

Министерство образования Республики Беларусь
Белорусский государственный университет
Биологический факультет
Кафедра биохимии

СОГЛАСОВАНО

Заведующий кафедрой

_____ Семак И.В.

«16» марта 2022 г.

СОГЛАСОВАНО

Декан факультета

_____ Демидчик В.В.

«24» марта 2022 г.

СОГЛАСОВАНО

Председатель

учебно-методической комиссии

факультета

_____ Поликсенова В.Д.

«24» марта 2022 г.

Анализ и контроль качества лекарственных средств

Электронный учебно-методический комплекс
для специальности: 1-31 01 02 «Биохимия»

Регистрационный № 2.4.2-20/242

Составитель:

Гриневич С. В. кандидат биологических наук, старший преподаватель

Рассмотрено и утверждено на заседании Научно-методического совета БГУ
18.03.2022 г., протокол № 4.

Минск 2022

УДК 615.3.07(075.8)
А 64

Утверждено на заседании Научно-методического совета БГУ
Протокол № 4 от 18.03.2022 г.

Решение о депонировании вынес:
Совет биологического факультета
Протокол № 8 от 24.03.2022 г.

Составитель:

Гриневич Светлана Владимировна кандидат биологических наук, старший преподаватель кафедры биохимии биологического факультета БГУ.

Рецензенты:

кафедра биохимии и физиологии Учреждения образования «Белорусский государственный университет физической культуры» (заведующий кафедрой Рубченя И.Н. кандидат биологических наук, доцент);

Янцевич А.В., заместитель директора по научной работе Государственного научного учреждения «Институт биоорганической химии НАН Беларуси», кандидат химических наук, доцент.

Анализ и контроль качества лекарственных средств : электронный учебно-методический комплекс для специальности: 1-31 01 02 «Биохимия» / БГУ, Биологический фак., Каф. биохимии ; сост. С. В. Гриневич. – Минск : БГУ, 2022. – 39 с. : ил. – Библиогр.: с. 38–39.

Электронный учебно-методический комплекс (ЭУМК) предназначен для студентов специальности 1-31 01 02 Биохимия. Содержание ЭУМК предполагает изучение следующих вопросов: общие понятия (лекарственные средства, фармацевтические субстанции, биологически активные вещества), источники и способы получения лекарственных средств, принципы классификации лекарственных средств, используемые в фармацевтической химии, современные требования к лекарственным средствам: безопасность, эффективность и качество, физические свойства лекарственных веществ, химические методы идентификации, нормативная документация, регламентирующая качество лекарственных средств, пробоотбор и пробоподготовка, методы аналитической химии и биохимии, применяемые в анализе лекарственных средств.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ПОЯСНИТЕЛЬНАЯ ЗАПИСКА	4
1. ТЕОРЕТИЧЕСКИЙ РАЗДЕЛ	6
1.1. Введение	6
1.2. Физические свойства лекарственных веществ	10
1.3. Контроль качества лекарственных средств	12
1.4. Пробоотбор и пробоподготовка	17
1.5. Методы аналитической химии, применяемые в анализе лекарственных средств	22
1.6. Методы аналитической биохимии, используемые для анализа лекарственных средств. Валидация аналитических методик.....	23
2. ПРАКТИЧЕСКИЙ РАЗДЕЛ	25
Лабораторная работа № 1. Определение содержания дубильных веществ в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах.....	25
Лабораторная работа № 2. Показатели качества 5 % раствора глюкозы для инфузий	26
Лабораторная работа № 3. Определение содержания витамина С в таблетках аскорбиновой кислоты.....	28
Лабораторная работа № 4. Реакции подлинности на ацетилсалициловую кислоту	30
3. РАЗДЕЛ КОНТРОЛЯ ЗНАНИЙ	32
3.1. Структура рейтинговой системы	32
3.2. Темы рефератов	32
3.3. Вопросы для подготовки к зачету	33
4. ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЙ РАЗДЕЛ	38
4.1. Рекомендуемая литература	38
4.2. Электронные ресурсы.....	39

ПОЯСНИТЕЛЬНАЯ ЗАПИСКА

Составной частью фармацевтического анализа является фармакопейный анализ. Он представляет собой совокупность способов исследования лекарственных препаратов и лекарственных форм, изложенных в Государственной фармакопее или другой нормативно-технической документации (фармакопейной статье (ФС) и фармакопейной статье производителя (ФСП)). На основании результатов, полученных при выполнении фармакопейного анализа, делается заключение о соответствии лекарственного средства требованиям Государственной фармакопеи или другой нормативно-технической документации. При отклонении от этих требований лекарство к применению не допускают [2, 5, 7].

Заключение о качестве ЛС можно сделать только на основании анализа пробы (выборки). Выполнение фармакопейного анализа позволяет установить подлинность лекарственного средства, его чистоту, определить количественное содержание фармакологически активного вещества или ингредиентов, входящих в состав лекарственной формы. Несмотря на то, что каждый из этих этапов имеет свою конкретную цель, их нельзя сматривать изолированно. Они взаимосвязаны и взаимно дополняют друг друга. Так, например, температура плавления, растворимость, рН среды водного раствора и т.д. являются критериями как подлинности, так и чистоты лекарственного вещества.

В фармакопейной статье описаны методики соответствующих испытаний применительно к тому или иному лекарственному средству. Многие из этих методик идентичны. В целях унификации способов анализа в Государственную фармакопею включены общие фармакопейные статьи, в которых систематизированы сведения о выполнении испытаний на ряд ионов и функционал групп, а также единых методов количественного определения.

Также Фармакопея регламентирует материальную базу (растворители, реактивы, вспомогательные вещества), которая призвана обеспечить применение данных методов. Все это является реализацией принципа унификации методов фармацевтического, в том числе и фармакопейного, анализа [2, 5].

На различных этапах фармацевтического анализа в зависимости от поставленных задач имеют значение такие критерии, как избирательность (для анализа смесей в-в), чувствительность и точность (испытания на степень чистоты), время, затраченное на выполнение анализа, израсходованное количество анализируемого препарата (лекарственной формы) [5, 7, 9].

Курс «Анализ и контроль качества лекарственных средств» рассчитан на студентов второго курса дневного отделения и студентов четвертого курса заочного отделения биологического факультета, обучающихся по специальности 1-31 01 02 Биохимия. Основной целью учебной дисциплины является получение новых и систематизация полученных ранее знаний применительно к стандартизации, методам анализа и испытаниям лекарственных средств, формирование навыков самостоятельного проведения аналитических

исследований лекарственных средств. При изучении курса студенты должны освоить основные нормативные документы и стандарты надлежащих практик, обобщить и систематизировать знания по основным физико-химическим методам анализа, ознакомиться с новейшими достижениями в области анализа и контроля качества лекарственных средств и перспективами применения важнейших стандартных методик аналитической химии и аналитической биохимии.

Электронный учебно-методический комплекс (ЭУМК) по учебной дисциплине «Анализ и контроль качества лекарственных средств» создан в соответствии с требованиями Положения об электронном учебно-методическом комплексе на уровне высшего образования и предназначен для студентов специальности 1-31 01 02 Биохимия. Содержание разделов ЭУМК соответствует образовательным стандартам высшего образования данной специальности. Основной целью ЭУМК является оказание методической помощи студентам в систематизации учебного материала в процессе подготовки к итоговой аттестации по курсу «Анализ и контроль качества лекарственных средств».

Структура ЭУМК содержит теоретический раздел, практический раздел с материалами для проведения лабораторных занятий по дисциплине в соответствии с учебным планом, раздел контроля знаний, включающий материалы для текущей и итоговой аттестации, позволяющие определить соответствие учебной деятельности обучающихся требованиям образовательных стандартов высшего образования и учебно-программной документации (тематику рефератов по курсу, вопросы для самоконтроля, перечень вопросов для подготовки к зачету), вспомогательный раздел, содержащий список рекомендуемой литературы и адреса электронных ресурсов.

Работа с ЭУМК должна включать на первом этапе ознакомление с тематическим планом дисциплины, представленным в типовой учебной программе, доступной по адресу: электронная библиотека БГУ [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://elib.bsu.by>. – Дата доступа: 14.03.2022. С помощью рабочего варианта учебной программы по дисциплине можно получить информацию о тематике лекций и лабораторных занятий, перечнях рассматриваемых вопросов и рекомендуемой для их изучения литературы. Для подготовки к лабораторным занятиям и промежуточным зачетам необходимо, в первую очередь, использовать материалы, представленные в разделе учебно-методической части дисциплины, а также материалы для текущего контроля самостоятельной работы. В ходе подготовки к итоговой аттестации рекомендуется ознакомиться с требованиями к компетенциям по дисциплине, изложенными в типовой учебной программе, структурой рейтинговой системы, а также перечнем вопросов к зачету. Для написания рефератов могут быть использованы информационно-аналитические материалы, указанные в соответствующем разделе ЭУМК.

1. ТЕОРЕТИЧЕСКИЙ РАЗДЕЛ

1.1. Введение

Определения и термины. Лекарственное средство – это вещество или комбинация нескольких веществ природного, синтетического или биотехнологического происхождения, обладающие фармакологической активностью и в определенной лекарственной форме применяемые для профилактики и диагностики заболеваний, лечения и медицинской реабилитации пациентов, предотвращения беременности путем внутреннего или наружного применения. Лекарственное средство состоит из лекарственного вещества (фармацевтической субстанции) и вспомогательных веществ, специфичных для каждой лекарственной формы, а также из первичной, вторичной упаковки (контейнера), листка-вкладыша (инструкции). Имеет четко установленный срок годности [5, 7].

Лекарственное вещество (фармацевтическая субстанция) - вещество или комбинация нескольких веществ природного, синтетического или биотехнологического происхождения, обладающие фармакологической активностью, используемые для промышленного производства или аптечного изготовления лекарственных средств.

Фармакологическая активность - способность вещества или комбинации нескольких веществ изменять состояние и функции живого организма.

Фармакологическое средство (клинический образец) - это вещество или смесь веществ с установленной фармакологической активностью, являющиеся объектом клинических испытаний.

Лекарственный препарат - лекарственное средство в виде лекарственной формы.

Лекарственная форма - состояние лекарственного препарата, соответствующее способам его введения и применения и обеспечивающее достижение необходимого эффекта [2, 5, 10, 17].

Любой лекарственный препарат характеризуется следующими показателями:

качество – это совокупность свойств и характеристик фармацевтической субстанции и лекарственного препарата, обеспечивающая их пригодность целевому назначению в соответствии с нормативными требованиями;

эффективность – совокупность характеристик, обеспечивающих достижение профилактического, диагностического или лечебного эффекта, или восстановление, коррекцию или модификацию физиологической функции;

безопасность – оценка положительных терапевтических эффектов лекарственного препарата по отношению к рискам, связанным с его применением (понятие риска включает любой риск, связанный с качеством, безопасностью и эффективностью препарата по отношению к здоровью пациента или населения).

Классификации лекарственных веществ.

1. По происхождению:

Природные

Полусинтетические

Синтетические

Биотехнологические (произведенные с применением технологий рекомбинантной ДНК; иммунобиологические препараты; препараты, произведенные методом контролируемой экспрессии генов; методом гибридов и моноклональных антител; генотерапевтические и соматотерапевтические препараты генно-инженерной модификации).

2. Анатомо-Терапевтичеко-Химическая (АТХ);

Уровни классификации:

основные анатомические группы (14 групп);

основная терапевтическая группа;

терапевтическая/фармакологическая подгруппа;

фармакологическая/химическая подгруппа;

химическая подгруппа.

3. По клинко-фармакологическим группам;

4. По химической структуре лекарственного вещества (веществ), входящих в состав ЛС;

5. По способу применения лекарственные средства делят на: энтеральные и парентеральные [2, 5, 6, 7, 22].

Лекарственное растительное сырье - используемые для промышленного производства, аптечного изготовления лекарственных средств цельные лекарственные растения или части лекарственных растений, на которые имеются соответствующие фармакопейные статьи.

Вспомогательное вещество - это вещество или комбинация нескольких веществ, не обладающих фармакологической активностью и используемых в процессе промышленного производства, аптечного изготовления лекарственного средства для придания ему определенной лекарственной формы.

Источники получения лекарственных средств.

Продукты химического синтеза. Большинство лекарств являются продуктами химического синтеза. При этом они могли быть получены путем:

1. скриннинга (просеивания, т.е. поиска определенного вида фармакологической активности среди химических веществ, синтезированных химиками с различными целями). Так были получены, например, сульфаниламиды. Немецкий ученый Домагк, работая на химическом концерне «IG-FI», исследовал антимикробное действие веществ, синтезированных как возможные красители для тканей, в том числе и сульфаниламидсодержащих азосоединений, в результате чего были обнаружены их противомикробные свойства;

2. воспроизведения биогенных веществ (например, адреналин, норадреналин, дофамин) и созданием антиметаболитов (например,

противоопухолевое средство метотрексат является антиметаболитом фолиевой кислоты);

3. модификации молекул соединений с уже известной фармакологической активностью (например, получение синтетических глюкокортикоидов: преднизолон, дексаметазон; полусинтетических и синтетических антибиотиков);

4. синтеза активных метаболитов лекарственных веществ (такой известный анальгетик-антипиретик как парацетамол является активным метаболитом ранее применявшегося с аналогичными целями лекарственного средства фенацетин, анксиолитическое средство оксазепам – это метаболит анксиолитика диазепама) [2, 7].

Каждое лекарственное вещество имеет Международное непатентованное наименование (МНН) (International Nonproprietary Names (INN)) оно присваивается ВОЗ на английском, латинском, французском, испанском, арабском, китайском и русском языках, является уникальным, всемирно узнаваемым; является всеобщим достоянием. Начало системе МНН в том виде, в каком она существует сегодня, было положено в 1950 году резолюцией Всемирной ассамблеи здравоохранения, а функционировать она начала в 1953 году, когда был опубликован первый перечень Международных непатентованных наименований фармацевтических веществ. Будучи уникальными, МНН должны иметь отличное от прочих наименований написание и звучание, чтобы было невозможно спутать их с другими широко используемыми названиями. Чтобы МНН могли использоваться во всех странах мира, ВОЗ сделала их формально доступными для общего пользования, вот почему они являются "непатентованными". Ими можно пользоваться без каких-либо ограничений для идентификации фармацевтических веществ.

Другая важная черта системы МНН состоит в том, что в названиях веществ, близких с точки зрения фармакологии, угадывается их взаимосвязь за счет использования общей основы слов. Непатентованные наименования предназначены для использования в фармакопеех, при маркировке, в информации о продукте, в рекламе и рекламных материалах, в литературе научного характера и нормативных документах о лекарственных средствах, а также в качестве основы для названий продуктов, например, дженериков. Как правило, их обязательное использование предусмотрено национальным или международным законодательством, например, в Европейском сообществе.

Торговое название присваивается препарату компанией-производителем при регистрации в конкретной стране. Один и тот же препарат одного производителя в разных странах может иметь разные торговые названия. Один активный ингредиент может входить в состав нескольких препаратов с разными торговыми названиями. Примером может служить INN Diclofenac (зарегистрировано около 170 препаратов, в состав которых входит это активное вещество).

Патентованное торговое название - частная собственность производителя лекарственного препарата. Присваивается фармацевтическими фирмами,

производящими данный конкретный лекарственный препарат и является их коммерческой собственностью (торговой маркой) и охраняется патентом.

Национальные непатентованные наименования (ННН) присваиваются национальными номенклатурными комитетами (например, BAN, DCF, DCIt, JAN, USAN и т.д.) и служат для идентификации активных веществ лекарственных препаратов. ННН в дальнейшем могут быть представлены в ВОЗ для присвоения им статуса МНН.

Непатентованные общепринятые наименования (называемые также иногда генерическими или общими) предназначены для использования в качестве общественной собственности без каких-либо ограничений [2, 10, 23].

Создание и внедрение новых лекарственных средств в медицинскую практику обычно предполагает 2 этапа:

I этап – доклинических испытаний. Включает получение активной субстанции и выявление в экспериментах на животных фармакологической активности, определение параметров острой и хронической токсичности, тератогенного действия (ненаследуемых дефектов в потомстве), мутагенного действия (наследуемых дефектов в потомстве) и канцерогенного действия (опухолевой трансформации клеток).

II этап – клинических испытаний включает 3 фазы:

Фаза I. В ходе проведения этой фазы клинических исследований прежде всего должен быть получен ответ на вопрос: является ли предлагаемое вещество безопасным? Исследование проводят на небольшом (20 – 30 человек) контингенте здоровых добровольцев.

Фаза II. Призвана дать ответ на вопрос: оказывает ли исследуемое вещество заявляемое действие при испытаниях его на больных? Исследование проводят на ограниченном числе пациентов (100 – 300 больных).

Фаза III. Должна дать ответ на вопрос: является ли вещество эффективным? Исследования выполняют на большом количестве больных (1000 – 5000 человек). Оценивают эффективность в сравнении с уже используемыми с аналогичными целями лекарственными средствами. После завершения III фазы клинических испытаний материалы передаются на экспертизу в РУП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении». После проведения экспертизы доклинических и трех фаз клинических испытаний РУП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» принимает окончательное решение, лекарственное вещество регистрируется в Государственном реестре лекарственных средств и изделий медицинского назначения. Только после этого можно начинать промышленный выпуск лекарства и его распространение через аптечную сеть.

Выделяют также IV фазу - постмаркетингового надзора. Цель этой фазы выявление редко встречающихся, но потенциально опасных нежелательных реакций, которые не могли быть выявлены на предыдущих этапах из-за ограниченного числа наблюдений. В случае регистрации таких нежелательных реакций лекарство может быть отозвано с рынка [5, 10, 23].

1.2. Физические свойства лекарственных веществ

Лечебная или профилактическая активность любого лекарственного вещества обусловлена его химическим строением и физико-химическими свойствами. Однако на лечебную активность субстанции существенное влияние оказывают и «вторичные» свойства, приобретенные в результате направленного технологического вмешательства при приготовлении лекарства, например, изменение степени дисперсности (величины частиц), сочетание со вспомогательными веществами, приготовление оптимальной лекарственной формы.

Физические свойства лекарственной субстанции, технологические процессы, влияющие на свойства лекарственного вещества во время приготовления лекарства и вспомогательные вещества (формообразователи), интегрированные в состав лекарственной формы, в литературе принято объединять под условным термином «фармацевтические факторы». Изучение последних является совершенно обязательным с точки зрения биофармации ввиду их существенного влияния на динамику биодоступности лекарственных веществ, их стабильности в процессе хранения лекарства и многих других показателей. Под физическим состоянием вещества с биофармацевтической точки зрения понимают, полиморфизм; степень дисперсности (величину частиц); агрегатное состояние; форму кристаллов; фильность; электрофизические, оптические и другие характеристики, которые обуславливают поверхностные свойства исходных веществ и могут явиться причиной терапевтической неэквивалентности лекарственных препаратов или их побочного действия.

Полиморфизм - это способность вещества образовывать несколько кристаллических структур, которые идентичны в химическом отношении, но отличаются по своим физическим свойствам. В качестве примера можно привести свойства кристаллических структур углерода (графит, уголь и алмаз). Кристаллические структуры могут образовывать многие вещества органической природы, в том числе и лекарственные. Явление полиморфизма распространено среди салицилатов, барбитуратов, сульфаниламидов, антибиотиков, гормонов и др. Так, ацетилсалициловая кислота встречается в шести кристаллических формах, кортизон-ацетат - в пяти и т.д. Для большинства модификаций не существует специальных названий и их обозначают буквами: а, р, у и т.д. или цифрами I, II, III и т.д. [3, 21].

Получение той или иной кристаллической модификации обуславливается комплексом условий, при которых протекает синтез или выделение из природного сырья, и в большей - условиями кристаллизации субстанции (температурный фактор, природа растворителя, давление).

Полиморфные превращения лекарственных веществ возможны не только при их получении, очистке, сушке, но и в процессе изготовления лекарства: замене растворителей при получении суспензии или раствора; при измельчении увлажненных лекарственных веществ; при смешивании и растирании лекарственных и вспомогательных веществ, особенно при наличии влаги; при

сушке увлажненных порошковых и гранулированных смесей, а также при влажной грануляции и прессовании, дражировании, расплавлении основ и их охлаждении, получении суспензий, при растворении в гидрофильных или эмульсионных основах и т.д. Метастабильные модификации, получающиеся в этих условиях, с большой легкостью образуют гомогенные системы, например растворы, которые в процессе хранения переходят в более трудно растворимые стабильные модификации, образующие гетерогенные системы (суспензии). Это может относиться к микстурам, инъекционным растворам, мазям и кремам. Выпавшие кристаллы ведут к браку продукции или появлению новых свойств, не предусмотренных прописью [3].

Оптические, электрофизические и другие свойства лекарственных веществ также оказывают существенное влияние на степень фармакологической активности. Например, между оптическими изомерами нет никакого химического различия, но каждый из них вращает плоскость поляризованного луча в противоположном направлении. Поэтому химический анализ может подтвердить 100% наличие вещества в лекарственном препарате, а он не будет оказывать необходимого терапевтического действия. Так, левовращающий изомер левомецетина в 2 раза активнее синтомицина, который является рацематом, левовращающий изомер пропилнорадреналина в 800 раз активнее его правовращающего изомера.

При переходе через липидный барьер (стенка желудка, кишечника) большую роль играет степень ионизации вещества. В зависимости от pH лекарственные вещества могут быть в ионизированной или неионизированной форме. Концентрация водородных ионов влияет также на растворимость, коэффициент распределения лекарственных веществ, мембранный потенциал и поверхностную активность. Данные о растворимости вещества означают приблизительную растворимость при температуре 20°C, если нет других указаний. Выражение «растворим в стольких-то частях» следует понимать как указание на число миллилитров растворителя (представленное указанным числом частей), в которых растворим 1 г твердого вещества.

Иногда для обозначения растворимости вещества используются описательные термины (легко, плохо, трудно и т.д.). Классическое описание растворимости (справочники) - 1 г вещества растворяется в X г растворителя при температуре T.

Кислотно-основные свойства не приводятся в нормативных документах по контролю качества лекарственных веществ (ЛВ), но имеют решающее значение при проведении испытаний, растворимости в водных средах, выборе методик и методов анализа, а также всасыванию, распределению, биодоступности ЛВ. По кислотно-основным свойствам все вещества делятся на неионогенные (не кислота/не основание) и ионогенные - кислоты (проявляющие в основном кислотные свойства), основания, амфолиты [1, 3, 16, 17, 21].

Лекарственные вещества, характеризующиеся наличием безводных форм или кристаллогидратов, также растворяются и всасываются с различной скоростью и полнотой, что, естественно, сказывается на их биодоступности и

терапевтической эффективности. Так, безводные модификации теофиллина, кофеина, ампициллина и др. быстрее растворяются, быстрее и полнее всасываются, а также обеспечивают более высокое содержание веществ в плазме крови по сравнению с соответствующими кристаллогидратами.

Дисперсность, или размер частиц лекарственного вещества имеет не только технологическое значение (влияет на сыпучесть порошкообразных материалов, насыпную массу, однородность смешивания, точность дозирования и т.д.), но и существенно влияет на скорость и полноту всасывания при любых способах назначения, исключая внутрисосудистый.

Степень измельчения в большой степени предопределяет полноту абсорбции лекарственных веществ, особенно труднорастворимых соединений, где процесс всасывания возрастает по мере уменьшения размера частиц. В процессе биофармацевтических исследований была установлена фармакотерапевтическая значимость степени измельчения для антибиотиков, сульфаниламидов, салицилатов, стероидов, производных фурана и т.д. Степень измельчения вещества может оказывать влияние и на проявляемый побочный эффект, например, ацетилсалициловая кислота может вызвать кровотечение в пищеварительном тракте. При сравнительных исследованиях оказалось, что более крупный кристаллический порошок (с размером частиц около 1680 мкм) в желатиновых капсулах вызывает кровотечения более интенсивные и более частые, чем мелкий порошок (с размером частиц около 125 мкм), что объясняется быстрым растворением вещества в желудке и меньшим раздражением слизистой оболочки [2].

Методы определения физических констант:

- Гравиметрия;
- Рефрактометрия;
- Поляриметрия;
- Вискозиметрия (капиллярная, ротационная);
- Термометрия [3, 7, 16, 23].

1.3. Контроль качества лекарственных средств

Государственный контроль за качеством лекарственных средств (ЛС) включает в себя мероприятия, направленные на соблюдение требований актов законодательства Республики Беларусь (РБ), регламентирующих обеспечение лекарственными средствами, и ему подлежат все лекарственные средства, привозимые и изготавливаемые в РБ и ввозимые на территорию РБ [5, 12].

ЛС являются особой продукцией, которая может нанести вред здоровью человека при нарушении правил разработки, испытания, производства, хранения, реализации, применения. Поэтому требуется введение жестко регламентированной системы контроля всех стадий продвижения ЛС от их создания до потребления человеком. Государственный контроль за качеством ЛС в Республике Беларусь регулируется следующими основными нормативными документами:

1. Законом РБ от 20.07.2006 № 161-3 «О лекарственных средствах» и Законом РБ от 15.06.2009г № 27-3 «О внесении изменений и дополнений в некоторые законы РБ по вопросам обращения ЛС» (статья 5-2 «Качество ЛС»);

2. Указом Президента РБ от 16.10.2009 № 510 «О совершенствовании контрольной (надзорной) деятельности в Республике Беларусь»;

3. Постановлением Министерства Здравоохранения РБ от 22.12.2009г. № 1677 «О порядке государственного контроля за качеством ЛС, об утверждении Положения о порядке хранения, транспортировки, изъятия из обращения, возврата производителю или поставщику, уничтожения ЛС, дополнении, изменении и признании утратившим силу некоторых постановлений Совета министров РБ»;

4. Постановлением МЗ РБ от 22.12.2009 г. № 1678 «О внесении изменений и дополнений в постановление Совета Министров РБ от 31.10.2007г. № 1430 (а именно п. 12 «проверка качества, зарегистрированного в Республике Беларусь ЛС, и выдача протокола испытаний ЛС» относится к административным процедурам, совершаемых МЗ и подчиненными ему государственными организациями и учреждениями);

5. Постановлением МЗ РБ от 01.03.2010 № 20 «Об утверждении Инструкции о порядке проверки качества зарегистрированных ЛС до поступления в реализацию, а также ЛС, находящихся в обращении на территории РБ, внесении изменений и дополнений в постановление МЗ РБ от 15.01.2007г № 6 и признании утратившим силу постановления МЗ РБ от 24 июня 2002г. № 37 и пункта 14 постановления МЗ РБ от 22.12.2006г. № 117».

В настоящее время в соответствии с действующими нормативными документами существует 3 основных вида контроля качества ЛС на территории РБ:

1. Государственный контроль за качеством ЛС (или государственный контроль);

2. Проверка качества зарегистрированных в РБ ЛС до поступления в реализацию и медицинского применения (как отечественного, так и зарубежного производства). Данный вид контроля действует в настоящее время и осуществляется испытательными лабораториями РБ;

3. Проверка качества ЛС, находящихся в обращении на территории РБ.

Государственный контроль за качеством ЛС осуществляется МЗ РБ через испытательные лаборатории государственных ОЗ, аккредитованные в системе аккредитации РБ для испытаний ЛС, перечень которых определяется Минздравом. Государственному контролю качества подлежат все ЛС производимые в РБ и ввозимые на территорию РБ при осуществлении в установленном порядке государственного надзора за соблюдением условий промышленного производства, аптечного изготовления, реализации, хранения, транспортировки и медицинского применения.

Государственная система контроля качества ЛС в РБ на сегодняшний день представлена:

1. Республиканской контрольно-аналитической лабораторией УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»;
2. 6-ю областными контрольно-аналитическими лабораториями (Брестского, Витебского, Гомельского, Гродненского, Могилевского РУП «Фармация» и РУП «Минская Фармация»);
3. отделом качества аптечного склада УП «БелФармация»;
4. лабораторией фармакопейного и фармацевтического анализа УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»;
5. испытательной лабораторией ГУ «Республиканский центр гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья»;
6. испытательной лабораторией ГУ «Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии»;
7. испытательной лабораторией ГУ «Республиканский научно-практический центр гематологии и трансфузиологии».

В соответствии со статьей 22 Закона запрещены ввоз и реализация: некачественных ЛС; фальсифицированных ЛС; ЛС с истекшим сроком годности. Стандартизация лекарственных средств как практическая составляющая – деятельность по установлению требований в целях их всеобщего и многократного применения в отношении постоянно повторяющихся задач, направленная на достижение оптимальной степени упорядочения в сфере обращения лекарственных средств. С позиции фармацевтической отрасли, объектами стандартизации являются: лекарственное средство и процессы его обращения. Обращение лекарственных средств - разработка, доклинические (неклинические) исследования, клинические исследования (испытания), экспертиза, инспектирование (фармацевтическая инспекция), регистрация, фармаконадзор, контроль качества, промышленное производство, аптечное изготовление, хранение, транспортировка, ввоз, вывоз, реализация, отпуск, медицинское применение, возврат производителю или поставщику, уничтожение лекарственных средств [2, 5, 15, 20].

Стандарт - документ, разработанный в процессе стандартизации на основе согласия большинства заинтересованных субъектов технического нормирования и стандартизации и содержащий технические требования к объектам стандартизации.

Ведущие мировые стандарты в фармацевтической отрасли. ЛС является особым товаром, качество которого конечный потребитель (пациент) самостоятельно не может установить (кроме случаев грубого несоответствия, например, раскрошенная таблетка). Поэтому важно обеспечить качество ЛС на всех этапах его обращения в особенности при производстве, поэтому в фармацевтической отрасли возникает жесткая система стандартов GMP.

Одним из основных залогов качества ЛС является строгое соблюдение высоких стандартов его промышленного производства. Достижение этих стандартов основано на существовании жесткой и всеобъемлющей системы обеспечения качества. Правила надлежащей производственной практики (НПП) (Good Manufacturing Practice - GMP) представляют собой один из главных

элементов в системе обеспечения качества ЛС. Первый международный документ ВОЗ, посвященный GMP, появился в 1967 г. Стандарты GMP в подавляющем большинстве стран, в которых они введены, носят обязательный характер. Кроме стандартов GMP существуют стандарты ИСО (ISO) – International Organisation for Standardization (Международная организация по стандартизации). Данная организация является неправительственной и ее основная задача – содействие разработке повсеместно признаваемых стандартов в целях обеспечения международного обмена товарами и услугами. Стандарты ИСО впервые были выпущены и продолжают обновляться Техническим комитетом, созданным по предложению Британского института стандартов в 1979 году. Это было связано с необходимостью перехода от контроля качества готовой продукции к управлению качеством в процессе производства. Первые стандарты ИСО были опубликованы в 1987 году.

Основное отличие стандартов GMP и ISO заключается в следующем: стандарты GMP разрабатывались и разрабатываются только для фармацевтической продукции, в то время как стандарты ISO должны «обслуживать» все остальные отрасли, начиная с производства детских игрушек и заканчивая производством самолетов. Стандарты GMP не предполагают постоянного расширения ассортимента и внесения изменений в производство продукции. Допускаются только изменения, которые «не должны препятствовать прогрессу и внедрению новых методов производства», в правилах GMP не заложена идея постоянного улучшения производственного процесса и обновления ассортимента. Идеалом GMP является производство продукции в стабильных условиях. Это, в первую очередь, связано с необходимостью обеспечения однородности внутри серий ЛС и однородность между несколькими (в идеале - между всеми) его сериями. Стандарты же ISO подразумевают постоянное улучшение качества продукции.

Виды надлежащих практик, действующих в Республике Беларусь:

Надлежащие фармацевтические практики в сфере обращения лекарственных средств распространяются на все этапы (процессы) обращения лекарственных средств и включают:

Надлежащую аптечную практику (Good Pharmacy Practice): Постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 27 декабря 2006 г. №120 в ред. от 04.02.2016 №9. Представляет собой совокупность правил по аптечному изготовлению, контролю качества, контролю за сроками годности, упаковке и маркировке, условиям хранения, фармацевтическому консультированию и реализации, отпуску лекарственных средств, включая требования к помещениям, оборудованию и классификации аптек по категориям;

Надлежащую производственную практику (Good Manufacturing Practice): Постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 19.06.2017 №64 утверждена и введена в действие с 01.09.2017 новая редакция ТКП 030-2017 (33050) «Надлежащая производственная практика» и Правила надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза: Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. №79

и представляющие собой совокупность правил по организации промышленного производства и контролю качества лекарственных средств, производимых для поставки на рынок Евразийского экономического союза. Данный документ гармонизирован с современными международными требованиями к обеспечению качества фармацевтической продукции, соответствует структуре и содержанию правил Надлежащей производственной практики Европейского Союза;

Правила надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза (Good Clinical Practice): Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. №79. Представляет собой совокупность этических и научных требований к планированию, проведению, реализации, мониторингу, аудиту, документированию, анализу и представлению результатов клинических исследований (испытаний) лекарственных препаратов, обеспечивающих защиту прав, безопасность и благополучие субъектов исследования и получение в рамках клинических исследований (испытаний) лекарственных препаратов надежных и достоверных данных;

Правила надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза (Good Laboratory Practice): Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. №81. Представляет собой совокупность требований к организации, планированию и проведению доклинических (неклинических) исследований лекарственных средств, оформлению результатов и контролю качества указанных исследований;

Правила надлежащей дистрибьюторской практики Евразийского экономического союза (Good Distribution Practice): Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 №80. Представляет собой совокупность правил по организации и функционированию системы обеспечения качества, гарантирующих качество лекарственных средств на протяжении всех этапов цепи поставки, включая приобретение, хранение и транспортировку, от производителя до юридических лиц и индивидуальных предпринимателей, осуществляющих промышленное производство, реализацию лекарственных средств, а также до организаций здравоохранения и иных организаций, осуществляющих медицинскую деятельность;

Правила надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза (Good Pharmacovigilance Practice): Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. №87. Представляет собой совокупность правил по организации и осуществлению держателями регистрационных удостоверений и Министерством здравоохранения деятельности по фармаконадзору;

В Законе РБ «О лекарственных средствах» упоминается Надлежащая практика хранения лекарственных средств (Good storage practice), которая представляет собой совокупность правил по организации хранения лекарственных средств, включая требования к помещениям и оборудованию, в целях обеспечения качества и сохранности лекарственных средств.

Основные элементы Надлежащей регуляторной практики (GRP):

1. определение миссии, целей и функций регуляторного органа;
2. подотчетность правительству, регулирующим организациям и общественности;
3. функционирующая внутренняя система качества;
4. возможность оценки степени выполнения поставленных задач;
5. обеспечение открытости и прозрачности деятельности;
6. непредвзятость, приверженность принципу справедливости;
7. доступность для общественности основания относительно принятых решений;
8. возможность подачи апелляций и наличие механизма рассмотрения жалоб;
9. развитие кадрового потенциала [5, 10, 12].

1.4. Пробоотбор и пробоподготовка

Пробой называется отобранная для анализа часть объекта исследования (анализируемого образца). Небольшая часть анализируемого объекта, средний состав и свойства которой считаются идентичными среднему составу и свойствам анализируемого объекта, называется средней (представительной) пробой. Различают генеральную, лабораторную и анализируемую пробу [15, 19].

Величина анализируемой пробы зависит от содержания в ней определяемого компонента и диапазона определяемых содержаний используемой методики анализа. Например, если массовая доля определяемого лекарственного вещества в мази составляет примерно 10%, а нижняя граница определяемой массы данного вещества с помощью используемой методики - 5 мг, то масса пробы мази не должна быть меньше 50 мг. Если же мы хотим определить данное лекарственное вещество в крови больного, где его концентрация ожидается равной 1 мкг/мл, и объем пробы образца составляет всего лишь 5 мл, то нижняя граница определяемой массы с помощью выбранной методики не должна быть больше, чем 5 мкг.

Отбор пробы газов. Генеральная проба газообразных веществ, как правило, бывает небольшой, так как однородность газов велика. Для отбора пробы газообразного вещества используют вакуумные мерные колбы или бюретки с соответствующей запорной жидкостью, а также специальные контейнеры, представляющие собой сосуды из нержавеющей стали, стекла или полимерной плёнки. Если при отборе пробы газов необходимо проводить и концентрирование определяемых веществ, то определённый объем пробы (от 1 л до 1 м³) прокачивают с помощью аспиратора через патрон с сорбентом или поглощающим раствором (так называемую «ловушку»). В последующем вещества из «ловушки» извлекают экстракцией или термодесорбцией. При отборе пробы газов в замкнутом пространстве (например, в цеху, лаборатории) пробу отбирают в разных точках, а затем смешивают либо анализируют каждую из них отдельно.

Отбор пробы жидкостей. Отбор пробы гомогенной жидкости (например, глазные капли или раствор для инъекций) проводят обычно по объёму, используя для этой цели пипетки или бюретки. Предварительно жидкость тщательно перемешивают. Если анализируемую жидкость сложно или невозможно перемешать (например, содержимое железнодорожной цистерны), то отбор пробы проводят на разной глубине ёмкости (сверху, на середине, снизу) с помощью специальных цилиндрических сосудов (батометров) с закрывающимися сверху и снизу крышками. Гетерогенные жидкости перед взятием пробы тщательно гомогенизируют путём перемешивания либо вибрации. Пробы таких жидкостей часто отбирают не только по объёму, но и по массе. Если анализируют жидкость из потока, то для получения достоверной информации пробы отбирают из различных мест по течению водотоков, с различной глубины и через определённые промежутки времени. Правила отбора таких проб регламентируются соответствующими ГОСТами.

Отбор проб твёрдых веществ. Величина генеральной пробы твёрдого вещества зависит от неоднородности образца и размера частиц. Существует ряд формул, которые можно использовать для примерной оценки массы генеральной пробы твёрдого вещества, например, формула Ричердса-Чеччота.

Для практического определения массы генеральной пробы твёрдого вещества можно использовать подход, основанный на определении с помощью однофакторного дисперсионного анализа погрешности пробоотбора. Масса пробы должна быть такой, чтобы погрешность, обусловленная отбором пробы, не превышала $4/5$ общей погрешности результата анализа. Твёрдое вещество может представлять собой единое целое (например, слиток металла) либо быть сыпучим продуктом. Целый твёрдый объект перед отбором из него пробы измельчают (растирают, дробят, распиливают и т.д.). Объекты, представляющие собой сыпучие вещества, перемешивают и затем берут пробу из разных частей ёмкости в верхнем, среднем и нижнем слое в каждой упаковочной единице. Для отбора пробы используют пробоотборники, изготовленные из материалов, не реагирующих с определяемым веществом.

Получение лабораторной пробы. Отобранную генеральную пробу подвергают усреднению, которое подразумевает гомогенизацию и сокращение. Известно множество способов сокращения массы пробы, например, квартование [19].

Потери определяемого вещества и загрязнения пробы в процессе её отбора и хранения. В процессе отбора проб и их последующего хранения возможно изменение состава и свойств пробы, которое может быть обусловлено:

потерями компонентов в виде пыли;

потерями летучих веществ;

взаимодействием компонентов пробы с кислородом воздуха, материалом посуды;

адсорбцией компонентов пробы на поверхности посуды.

Пробы можно хранить лишь определённое время, которое зависит от природы анализируемого объекта. Вещества неорганической природы

устойчивы длительное время и, как правило, не требуют консервации. Хотя, например, к пробам воды при определении тяжёлых металлов для предупреждения протолитического осаждения определяемых веществ и их адсорбции на стенках посуды в качестве консерванта добавляют кислоты. Пробы, содержащие органические вещества, часто требуют сильного охлаждения, например, пробы биологических жидкостей и тканей замораживают с помощью жидкого азота.

Правильное выполнение процедуры пробоотбора настолько важно, что методика отбора пробы разрабатывается для конкретных объектов и конкретных методов анализа и регламентируется соответствующей нормативной документацией (в фармацевтическом анализе – Государственной фармакопеей и отдельными фармакопейными статьями). При разработке конкретных методик отбора пробы учитывается мнение не только специалистов, которые проводят анализ, но и специалистов, которые его интерпретируют (например, гидрогеологов в случае анализа природных вод или токсикологов в случае анализа тканей и биологических жидкостей и т.д.).

Разложением пробы называют процесс переведения определяемых компонентов пробы в физическую и химическую форму, которая наиболее приемлема для выбранного метода определения.

Способы разложения пробы зависят от:

- химического состава образца;
- природы определяемого вещества;
- цели выполнения анализа;
- используемого метода определения.

Способы разложения проб традиционно разделяют на «мокрые» и «сухие». В первом случае на пробу действуют жидким реагентом, (например, водой, органическим растворителем, водным раствором кислоты, щелочи и т.д.). Продуктом, получаемым в результате разложения, является раствор. Во втором случае в результате разложения пробы получают твёрдое вещество (порошок, сплав) [19].

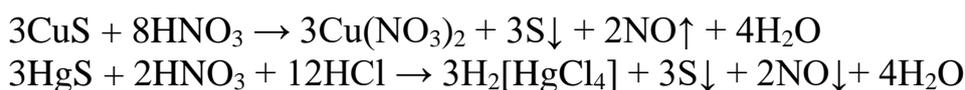
Растворение без протекания химических реакций. Одним из лучших растворителей является вода. В ней хорошо растворяются многие неорганические соединения (соли щелочных металлов и катиона аммония, нитраты, большинство хлоридов и др.) и некоторые органические вещества (низшие многоатомные спирты, аминокислоты, соли, образованные анионами органических кислот и катионами щелочных металлов, гидрогалогениды аминов и др.). Для растворения органических веществ используют некоторые органические растворители, например, спирты, хлороформ, диметилформамид, диметилсульфоксид, ацетон и т.д. Иногда в качестве растворителя используют смеси органических веществ с водой (например, водные растворы этанола).

Растворение с участием химических реакций без изменения степеней окисления элементов. Чаще всего для такого растворения используют растворы кислот, анионы которых не обладают окислительными свойствами. При этом в пробу не вносятся посторонние катионы металлов. Наиболее популярным

представителем таких кислот является хлороводородная кислота. Она используется в неорганическом анализе для растворения карбонатов, фосфатов, оксидов, гидроксидов, а в органическом анализе – для растворения аминов (в т.ч. алкалоидов), металлоорганических соединений и др. Избыток HCl может быть легко удален путём выпаривания пробы досуха. Образовавшийся сухой остаток растворяют в воде. Реже в качестве растворителя используется разбавленная серная кислота (для неокислительного растворения оксидов, гидроксидов, карбонатов).

Кроме растворения в кислотах в отдельных случаях, например, для растворения кислотных оксидов (MoO_3 , V_2O_5) или органических веществ кислотного характера, применяется растворение в растворе NaOH. Реже в качестве щелочного растворителя используют растворы Na_2CO_3 (например, для CaSO_4 , PbSO_4) и NH_3 (для AgCl).

Растворение, сопровождающееся протеканием окислительно-восстановительных реакций. Окисление образца азотной кислотой или смесью HNO_3 и HCl используется в неорганическом анализе для растворения некоторых металлов (Fe, Mg, Zn и др.) и многих сульфидов. Например,



Растворение, сопровождающееся протеканием окислительно-восстановительных реакций, широко используется при определении ионов металлов в органических матрицах. Ионы металлов связываются с органическими веществами (аминокислотами, белками и др.) настолько прочно, что извлечь их из матрицы можно, только разрушив органические вещества [10, 16, 19].

Минерализация – это разрушение органических веществ и материалов на их основе с целью выделения неорганических компонентов (например, ионов металлов) в виде устойчивых и хорошо растворимых соединений, которые затем можно определять соответствующим методом. Способы минерализации, как и способы разложения пробы вообще, разделяют на «мокрые» и «сухие». «Мокрую» минерализацию чаще всего проводят с помощью кислот-окислителей (HNO_3 , H_2SO_4) и их смесей друг с другом и с другими веществами ($\text{HNO}_3 + \text{H}_2\text{SO}_4$; $\text{HNO}_3 + \text{H}_2\text{SO}_4 + \text{HClO}_4$, $\text{H}_2\text{SO}_4 + \text{H}_2\text{O}_2$ и др.). Реже окислительную минерализацию проводят в щелочной среде либо в качестве реагентов для минерализации применяют восстановители.

Термическое разложение. Термическое разложение пробы проводят путём её нагревания до высокой температуры (иначе говоря, путём сжигания пробы) на воздухе или в атмосфере кислорода. Органические вещества начинают разрушаться до CO , CO_2 , H_2O и т.д. уже при температуре 300-700 °С, неорганические разрушаются, как правило, при более высоких температурах (1000-1500 °С). Термическое разложение пробы чаще всего проводят путём

прокаливания её на воздухе в открытых чашках и тиглях при температуре 500-600 °С или сжиганием в колбе, заполненной кислородом.

Прокаливание на воздухе в открытых сосудах используется для определения зольности органических веществ, при определении тяжёлых металлов в биологических объектах (один из способов «сухой» минерализации). К такому способу разложения пробы прибегают тогда, когда объектом для последующего анализа должно быть твёрдое вещество, а не раствор (например, если анализ будет проводиться атомно-эмиссионным или рентгенофлуоресцентным методами). Данный способ разложения пробы не следует использовать в тех случаях, когда определяемое вещество является летучим.

Сжигание в колбе с кислородом применяют при проведении элементного анализа органических веществ (определении галогенов, серы, фосфора). Органическое вещество сжигают в атмосфере кислорода, а продукты сгорания растворяют в поглощающей жидкости, в роли которой может выступать вода, водные растворы H_2O_2 , NaOH , H_2SO_4 . Элементы, находящиеся в растворе в виде ионов (F^- , Cl^- , Br^- , I^- , SO_4^{2-} , H_2PO_4^- и т.п.), определяют титриметрическим или фотометрическим методом.

Сплавление чаще используется при определении неорганических веществ, чем органических. Измельчённую пробу смешивают с 5-10 кратным избытком реагента и нагревают при определённой температуре, как правило, от 300 до 1000 °С в течение некоторого времени, выбранного опытным путём. Затем получившийся плавень охлаждают и растворяют в воде или кислоте. В качестве реагентов при сплавлении, происходящем без протекания окислительно-восстановительных реакций, используют карбонаты и гидроксиды щелочных металлов, гидросульфат и пиросульфат калия, смесь Na_2CO_3 и S . Такой вид сплавления применяют для труднорастворимых оксидов, находящихся в модификациях, которые устойчивы к действию растворов реагентов.

Сплавление, сопровождающееся протеканием окислительно-восстановительных реакций, является одним из видов «сухой» минерализации. В качестве реагента применяется смесь Na_2CO_3 и NaNO_3 или KNO_3 . Такой способ минерализации используют, например, в химико-токсикологическом анализе при определении так называемых «металлических ядов», а также при проведении элементного анализа фосфор-, мышьяк- и галогенсодержащих органических веществ [15-17, 19, 23].

Нежелательные процессы, происходящие при разложении пробы. В некоторых случаях при разложении пробы часть определяемого вещества может теряться, либо в пробу могут попадать посторонние вещества, мешающие дальнейшему определению целевого компонента. Причинами таких нежелательных явлений могут быть:

- материал, из которого изготовлена химическая посуда;
- недостаточная чистота используемых реактивов;
- сорбция веществ на стенках посуды;
- разбрызгивание, распыление пробы;

- потери легколетучих веществ и т.д. [15, 17].

1.5. Методы аналитической химии, применяемые в анализе лекарственных средств

Методы аналитической химии, применяемые в анализе лекарственных средств, подразделяют на:

- Химические методы, основанные на использовании химической реакции. К ним относят титриметрические методы, основанные на измерении количества реагента, израсходованного для полного протекания реакции с определяемым веществом. Достоинствами метода являются высокая точность (погрешность измерения при содержаниях вещества 10-100% - менее 1%), удовлетворительная воспроизводимость; доступные и верифицированные эталоны; не требуется сложное оборудование (доступность); универсальность метода (применим для анализа практически любых химических веществ); быстрота проведения (малое число операций по пробоподготовке индивидуальных веществ или несложных смесей). К недостаткам относят низкую селективность (независимо от природы сильной кислоты титруются протоны) и чувствительность (как правило, выше 1-10 мг вещества); сложность документирования экспериментальных результатов (GLP), сложность автоматизации.

Гравиметрический анализ также является частью химических методов анализа и представляет собой совокупность методов количественного анализа, основанных на измерении массы вещества или его составных частей, выделенных в чистом виде или в виде соединений точно известного состава.

- Электрохимические методы - основаны на измерении сигнала (потенциал, сила тока, сопротивление и др.) в результате взаимодействия анализируемого вещества с электрическим током на поверхности электродов или в приэлектродном пространстве. Аналитический сигнал возникает в результате электрохимической реакции, протекающей на поверхности электрода или в межэлектродном пространстве в результате гетерогенной реакции переноса электронов или ионов через границу раздела электропроводящих фаз (электрод - раствор электролита).

- Спектральные методы анализа - методы, основанные на измерении сигнала в результате взаимодействия анализируемого вещества с электромагнитным излучением определенного диапазона.

- Термические методы анализа - группа физических методов, основанных на исследовании результатов взаимодействия вещества при изменении температуры (калориметрия, термография, термогравиметрия) [1, 7, 10, 15, 16].

Характеристика описанных методов анализа представлена в материалах презентаций к лекциям на образовательном портале БГУ на странице курса «Анализ и контроль качества лекарственных средств» и доступна по электронному адресу: образовательный портал БГУ [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://edubio.bsu.by/course/view.php?id=887> – Дата доступа: 14.03.2022.

1.6. Методы аналитической биохимии, используемые для анализа лекарственных средств. Валидация аналитических методик

Хроматографические методы анализа - это гибридные методы анализа, основанные на разделении анализируемых веществ в потоке несмешивающихся фаз (одна из которых является подвижной, другая - неподвижной) с последующей детекцией разделенных соединений. Хроматография [гр. chrōmatos - цвет + graphō - пишу] - метод разделения, анализа и физико-химических исследований веществ, основанный на перемещении зоны вещества вдоль слоя сорбента в потоке подвижной фазы с многократным повторением сорбционных и десорбционных актов. При этом разделяемые вещества распределяются между двумя несмешивающимися фазами (в зависимости от их относительной растворимости в каждой фазе): подвижной и неподвижной. Хроматография изучает термодинамику состояния двухфазных систем газ-жидкость, жидкость-жидкость, жидкость-твердое тело, сверхкритическое и жидкокристаллическое состояние веществ, исследует природу межмолекулярных взаимодействий, кинетику процессов внутреннего и межфазного массообмена, процессы комплексообразования, ассоциации и образования соединений включения, стереохимию органических соединений и многое другое. Эффект разделения основывается на том, что соединения проходят расстояние, на котором происходит разделение, с некоторой, присущей этому соединению задержкой. Хроматографический процесс состоит из целого ряда сорбции и десорбции, а также растворения и элюирования, которые каждый раз приводят к новому равновесному состоянию [4, 7, 11, 15, 20, 23].

Электрофорез - это метод разделения на основе электрокинетического явления перемещения частиц дисперсной фазы (коллоидных или белковых растворов) в жидкой или газообразной среде под действием внешнего электрического поля с последующей детекцией [11, 17, 23].

Материалы доступны на образовательном портале БГУ по электронному адресу: образовательный портал БГУ [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://edubio.bsu.by/course/view.php?id=887> – Дата доступа: 14.03.2022.

Валидация аналитических методик. В соответствии с требованиями GMP важной частью системы обеспечения и контроля качества является валидация.

Валидация (validation) - документированная процедура, дающая высокую степень уверенности в том, что конкретный процесс, метод или система будет последовательно приводить к результатам, отвечающим заранее установленным критериям приемлемости.

Валидация - раздел правил GMP, касающийся надежности условий производства и их способности приводить к ожидаемым результатам по показателям качества продукции.

Каждое предприятие-производитель должно определить, какая работа по валидации необходима для доказательства того, что в его конкретном случае все критические условия/параметры, используемые при производстве лекарственных средств, находятся под контролем.

Валидации подлежат технологические процессы; методы испытаний; процессы очистки оборудования, коммуникаций и др.; процессы санитарной обработки помещений и др.; технологическое и лабораторное оборудование; инженерные системы, непосредственно влияющие на качество полупродукта и готового продукта (обеспечение чистым воздухом, водой, паром, инертным газом, сжатым воздухом и др.); «чистые» помещения и зоны, «холодные» комнаты и др.; компьютерные системы, связанные с процессом и контролем производства.

В Республике Беларусь валидация методик испытаний осуществляется в соответствии с требованиями ТКП 432, который устанавливает единые требования к валидации методик испытаний, предназначенных для контроля качества лекарственных средств, исходных компонентов (сырья), вспомогательных веществ и упаковочных веществ на всех стадиях их производства, хранения и применения в течение всего срока годности.

Практической ценностью валидации является то, что в процессе разработки новых методик можно своевременно выявить их недостатки и на ранних стадиях существенно улучшить методику. Практика валидационных экспериментов дает понимание сути методики и осознание необходимости строгого соблюдения ее параметров. В результате, при последующей эксплуатации валидированной методики значительно снижается вероятность ошибок.

Методики испытаний, применяемые в фармацевтической отрасли, классифицируют на типы:

1. испытание на подлинность (identification test) – подтверждение присутствия определяемого компонента в испытуемом образце (фармацевтической субстанции, лекарственном средстве);

2. испытания для контроля примесей – могут быть количественными (quantitative tests for impurities content) и предельными (limit tests for the control impurities);

3. количественное определение (содержание или активность) определяемого компонента(ов) в испытуемом образце (пробе) (как в фармацевтической субстанции, так и в лекарственном средстве).

Испытания на подлинность (идентификацию) предназначены для подтверждения подлинности анализируемого вещества в образце. Обычно это достигается путем сравнения каких-либо свойств (например, спектральных характеристик, хроматографического поведения, химической активности и т.д.) испытуемого и эталонного образцов.

Испытания для контроля примесей призваны отражать чистоту испытуемого образца. Для валидации количественных и предельных испытаний необходимы различные валидационные характеристики.

Количественное определение предназначено для определения анализируемого вещества в испытуемом образце [2, 7, 8].

2. ПРАКТИЧЕСКИЙ РАЗДЕЛ

Лабораторная работа № 1. Определение содержания дубильных веществ в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах

Цель работы: освоить титриметрический метод определения содержания дубильных веществ в лекарственном растительном сырье.

Оборудование: колбы мерные конические на 1000, 500 и 250 мл, холодильники обратные, воронки фильтровальные, стаканы мерные на 250 и 100 мл, цилиндры градуированные вместимостью 100 и 50 мл, бюретки, палочки стеклянные, пипетки стеклянные на 2 мл, весы аналитические.

Общие сведения.

Определение содержания дубильных веществ в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах проводят титриметрическим и/или спектрофотометрическим методами. Титриметрический метод заключается в определении суммы дубильных веществ в пересчете на танин, а спектрофотометрический метод позволяет определять сумму дубильных веществ в пересчете на пирогаллол.

Титриметрический метод определения суммы дубильных веществ в пересчете на танин.

2 г (точная навеска) измельченного лекарственного растительного сырья или лекарственного растительного препарата, просеянного сквозь сито с отверстиями размером 3 мм, помещают в коническую колбу вместимостью 500 мл, заливают 250 мл нагретой до кипения воды и кипятят с обратным холодильником на электрической плитке с закрытой спиралью в течение 30 мин при периодическом перемешивании. Полученное извлечение охлаждают до комнатной температуры и фильтруют через вату в мерную колбу вместимостью 250 мл так, чтобы частицы сырья/препарата не попали в колбу, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают. 25,0 мл полученного водного извлечения помещают в коническую колбу вместимостью 1000 мл, прибавляют 500 мл воды, 25 мл раствора индигосульфокислоты и титруют при постоянном перемешивании 0,02 М раствором калия перманганата до золотисто-желтого окрашивания.

Параллельно проводят контрольный опыт: в коническую колбу вместимостью 1000 мл помещают 525 мл воды, 25 мл раствора индигосульфокислоты и титруют при постоянном перемешивании 0,02 М раствором калия перманганата до золотисто-желтого окрашивания.

1 мл калия перманганата раствора 0,02 М соответствует 0,004157 г дубильных веществ в пересчете на танин.

Содержание суммы дубильных веществ в пересчете на танин в абсолютно сухом сырье в процентах (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{(V - V_1) * 0,004157 * 250 * 100 * 100}{a * 25 * (100 - W)},$$

где V – объем 0,02 М раствора калия перманганата, израсходованного на титрование водного извлечения, мл;

V_1 — объем 0,02 М раствора калия перманганата, израсходованного на титрование в контрольном опыте, мл;

0,004157 – количество дубильных веществ, соответствующее 1 мл 0,02 М раствора калия перманганата (в пересчете на танин), г;

a – навеска сырья или лекарственного растительного препарата, г;

W – влажность лекарственного растительного сырья или лекарственного растительного препарата, %;

250 – общий объем водного извлечения, мл;

25 – объем водного извлечения, взятого для титрования, мл.

Примечание. Приготовление раствора индигосульфокислоты. 1 г индигокармина растворяют в 25 мл серной кислоты концентрированной, затем прибавляют дополнительно 25 мл кислоты серной концентрированной и разбавляют водой до 1000 мл, осторожно вливая полученный раствор в воду, в мерной колбе вместимостью 1000 мл, перемешивают [2, 9, 17, 18].

Лабораторная работа №2. Показатели качества 5 % раствора глюкозы для инфузий

Цель работы: изучить методы определения показателей качества раствора глюкозы для инфузий.

Оборудование: пробирки химические, колбы мерные конические на 250 и 100 мл, стаканы мерные на 100 мл, упариватели, цилиндры градуированные мерные вместимостью 100 и 50 мл, палочки стеклянные, пипетки стеклянные на 2 мл, рН-метр, весы аналитические.

Общие сведения.

Объектом исследования является 5% раствор глюкозы для инфузий, следующего состава: глюкозы безводной (фармакопейная статья (ФС) 42-3102-94) или глюкозы (в пересчете на безводную) (ФС 42-2419-86) - 50 г, 100 г, 200 г или 400 г. натрия хлорида (ФС 42-2572-95) - 0,26 г. раствора кислоты хлористоводородной 0,1 М (ГФ XI, вып.2, с.77) - до рН 3,0-4,1 (около 5 мл). Воды для инъекций (ФС 42-2620-97) - до 1 л.

Описание. Бесцветная или слегка желтоватая прозрачная жидкость. Действующим веществом в анализируемом лекарственном средстве является глюкоза (Glucosum anhydricum, D-(+)-глюкопираноза), соединение со структурной формулой $C_6H_{12}O_6$ и молекулярной массой $M_r = 180,2$ г/моль. См. рисунок 1.

Глюкоза усиливает окислительно-восстановительные процессы в организме, улучшает антиоксидантную функцию печени, усиливает сократительную деятельность сердечной мышцы, покрывает часть энергетических расходов.

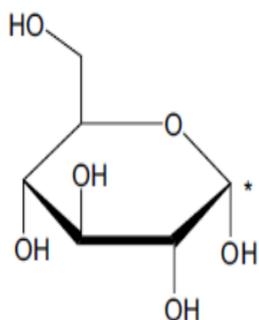


Рисунок 1 – Структурная формула D-глюкозы.

Раствор глюкозы быстро восполняет водный дефицит. Гипертонический раствор глюкозы (10%) оказывает выраженный осмотический эффект, благодаря которому повышается осмотическое давление крови, усиливается ток жидкости из тканей в кровь, расширяются сосуды, усиливается диурез. Изотонический раствор глюкозы (5%) применяют для восполнения объема жидкости при клеточной и общей дегидратации, при внеклеточной гипергидратации.

Ход работы:

Реакции подлинности.

1. К 0,5 мл препарата прибавляют 1 мл реактива Фелинга и нагревают до кипения. Образуется кирпично-красный осадок (глюкоза).

2. Выпаривают 0,2 мл препарата на водяной бане. После охлаждения к сухому остатку прибавляют 0,01 г тимола, 0,2 мл кислоты серной концентрированной и 1-2 капли воды. Появляется красно-фиолетовое окрашивание (глюкоза).

3. К 1 мл препарата прибавляют 0,1 мл кислоты азотной разведенной и 0,1 мл раствора серебра нитрата. Образуется белый творожистый осадок, растворимый в растворе аммиака (хлориды).

4. Графитовую палочку смачивают раствором и вносят в бесцветное пламя. Наблюдается окрашивание пламени в желтый цвет (натрий).

5. К 3 мл препарата прибавляют 1 каплю раствора метилового красного. Раствор окрашивается в красный цвет (кислотность).

6. К 3 мл препарата прибавляют 1 каплю раствора метилового оранжевого. Раствор окрашивается в розовый цвет (кислотность).

Прозрачность раствора. Препарат должен быть прозрачным (ГФ XI, вып.1, с.198).

*pH** 3,0-4,1. Определяют потенциометрически (ГФ XI, вып.1, с.113) или с помощью индикаторной бумаги РИФАН (ГФ XI, вып.2, с.99).

* Определяют в растворе, предварительно разведенном водой до 5%.

Посторонние примеси (5-гидроксиметилфурфурол и родственные соединения).

Точно отмеренный объем препарата, эквивалентный 1 г глюкозы, разбавляют водой в мерной колбе до 250 мл. Измеряют оптическую плотность полученного раствора на спектрофотометре при длине волны 284 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм. В качестве контрольного раствора используют воду. Оптическая плотность полученного раствора должна быть не более 0,25.

Определение объема препарата. Допустимое отклонение от номинального объема $\pm 5\%$. Контролируют выборочно 5 бутылок от каждой серии путем измерения объема препарата мерным цилиндром [9, 13-15, 18].

Лабораторная работа №3. Определение содержания витамина С в таблетках аскорбиновой кислоты

Цель работы: изучить методы определения содержания кислоты аскорбиновой в таблетированных лекарственных препаратах.

Оборудование: пробирки химические, колбы мерные конические на 100 мл, стаканы мерные на 100 мл, цилиндры градуированные мерные вместимостью 50 мл, ступки фарфоровые, бюретки, пипетки стеклянные на 1 мл, весы аналитические.

Аскорбиновая кислота, витамин С (*Acidum ascorbinicum*) ($C_6H_8O_6$) - органическое соединение с молекулярной массой $M_r = 176,12$ г/моль, являющееся родственным глюкозе. Биологически активным является изомер - L-аскорбиновая кислота. Структурная формула аскорбиновой кислоты приведена на рисунке 2.

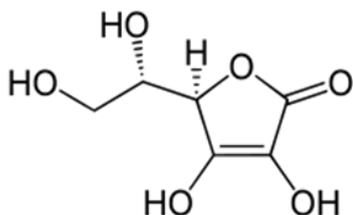


Рисунок 2 - Структурная формула кислоты аскорбиновой.

Общие сведения.

Аскорбиновая кислота - одно из основных веществ в рационе человека, необходимое для нормального функционирования всех систем организма в целом, и в том числе костной и соединительной ткани.

В природе витамин С входит в состав многих лекарственных растений, содержится в овощах и фруктах, хорошо всасывается в желудочно-кишечном тракте и поступает в кровь. В дальнейшем аскорбиновая кислота и продукт ее окисления – дегидроаскорбиновая кислота – участвуют в биологических окислительно-восстановительных реакциях организма. Аскорбиновая кислота обладает антиоксидантным и антирадикальным свойствами, что обуславливает торможение процесса ПОЛ и защиту клеток от повреждения. С этим связаны мембраностабилизирующие эффекты витамина С, и соответственно его иммуномодулирующее действие.

Витамин С стимулирует рост, участвует в обмене аминокислот, тканевом дыхании, способствует усвоению железа, улучшает функции печени, повышает сопротивляемость организма к инфекциям и интоксикациям, в том числе химическими веществами, обеспечивает устойчивость организма охлаждению, перегреванию и кислородному голоданию. Одна из исключительно важных

функций - активирующее действие L-аскорбиновой кислоты на синтез кортикоидных гормонов в коре надпочечников, которые ответственны за адаптационные реакции организма.

Витамин необходим и для функциональной интеграции сульфгидрильных групп ферментов, служащих для образования и созревания коллагена, а также, и для внутриклеточного структурного вещества, важного для формирования кожи, хрящей, хрусталика глаза, коллагеновых волокон сосудов, костной ткани, зубов и способствует заживлению ран.

Оптимальная потребность в аскорбиновой кислоте составляет:

дети первого года жизни - 30-40 мг,

беременные и кормящие женщины - 70-80 мг,

взрослый человек 55 - 108 мг.

L-аскорбиновая кислота является очень нестойким соединением. Разлагается при воздействии высокой температуры, а также при соприкосновении с металлами.

При недостатке витамина С в организме развивается гиповитаминоз, что приводит к достаточно резкому снижению иммунитета, гемморагиям, то есть локальным кровоизлияниям и далее к цинге. Возможно появление и других симптомов: кровоточивость и воспаление десен, выпадение зубов, появление синяков от незначительного физического воздействия, что говорит о хрупкости и ломкости сосудов, длительное заживление ран, выпадение и потеря волос, сухость кожных покровов, раздражительность, общая слабость и болезненность, потеря ощущения комфорта в социальной среде и возникновение депрессии.

Ход работы.

Свойства: белый или почти белый кристаллический порошок либо бесцветные кристаллы, на свету постепенно темнеет. Легко растворим в воде, растворим в 96 % спирте. Температура плавления: около 190°C с разложением.

Реакции подлинности.

УФ-спектр. Ультрафиолетовый спектр поглощения 0,001 % раствора субстанции в 0,1 М растворе хлористоводородной кислоты в области от 230 до 300 нм должен иметь максимум при 243 нм.

Качественная реакция. К 1 мл 5 % раствора субстанции прибавляют 2 мл 0,05 М раствора йода; реактив обесцвечивается.

Титриметрическое определение витамина С

Растирают 10 таблеток (содержимое 10 капсул) и отбирают точную навеску порошка, примерно эквивалентную 0,1 г аскорбиновой кислоты. При анализе жидких или гелеобразных образцов берут аналогичную навеску. Навеску помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, растворяют в 10 мл воды очищенной и 10 мл хлористоводородной кислоты 2 %, встряхивая в течение 10 мин. Объем полученного раствора доводят водой до метки, перемешивают и фильтруют; первые 10 мл фильтрата отбрасывают. 10,0 мл полученного раствора помещают в коническую колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 1 мл хлористоводородной кислоты 2 %, 0,5 мл калия йодида раствора 1 %, 2 мл

крахмала раствора 0,5 %, воду до общего объема 20 мл и титруют раствором калия йодата 0,00167 М до появления стойкого светло-синего окрашивания.

Параллельно проводят контрольный опыт. Для этого в коническую колбу помещают 1 мл 2% раствора хлористоводородной кислоты, 0,5 мл 1% раствора калия йодида, 2 мл 0,5% раствора крахмала, воду до общего объема 20 мл и титруют раствором калия йодата 0,00167 М до появления стойкого светло-синего окрашивания.

1 мл 0,00167 М раствора калия йодата соответствует 0,8824 мг $C_6H_8O_6$ (аскорбиновой кислоты) [7, 9, 14, 18].

Лабораторная работа №4. Реакции подлинности на ацетилсалициловую кислоту

Цель работы: изучить методы определения подлинности кислоты ацетилсалициловой.

Оборудование: пробирки химические, колбы мерные конические на 100 мл, стаканы мерные на 100 мл, цилиндры градуированные мерные вместимостью 50 мл, бюретки, пипетки стеклянные на 1 мл, весы аналитические.

Общие сведения. Ацетилсалициловая кислота (Acidum acetylsalicylicum, 2-ацетилоксибензойная кислота, $C_9H_8O_4$, см. рисунок 3) – нестероидное противовоспалительное лекарственное средство оказывает противовоспалительное, анальгезирующее и жаропонижающее действие, а также угнетает агрегацию тромбоцитов. Механизм действия связан с угнетением активности циклооксигеназы (ЦОГ) – основного фермента метаболизма арахидоновой кислоты, являющейся предшественником простагландинов, которые играют главную роль в патогенезе воспаления, боли и лихорадки. Содержит не менее 99,5 % ацетилсалициловой кислоты в пересчете на сухое и свободное от остаточных органических растворителей вещество.

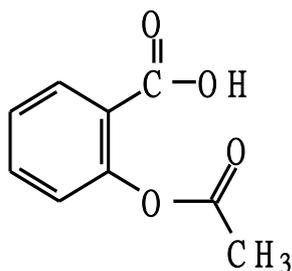


Рисунок 3 - Структурная формула ацетилсалициловой кислоты.

Описание. Белый или почти белый кристаллический порошок или бесцветные кристаллы без запаха или со слабым запахом. Легко растворим в спирте 96 %, растворим в хлороформе, мало растворим в воде.

Ход работы.

Подлинность. ИК-спектр. Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области частот от 4000 до 400 cm^{-1} , по положению полос поглощения должен соответствовать рисунку спектра стандартного образца ацетилсалициловой кислоты.

УФ-спектр. Ультрафиолетовый спектр поглощения 0,007 % раствора субстанции в хлороформе в области от 260 до 350 нм должен иметь максимум поглощения при 278 нм.

УФ-спектр. Ультрафиолетовый спектр поглощения 0,001 % раствора субстанции в 0,1 М растворе серной кислоты в области от 220 до 350 нм должен иметь максимумы поглощения при 228 нм и 276 нм и минимум поглощения при 257 нм.

Качественные реакции:

• 0,5 г субстанции кипятят в течение 3 мин с 5 мл раствора натрия гидроксида, охлаждают, нейтрализуют 16% серной кислотой разведенной; образуется белый кристаллический осадок. К осадку прибавляют 0,1 мл раствора железа (III) хлорида должно появиться фиолетовое окрашивание.

• К 0,2 г субстанции прибавляют 0,5 мл серной кислоты концентрированной, перемешивают, прибавляют 0,1 мл воды; должен появиться запах уксусной кислоты. Прибавляют 0,1 мл формалина; должно появиться розовое окрашивание.

Прозрачность раствора. Раствор 2 г субстанции в 20 мл спирта 96 % должен быть прозрачным (общая фармакопейная статья (ОФС) «Прозрачность и степень мутности жидкостей»).

Цветность раствора. Раствор, полученный в испытании на «Прозрачность раствора», должен быть бесцветным (ОФС «Степень окраски жидкостей»).

Вещества, нерастворимые в растворе натрия карбоната. 0,5 г субстанции растворяют в 10 мл теплого 10 % раствора натрия карбоната. Полученный раствор должен быть прозрачным.

Количественное определение. Около 0,5 г субстанции (точная навеска) растворяют в 10 мл нейтрализованного по фенолфталеину и охлажденного до температуры 8-10 °С спирта 96 % и титруют 0,1 М раствором натрия гидроксида до появления розового окрашивания (индикатор – 0,1 мл 1% раствора фенолфталеина).

Параллельно проводят контрольный опыт. 1 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида соответствует 18,02 мг ацетилсалициловой кислоты ($C_9H_8O_4$) [9, 12, 18].

3. РАЗДЕЛ КОНТРОЛЯ ЗНАНИЙ

3.1. Структура рейтинговой системы

Формой текущей аттестации по дисциплине «Анализ и контроль качества лекарственных средств» учебным планом предусмотрен зачет. При формировании итоговой оценки используется рейтинговая оценка знаний студента, дающая возможность проследить и оценить динамику процесса достижения целей обучения. Рейтинговая оценка предусматривает использование весовых коэффициентов для текущего контроля знаний и текущей аттестации студентов по дисциплине.

Рейтинговая оценка по дисциплине рассчитывается на основе оценки текущей успеваемости и оценки на зачете с учетом их весовых коэффициентов. Весовой коэффициент по текущей успеваемости составляет 40 %, оценка на зачете – 60 %.

3.2. Темы рефератов

1. Система обеспечения качества лекарственных средств на всех этапах их создания и использования.
2. Государственный контроль качества лекарственных средств в Республике Беларусь.
3. Применение инструментальных методов для идентификации лекарственных средств.
4. Международная фармакопея ВОЗ, региональные и национальные фармакопеи.
5. Фармакопейный анализ, основные принципы фармакопейного анализа.
6. Мировые тенденции развития мирового и отечественного фармацевтического рынка.
7. Подготовка пробы лекарственного средства к анализу.
8. Титриметрические методы анализа.
9. Атомно-абсорбционная спектрометрия в ультрафиолетовой и видимой областях спектра.
10. Спектрометрия ядерного магнитного резонанса.
11. Атомно-эмиссионная спектрометрия.
12. Спектрометрия комбинационного рассеяния.
13. Хироптические методы анализа: поляриметрия, спектрометрия кругового дихроизма.
14. Потенциметрическое определение рН.
15. Тонкослойная хроматография.
16. Высокоэффективная жидкостная хроматография.
17. Мицеллярный капиллярный электрофорез.
18. Капиллярный гель-электрофорез.
19. Сочетание масс-спектрометрии с хроматографическими методами.
20. Статистический анализ результатов химического эксперимента.

3.3. Вопросы для подготовки к зачету

Вопросы для подготовки к зачету студентов дневного отделения:

1. Основные понятия (лекарственное средство, лекарственная форма, лекарственное вещество (фармацевтическая субстанция), вспомогательное вещество). Нормативная база Республики Беларусь в области регулирования обращения лекарственных средств.

2. Классификации лекарственных средств. Регуляторные требования (государственная регистрация ЛС), регистрационное досье на ЛС. Стандартизация ЛС. Фармакопеи. Основные требования к ЛС.

3. Лекарственные вещества – определение, характеристика, классификации. Методы анализа ЛВ (идентификация, требования по качеству, методы количественного определения).

4. Общие классификации лекарственных форм. Лекарственное растительное сырье. Классификация вспомогательных веществ.

5. Контроль качества ЛС. Общие принципы фармакопейного анализа ЛС.

6. Методы аналитической химии, применяемые в анализе ЛС. Общая классификация методов анализа.

7. Валидация аналитических методик. Статистический анализ результатов химического эксперимента.

8. Основные пути и этапы создания оригинального лекарственного средства. Методы разработки нового фармакологически активного химического соединения.

9. Испытания ЛС (доклинические, клинические). Стандарты «Надлежащие практики» (GLP, GCP, GMP, GDP, GPP).

10. Жизненный цикл лекарственных средств. Инновационные, генерические ЛС, биоаналоги (биосимиляры).

11. Классификация ЛВ. Общая характеристика фармакопейного анализа ЛВ, особенности фармацевтического (фармакопейного) анализа. Реактивы, используемые в фармакопейном анализе. Критерии фармацевтического анализа.

12. Общая структура фармацевтического анализа ЛВ. Физико-химические свойства лекарственных веществ (агрегатное состояние, внешний вид, окраска, кристалличность, полиморфизм и методы его исследования. Растворимость. Кислотно-основные свойства лекарственных веществ). Полиморфизм, определение, методы исследования полиморфных форм.

13. Физические константы лекарственных средств и методы их определения.

14. Методы идентификации лекарственных средств. Классификация методов установления подлинности. Химические и инструментальные методы установления подлинности ЛВ.

15. Примеси в лекарственных средствах, классификация, методы идентификации и анализа. Понятие о стрессовых испытаниях.

16. Методы количественного анализа лекарственных средств. Общая классификация. Химические методы, классификация и характеристика химических методов. Способы расчета содержания анализируемого вещества.

17. Титриметрические методы анализа. Классификация, краткая характеристика. Особенности применения. Гравиметрия. Особенности применения для анализа ЛВ и ЛС.

18. Электрохимические методы. Классификация. Электрохимическая ячейка, схема процессов в электрохимической ячейке.

19. Потенциометрия. Общая характеристика метода. Электроды. Применение в фармацевтическом анализе.

20. Вольтамперометрия. Кулонометрия. Кондуктометрия. Общая характеристика, область применения методов в контроле качества ЛС.

21. Общая характеристика и классификации спектральных методов анализа.

22. Спектроскопия ЯМР, ЭПР. Краткая характеристика, спектры, виды ЯМР-спектроскопии. Применение.

23. ИК-спектроскопия. Основы метода, оборудование, спектральные характеристики, применение.

24. ИК-спектроскопия в ближней ИК-области (БИК). Краткая характеристика, особенности применения.

25. Рамановская спектроскопия (спектроскопия комбинационного рассеяния). Особенности метода, краткая характеристика оборудования, область применения.

26. Абсорбционная спектроскопия (электронная спектроскопия). Молекулярно-абсорбционные методы. Спектры органических молекул, влияние факторов на спектры.

27. Качественный и количественный анализ. Двухволновая спектрофотометрия. СФ определение веществ, не поглощающих в УФ- и видимой части спектра. Экстракционная СФ. Области применения в фармацевтическом анализе.

28. Атомно-абсорбционные методы – виды атомизации, оборудование. Электротермическая, пламенная атомизация, атомизация с использованием индуктивно-связанной плазмы (ИСП), генерация гидридов. Применение ААС в фармацевтическом анализе.

29. Эмиссионные методы. Молекулярно-эмиссионный анализ (флуориметрия). Происхождение спектров флуоресценции, применение. Атомно-эмиссионный анализ. Виды атомизации-возбуждения (эл. дуга, ИСП, искровая и лазерная атомизация). Рентгено-флуоресцентный анализ.

30. Хроматографические методы, классификации. Электрофорез. Хроматограмма. Основные хроматографические параметры. Теории хроматографического разделения.

31. Газовая хроматография. Принципиальная схема оборудования для ГХ. Подвижные и неподвижные фазы.

32. Детектирование в ГХ. Основные типы и характеристики детекторов. Применение ГХ в фармацевтическом анализе.

33. Тонкослойная хроматография. Общая характеристика. Применение ТСХ в фармацевтическом анализе.

34. Жидкостная хроматография, классификация. Принципиальная схема оборудования для ВЭЖХ. Неподвижные фазы, классификация. Принципы разделения, механизмы удерживания.

35. Основные виды детекторов в жидкостной хроматографии. Применение ВЭЖХ в фармацевтическом анализе.

36. Масс-спектрометрия. Общая характеристика, виды ионизации. Масс-спектрометрическое детектирование, виды масс-анализаторов.

37. Капиллярный электрофорез. Основные принципы, параметры, механизм возникновения электроосмотического потока. Детектирование. Применение в фармацевтическом анализе.

38. Биофармация. Определения. История возникновения. Фармацевтические факторы, фармацевтическая разработка. Факторы, определяющие взаимодействие ЛС и организма.

39. Фармакокинетика. Основные понятия, задачи биофармации. Фармацевтическая, биологическая, терапевтическая эквивалентность, методы доказательства. Основные фармакокинетические параметры. Методы изучения фармакокинетики. Превращения ЛВ в организме.

40. Биофармацевтическая система классификации. Исследования *in vitro* – тест сравнительной кинетики растворения. Воспроизведенные ЛС. Методы изучения биоэквивалентности.

Вопросы для подготовки к зачету для студентов заочного отделения:

1. Основные понятия (лекарственное средство, лекарственная форма, лекарственное вещество (фармацевтическая субстанция), вспомогательное вещество). Нормативная база Республики Беларусь в области регулирования обращения лекарственных средств.

2. Классификации лекарственных средств. Регуляторные требования (государственная регистрация ЛС), регистрационное досье на ЛС. Стандартизация ЛС. Фармакопеи. Основные требования к ЛС.

3. Лекарственные вещества – определение, характеристика, классификации. Методы анализа ЛВ (идентификация, требования по качеству, методы количественного определения).

4. Общие классификации лекарственных форм. Лекарственное растительное сырье. Классификация вспомогательных веществ.

5. Контроль качества ЛС. Общие принципы фармакопейного анализа ЛС.

6. Методы аналитической химии, применяемые в анализе ЛС. Общая классификация методов анализа.

7. Валидация аналитических методик. Статистический анализ результатов химического эксперимента.

8. Основные пути и этапы создания оригинального лекарственного средства. Методы разработки нового фармакологически активного химического соединения.

9. Испытания ЛС (доклинические, клинические). Стандарты «Надлежащие практики» (GLP, GCP, GMP, GDP, GPP).

10. Жизненный цикл лекарственных средств. Инновационные, генерические ЛС, биоаналоги (биосимиляры).

11. Классификация ЛВ. Общая характеристика фармакопейного анализа ЛВ, особенности фармацевтического (фармакопейного) анализа. Реактивы, используемые в фармакопейном анализе. Критерии фармацевтического анализа.

12. Общая структура фармацевтического анализа ЛВ. Физико-химические свойства лекарственных веществ (агрегатное состояние, внешний вид, окраска, кристалличность, полиморфизм и методы его исследования. Растворимость. Кислотно-основные свойства лекарственных веществ). Полиморфизм, определение, методы исследования полиморфных форм.

13. Физические константы лекарственных средств и методы их определения.

14. Методы идентификации лекарственных средств. Классификация методов установления подлинности. Химические и инструментальные методы установления подлинности ЛВ.

15. Примеси в лекарственных средствах, классификация, методы идентификации и анализа. Понятие о стрессовых испытаниях.

16. Методы количественного анализа лекарственных средств. Общая классификация. Химические методы, классификация и характеристика химических методов. Способы расчета содержания анализируемого вещества.

17. Титриметрические методы анализа. Классификация, краткая характеристика. Особенности применения. Гравиметрия. Особенности применения для анализа ЛВ и ЛС.

18. Электрохимические методы. Классификация. Электрохимическая ячейка, схема процессов в электрохимической ячейке. Потенциометрия. Общая характеристика метода. Электроды. Применение в фармацевтическом анализе.

19. Вольтамперометрия. Кулонометрия. Кондуктометрия. Общая характеристика, область применения методов в контроле качества ЛС.

20. Общая характеристика и классификации спектральных методов анализа.

21. ИК-спектроскопия. Основы метода, оборудование, спектральные характеристики, применение.

22. ИК-спектроскопия в ближней ИК-области (БИК). Краткая характеристика, особенности применения.

23. Абсорбционная спектроскопия (электронная спектроскопия). Молекулярно-абсорбционные методы. Спектры органических молекул, влияние факторов на спектры. Качественный и количественный анализ. Двухволновая спектрофотометрия. СФ определение веществ, не поглощающих в УФ- и видимой части спектра. Экстракционная СФ. Области применения в фармацевтическом анализе.

24. Эмиссионные методы. Молекулярно-эмиссионный анализ (флуориметрия). Происхождение спектров флуоресценции, применение. Атомно-эмиссионный анализ. Виды атомизации-возбуждения (эл. дуга, ИСП, искровая и лазерная атомизация). Рентгено-флуоресцентный анализ.

25. Хроматографические методы, классификации. Электрофорез. Хроматограмма. Основные хроматографические параметры. Теории хроматографического разделения.

26. Газовая хроматография. Принципиальная схема оборудования для ГХ. Подвижные и неподвижные фазы.

27. Тонкослойная хроматография. Общая характеристика. Применение ТСХ в фармацевтическом анализе.

28. Жидкостная хроматография, классификация. Принципиальная схема оборудования для ВЭЖХ. Неподвижные фазы, классификация. Принципы разделения, механизмы удерживания.

29. Капиллярный электрофорез. Основные принципы, параметры, механизм возникновения электроосмотического потока. Детектирование. Применение в фармацевтическом анализе.

30. Биофармация. Определения. Фармацевтические факторы, фармацевтическая разработка. Факторы, определяющие взаимодействие ЛС и организма.

4. ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЙ РАЗДЕЛ

4.1. Рекомендуемая литература

Основная

1. Электрохимические методы анализа лекарственных средств и медицинских препаратов / В. И. Васильева [и др.]; учебное пособие – Воронеж: изд.: Издательско-полиграфический центр "Научная книга", 2018. – 228 с.
2. Биофармация. Учебник для фармацевтических вузов и факультетов. 2-е изд. / Гладышев В. В. [и др.]; под ред. В. В. Гладышева. - Днепро: ЧМП «Экономика», 2018. – 250 с.
3. Гильдеева, Г. Н. Полиморфизм: влияние на качество лекарственных средств и актуальные методы анализа / Г. Н. Гильдеева // Качественная клиническая практика – 2017. - № 1. – С. 56-60.
4. Козлова, М. А. Описание метода ВЭЖХ, используемого при анализе лекарственных средств / М. А. Козлова, К. Ф. Янкив // «Фундаментальные и прикладные исследования в области химии и экологии - 2021»: материалы междунар. науч.-практ. конф. студентов, аспирантов, молодых ученых– Курск, 2021. – С. 89-92.
5. Конорев, М. Р. Курс лекций по фармакологии в 2-х томах: том I; Пособие / М. Р. Конорев, И. И. Крапивко, Д. А. Рождественский. – Витебск: ВГМУ, 2019. – 180 с.
6. Машковский, М. Д. Лекарственные средства 16-е издание / М. Д. Машковский. – М.: Новая волна, 2020. – 1216 с.
7. Шумянцева, В. В. Методы анализа лекарственных препаратов / В. В. Шумянцева, Т. В. Булко, П. И. Королева // BIOMEDICAL CHEMISTRY: RESEARCH AND METHODS – 2019. – Т. 2, № 4. – С. e00110.
8. Phillips, R. Statistical methods for the analysis of adverse event data in randomised controlled trials: a scoping review and taxonomy / R. Phillips, O. Sauzet, V. Cornelius // BMC Medical Research Methodology. – 2020. – Vol.20. – P.1 –13.

Дополнительная

9. Руководство к лабораторным занятиям по фармацевтической химии / Арзамасцев А. П. [и др.]; под ред. А.П. Арзамасцева. - М.: Медицина, 2001. – 348 с.
10. Беликов, В. Г. Фармацевтическая химия. 4-е изд. / В.Г. Беликов. - М.: МЕДпресс-информ, 2007. – 624 с.
11. Георгиевский, В.П. Хроматографические методы в создании и контроле лекарственных средств в Украине / В. П. Георгиевский // Поверхность. - 2014. - Вып. 6 (21). - С. 326–421.
12. Государственная фармакопея Республики Беларусь: приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 25.04.2012 года № 453: в 2 т. // РУП "Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении" [под общ. ред. А. А. Шерякова] - 2012. - 1217 с.

13. Государственная фармакопея СССР, XI издание, Выпуск 1. Общие методы анализа: приказ Министерства здравоохранения СССР от 25.12.84 г. № 1455 // МЗ СССР. - М.: Медицина, 1987. - 263 с.
14. Государственная фармакопея СССР: Выпуск 2. Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье. / МЗ СССР. - 11-е изд., доп. - М.: Медицина, 1989. - 385 с.
15. Данилевская, Н. В. Основы фармацевтической химии (фармакопейные методы анализа лекарственных веществ): учебное пособие. / Н. В. Данилевская, А. А. Дельцов – М.: издательский дом «Научная библиотека», 2014. - 168 с.
16. Илларионова, Е. А. Фармакопейный анализ неорганических лекарственных средств / Е. А. Илларионова, И. П. Сыроватский - Иркутск: ИГМУ, 2016. – 132 с.
17. Кулешова, М. И. Пособие по качественному анализу лекарственных веществ. / М. И. Кулешова, Л. Н. Гусева, О. К. Сивицкая - М.: Медицина, 1980. - 270 с.
18. Курегян, А. Г. Сборник учебных фармакопейных статей для практических занятий по фармацевтической химии (3 курс, 6 семестр) / А. Г. Курегян, Т. Т. Лихота, О. М. Маркова – Пятигорск: ПМФИ, 2016. - 44 с.
19. Лобачев, А. Л. Пробоотбор и пробоподготовка в анализе объектов окружающей среды: учебное пособие / А. Л. Лобачев, И. В. Лобачева, Е. В. Ревинская - Самара: Изд. «Самарский университет», 2005. - 32 с.
20. Овчинников, Ю. А. Биоорганическая химия. / Ю. А. Овчинников. - М.: Просвещение. 1987. - 815 с.
21. Погодина, Л. И. Анализ многокомпонентных лекарственных форм. / Л. И. Погодина. - Мн.: Высшая школа, 1985. - 240 с.
22. Трофимова, Е. О. Бизнес-планирование фармацевтического производства: методическое пособие по курсу «Маркетинг и бизнес-планирование в фармацевтическом производстве» / Е. О. Трофимова – СПб: СПХФА, 2013. – 65 с.
23. Фармацевтический анализ лекарственных средств. / Шаповалова В. А. [и др.]; под ред. Шаповаловой В. А. - Харьков: ИМП «Рубикон», 1995. - 400 с.

4.2. Электронные ресурсы

1. База научных данных в области биомедицинских наук [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/Pubmed>. – Дата доступа: 12.03.2022.
2. Естественно-научный образовательный портал [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.en-edu.ru>. – Дата доступа: 12.03.2022.
3. Научные монографии, учебники и обзоры в свободном доступе [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://molbiol.ru>. – Дата доступа: 12.03.2022.