әлем». - 2013. - 92 б.
109. Рахманова, Ж. С. Метрология негіздері: оқулық; ҚР БҒМ. - Алматы: Эверо, 2013. - 164 бет. С
110. Шоқаева, С. Метрология және өлшеулер: монография / С. Шоқаева ; ҚР білім, мәдениет және денсаулық сақтау министрлігі. - Алматы: Республикалық баспа кабинеті, 1998. - 88 с

#### **электронные ресурсы:**

91. Арзамасцев, А. П. Фармацевтическая химия [Электронный ресурс]: учеб. пособие / А. П. Арзамасцев. - Электрон. текстовые дан. ( 86,7 Мб). - М.: "ГЭОТАР-Медиа", 2011. - 640 с. эл. опт. диск (CD-ROM).
92. Контроль качества и стандартизация лекарственных средств [Электронный ресурс]: методическое пособие / под ред. Раменской Г. В., Ордабаевой С. К. - М.: I МГМУ; Шымкент: ЮКГФА. - Электрон. текстовые дан. (4.91 Мб). 2015. - 285 с.
93. Ордабаева, С. К. Анализ лекарственных препаратов, производных ароматических соединений Шымкент: «Әлем», 2012. - 300 с.
94. Ордабаева С.К., Каракулова А.Ш. Фармацевтикалық химия. Ароматты қосылыстар. [Электронды ресурс]: Оқулық. / С. К. Ордабаева; А.Ш. Каракулова; ҚР денсаулық сақтау министрлігі. ОКМФА. - Электронды мәтінді мәлімет (12.5 Мб). - Шымкент: ОКМФА, - Шымкент, 2016. - 296 б.
95. Фармацевтическая химия [Электронный ресурс]: учебник / под ред. Т. В. Плетневой. - Электрон. текстовые дан. ( 50,6 Мб). - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017



96. The British Pharmacopoeia (BP 2016). – London The Stationery Office.-2016.
97. The European Pharmacopoeia 8.4.- EDQM.-2015.
98. The Japanese Pharmacopoeia, 16<sup>th</sup> edition.- 2013.
99. The International Pharmacopoeia, 5<sup>th</sup> ed. – Geneva: WHO.- 2015.
100. The United States Pharmacopoeia, 38 National Formulary 33.-2015.

#### **дополнительная:**

64. Арыстанова Т.А., Арыстанов Ж.М. Инновационные технологии в фармацевтическом образовании: обучение и контроль. Учебно-методическое пособие. – Шымкент, 2012.- 175с.
65. Краснов, Е. А. Фармацевтическая химия в вопросах и ответах: учебное пособие. - М.: "Литтерра", 2016. - 352 с.
66. Ордабаева С.К., Надирова С.Н. Унифицированные методики хроматографического анализа лекарственных форм метронидазола: научно-методические рекомендации.-Шымкент: «Әлем», 2015. – 84 с.
67. Турсубекова Б. И. Бейорганикалық дәрілік заттарды талдау: оқу құралы.- Алматы: «Эверо», 2016. – 120 бет. С
68. English for the pharmaceutical industry: textbook / M. Bucheler [and etc.]. - New York: Oxford University Press, 2014. - 96 p. +эл. опт. диск (CD-ROM).
69. Cairns, D. Essentials of pharmaceutical chemistry: textbook / D. Cairns. - 4th ed. - London: [s. n.], 2013. - 308 p
70. Georgiyants V.A., Bezugly P.O., Burian G.O., Abu Sharkh A.I., Taran K.A. Pharmaceutical chemistry. Lectures for English-speaking students: Ph24 the study guide for students of higher schools – Kharkiv: NUPh; Original, 2013. – 527 p.

#### **Контрольные вопросы**

- валидация аналитической методики;
- валидационные характеристики;
- представление результатов валидации;
- оформление материалов валидации.

#### **Лекция 9-10**

Метрология наука об измерениях. Объекты, методы измерений. Средства измерений. Погрешности измерений. Случайные, систематические погрешности. Средства измерений. погрешности средств

**Цель:** сформировать у студентов знания о анализе показателей качества настоек, экстрактов в соответствии с НД по контролю за качеством и безопасностью лекарственных средств

#### **Тезисы лекции**

##### **План:**

- Метрология наука об измерениях.
- Объекты, методы измерений. Средства измерений
- Погрешности измерений. Случайные, систематические погрешности.
- Средства измерений. погрешности средств

Термин «метрология» образован из двух греческих слов: «метрон» - мера и «логос» - учение. В дословном переводе «метрология» - это учение о мерах или, как принято определять в настоящее время это понятие - наука об измерениях.

Метрология как наука зародилась в конце XVIII века во времена Великой французской буржуазной революции 1789 г. Основоположники метрологии – Кулон, Лавуазье, Лагранж, Лаплас и другие известные ученые - предложили перейти от антропологических единиц к естественным единицам измерений (в дальнейшем получившим название естественнонаучных единиц). В основу естественных единиц измерений были положены такие единицы, как метр, килограмм и секунда, связанные с размерами Земли и с вращением ее вокруг своей оси. За единицу массы (единицу «веса» в первоначальной редакции) был принят килограмм, приравненный к массе («весу») воды определенного объема при заданной температуре. 7 мая 1795 г. Конвент принял закон о введении метрической системы мер во Франции. Фактически же это внедрение происходило длительное время и потребовало больших усилий. Приведем первые определения основных единиц метрической системы мер: 1) метр - это одна сорокамиллионная часть земного меридиана, проходящего через город Париж. 2) килограмм - вес 1 дм<sup>3</sup> чистой воды при +4 0 С. 3) секунда - это 1/86 400 часть солнечных суток. Таким образом, от единиц, связанными с размерами тела человека, был сделан переПервые определения метрических мер измерения имели чисто академический (научный) вид (отсюда и название «естественно-научные единицы»), и их практическое использование было затруднено.

Термины и определения Термины и определения, используемые в настоящем учебном пособии, соответствуют межгосударственным рекомендациям РМГ 29 – 99 [53], введенным с 01.01.2001 взамен ГОСТ 16263 – 70. Приводимые ниже метрологические термины и их определения заимствованы также из словаря-справочника и частично из периодических изданий в той части, в которой они не противоречат рекомендациям.

Метрология - Существующее многообразие измерительных экспериментов для нахождения значения физических величин определяется как большим количеством этих величин, характером их изменения во времени, так и различными требованиями к качеству получаемых результатов. Классификация измерений позволяет структурировать множество измерительных процедур с целью их эффективной организации и использования.

Измерение — совокупность операций по применению технического средства, хранящего единицу физической величины, обеспечивающих нахождение соотношения (в явном или неявном виде) измеряемой величины с ее единицей и получение значения этой величины.

Измерения могут быть классифицированы по следующим признакам:

- способу получения результата измерений — прямые, косвенные, совместные и совокупные измерения;

- отношению к изменению измеряемой величины — статические и динамические измерения;

- характеристике точности — равноточные и неравноточные измерения;

- числу измерений в ряду измерений — однократные и многократные измерения;

- выражению результата измерений — абсолютные и относительные измерения;

- метрологическому назначению — технические и метрологические измерения.

это наука об измерениях, методах и средствах обеспечения их единства и способах достижения требуемой точности. Измерение – это совокупность операций по сравнению опытным путем измеряемой величины с некоторым ее значением, принятым за единицу измерения. Единица измеряемой величины – это значение измеряемой величины, которому по определению присвоено числовое значение, равное 1. Например, при измерении массы тела единицей измерения является «тело» с массой 1 килограмм (по определению килограмм равен массе международного прототипа килограмма); при измерении размеров комнаты шагами единицей измерения является 1 шаг. Истинное значение величины – это значение величины, которое идеальным образом характеризует в качественном и количественном отношении соответствующую величину. Действительное значение величины – это значение величины, полученное экспериментальным путем и

настолько близкое к истинному значению, что в поставленной измерительной задаче может быть использовано вместо него. В качестве действительного значения измеряемой величины принимаются номинальные значения эталонов, образцовых мер, стандартных образцов, образцовых средств измерений и т. п. Результат измерения – это значение величины, полученное путем ее измерения.

### **Задачи метрологии**

К задачам метрологии относятся:

- 1) разработка и обоснование единиц измерений (единиц величин);
- 2) воспроизведение единиц измерений (единиц величин);
- 3) разработка, обоснование и аттестация методик выполнения измерений (МВИ);
- 4) аттестация средств измерений (СИ) по нормируемым метрологическим характеристикам;
- 5) стандартизация;
- 6) сертификация.

Разработка, обоснование и воспроизведение единиц измерений, а также аттестация МВИ и СИ подробно рассмотрены ниже, и в данном разделе учебного пособия эти задачи не рассматриваются. Стандартизация и сертификация, строго говоря, к метрологии как науке об измерениях прямого отношения не имеют. Это самостоятельные дисциплины.

Стандартизация – это работа по установлению и применению норм и правил с целью упорядочить и оптимизировать деятельность в конкретной области (например, в области машиностроения, науки, экономики, торговли, транспорта и т. д.). Сертификация – это подтверждение качества продукции или производства и их соответствия действующим стандартам и другим нормативно-техническим документам (НТД). Хотя стандартизация и сертификация являются самостоятельными дисциплинами, они тесно «увязаны» с метрологией и опираются на нее. Часто трудно сказать, где заканчивается стандартизация и сертификация и начинается метрология, – настолько эти дисциплины тесно переплетены.

В связи с этим стандартизация и сертификация отнесены к задачам метрологии.

**Классификация измерений.** Существующее многообразие измерительных экспериментов для нахождения значения физических величин определяется как большим количеством этих величин, характером их изменения во времени, так и различными требованиями к качеству получаемых результатов. Классификация измерений позволяет структурировать множество измерительных процедур с целью их эффективной организации и использования.

Измерение – совокупность операций по применению технического средства, хранящего единицу физической величины, обеспечивающих нахождение соотношения (в явном или неявном виде) измеряемой величины с ее единицей и получение значения этой величины.

Измерения могут быть классифицированы по следующим признакам:

- способу получения результата измерений – прямые, косвенные, совместные и совокупные измерения;
- отношению к изменению измеряемой величины – статические и динамические измерения;
- характеристике точности – равноточные и неравноточные измерения;
- числу измерений в ряду измерений – однократные и многократные измерения;
- выражению результата измерений – абсолютные и относительные измерения;
- метрологическому назначению – технические и метрологические измерения.

## **Иллюстративный материал:**

- презентация Microsoft Power Point.

## **Литература**

### **основная:**

### **на русском языке:**

121. Арыстанова Т.А. Фармацевтическая химия, учебник, учебник, том I: - Алматы: «Эверо», 2015.-572 с.
122. Арыстанова Т.А. Фармацевтическая химия, учебник, учебник, том II: - Алматы: «Эверо», 2015.-640с.
123. Государственная фармакопея Республики Казахстан.-Алматы: «Жибек жолы», 2008.- Том 1.- 592с.
124. Государственная фармакопея Республики Казахстан.- Алматы: «Жибек жолы», 2009.- Том 2.- 804с.
125. Государственная фармакопея Республики Казахстан.-Алматы: «Жибек жолы», 2014.- Том 3.-729с.
126. Контроль качества и стандартизация лекарственных средств: методическое пособие / под ред. Раменской Г. В., Ордабаевой С. К.-М: ІМГМУ;- Шымкент: 2015. - 285 с.
127. Ордабаева С.К. Анализ лекарственных препаратов, производных ароматических соединений: учебное пособие.-Шымкент: «Әлем», 2012.-250 с.
128. Раменская Г.В. Фармацевтическая химия: учебник.-М.:БИНОМ. Лаборатория знаний, 2015.-467 с.
129. Руководство к лабораторным занятиям по фармацевтической химии под редакцией Г.В. Раменской.-М.: Пилот.-2016.-352 с.
130. Халиуллин, Ф. А. Инфракрасная спектроскопия в фармацевтическом анализе: учебное пособие / - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. - 160 с
131. Method validation in pharmaceutical analysis: a guide to best practice / editors dr. Joachim Ermer. - 2nd ed. - Germany: Wiley-VCH, 2015. - 418 p.
132. Watson, David G. Pharmaceutical analysis: a textboor for pharmacy students and pharmaceutical chemists / David G. Watson. - 4th ed. - Philadelphia: Elsevier, 2017. - 459 p.

### **на казахском языке**

111. Арыстанова Т.Ә. Фармацевтикалық химия: оқулық.т.1-Алматы: «Эверо», 2015.-592 б.
112. Арыстанова Т.Ә. Фармацевтикалық химия: оқулық.т.2-Алматы: «Эверо», 2015.-602б.
113. Баубеков, С. Ж. Стандарттау, сертификаттау және метрология: оқулық. 0104000 - "Кәсіби оқыту" / . - Алматы : Эверо, 2011. - 328 бет. с.



114. Байәміров, М. Е. Стандарттау және метрология негізінде өнімдер мен қызмет түрлерін сертификаттау: / . - Алматы: Эверо, 2011. - 192 бет. с.
115. Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы.-Алматы: «Жібек жолы», 2008.-1 Т.-592б.
116. Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы.-Алматы: «Жібек жолы», 2009.-2 Т.-804б.
117. Қазақстан Республикасының Мемлекеттік фармакопеясы.-Алматы: «Жібек жолы», 2014.-3 Т.-709б.
118. Краснов, Е. А. Фармациялық химия сұрақтар мен жауаптар түрінде : оқу құралы = Фармацевтическая химия в вопросах и ответах: учебное пособие. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. - 704 с
119. Ордабаева С.К., Каракулова А.Ш. Глицирризин қышқылы тундыларының дәрілік препараттарының бірыңғайланған сапасын бақылау әдістемелерін жасау: ғылыми-әдістемелік нұсқау.-Шымкент: «Әлем».- 2013.-92 б.
120. Рахманова, Ж. С. Метрология негіздері: оқулық; ҚР БҒМ. - Алматы: Эверо, 2013. - 164 бет. С
121. Шоқаева, С. Метрология және өлшеулер: монография / С. Шоқаева ; ҚР білім, мәдениет және денсаулық сақтау министрлігі.-Алматы: Республикалық баспа кабинеті, 1998. - 88 с

#### **электронные ресурсы:**

101. Арзамасцев, А. П. Фармацевтическая химия [Электронный ресурс]: учеб. пособие / А. П. Арзамасцев. - Электрон. текстовые дан. (86,7 Мб). - М.: "ГЭОТАР-Медиа", 2011. - 640 с. эл. опт. диск (CD-ROM).
102. Контроль качества и стандартизация лекарственных средств [Электронный ресурс]: методическое пособие / под ред. Раменской Г. В., Ордабаевой С. К.-М: І МГМУ; Шымкент: ЮКГФА.-Электрон. текстовые дан. (4.91Мб). 2015. – 285 с.
103. Ордабаева, С. К. Анализ лекарственных препаратов, производных ароматических соединений Шымкент: «Әлем», 2012. - 300 с.
104. Ордабаева С.К., Каракулова А.Ш. Фармацевтикалық химия. Ароматты қосылыстар. [Электронды ресурс]: Оқулық. / С. К. Ордабаева; А.Ш. Каракулова; ҚР денсаулық сақтау министрлігі. ОҚМФА. - Электронды мәтінді мәлімет (12.5Мб). - Шымкент: ОҚМФА,- Шымкент, 2016.-296 б.
105. Фармацевтическая химия [Электронный ресурс]: учебник / под ред. Т. В. Плетневой. - Электрон. текстовые дан. ( 50,6Мб). - М : ГЭОТАР-Медиа, 2017
106. The British Pharmacopoeia (BP 2016). – London The Stationery Office.-2016.
107. The European Pharmacopoeia 8.4.- EDQM.-2015.
108. The Japanese Pharmacopoeia, 16<sup>th</sup> edition.- 2013.
109. The International Pharmacopoeia, 5<sup>th</sup> ed. – Geneva: WHO.- 2015.
110. The United States Pharmacopoeia, 38 National Formulary 33.-2015.

#### **дополнительная:**

71. Арыстанова Т.А., Арыстанов Ж.М. Инновационные технологии в фармацевтическом образовании: обучение и контроль. Учебно-методическое пособие. – Шымкент, 2012.- 175с.
72. Краснов, Е. А. Фармацевтическая химия в вопросах и ответах: учебное пособие. - М.: "Литтерра", 2016. - 352 с.
73. Ордабаева С.К., Надирова С.Н. Унифицированные методики хроматографического анализа лекарственных форм метронидазола: научно-методические рекомендации.-Шымкент: «Әлем», 2015. – 84 с.
74. Турсубекова Б. И. Бейорганикалық дәрілік заттарды талдау: оқу құралы.- Алматы: «Эверо», 2016. - 120 бет. С

75. English for the pharmaceutical industry: textbook / M. Bucheler [and etc.]. - New York: Oxford University Press, 2014. - 96 p. +эл. опт. диск (CD-ROM).
76. Cairns, D. Essentials of pharmaceutical chemistry: textbook / D. Cairns. - 4th ed. - London: [s. n.], 2013. - 308 p
77. Georgiyants V.A., Bezugly P.O., Burian G.O., Abu Sharkh A.I., Taran K.A. Pharmaceutical chemistry. Lectures for English-speaking students: Ph24 the study guide for students of higher schools – Kharkiv: NUPh; Original, 2013. – 527 p.

#### **Контрольные вопросы**

- Метрология наука об измерениях.
- Объекты, методы измерений. Средства измерений
- Погрешности измерений. Случайные, систематические погрешности.
- Средства измерений. погрешности средств