

Министерство науки и высшего образования РФ
Иркутский национальный исследовательский технический университет

Н.П. Тигунцева

**РАЗРАБОТКА И РЕГИСТРАЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ
СРЕДСТВ**

Лабораторный практикум

Издательство
Иркутского национального исследовательского
технического университета
2026

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ	4
Правила и техника безопасности при выполнении лабораторных работ.....	5
Лабораторная работа №1	7
Работа с нормативной документацией.....	7
Лабораторная работа №2	8
Изучение особенностей маркировки, информационных знаков, наносимых на упаковку товара и правил продажи лекарственных средств	8
Лабораторная работа №3	11
Разработка плана (шаблона) клинических испытаний для нового лекарства, включая исследования I, II и III фаз, а также подготовка пакета документов для подачи заявки на регистрацию нового лекарства	11
Лабораторная работа №4	15
Разработка стратегии фармакологического надзора за новым лекарственным средством после его регистрации, включая мониторинг побочных эффектов и оценку соотношения риска и пользы	15
Лабораторная работа №5	16
Анализ соответствия упаковки и этикеток лекарственных средств требованиям качества и безопасности	16
Лабораторная работа №6	19
Определение насыпной плотности, влажности, фракционного состава методом ситового анализа, скорости растворения таблетированных форм лекарственных препаратов	19
Лабораторная работа №7	23
Количественный титриметрический анализ лекарственных веществ с последующей статистической обработкой результатов	23
Лабораторная работа №8	26
Валидация аналитической методики.....	26
Лабораторная работа №9	30
Определение подлинности компонентов препарата «Пенталгин - ICN» методом ТСХ	30
Лабораторная работа №10	31
Определение концентрации сахарозы в растворе методом поляриметрии при анализе лекарственных форм	31
Лабораторная работа №11	33
Рефрактометрическое определение содержания лекарственных веществ в растворах разной концентрации	33
Лабораторная работа №12	35
Проведение контроля качества таблеток ацетилсалициловой кислоты различных отечественных производителей с помощью экспресс-анализов	35
Лабораторная работа №13	41

Патентование на этапах разработки лекарственных средств	41
---	-----------

.

ВВЕДЕНИЕ

Лабораторный практикум по дисциплине «Разработка и регистрация лекарственных средств» предназначен для формирования у обучающихся направления 19.04.01 «Биотехнология» комплексных компетенций в области создания, производства, нормативного регулирования и оборота лекарственных препаратов.

Актуальность дисциплины обусловлена высокой социальной значимостью фармацевтической отрасли и жёсткими требованиями к безопасности, эффективности и качеству лекарственных средств. Современный специалист должен владеть не только технологическими навыками, но и глубоко понимать нормативно-правовую базу, регулирующую все этапы жизненного цикла лекарственного средства – от разработки до розничной реализации.

Цель практикума – закрепить теоретические знания и сформировать практические навыки, необходимые для: работы с нормативно-правовой документацией в сфере обращения лекарственных средств; понимания этапов разработки и производства лекарственных препаратов; соблюдения требований к контролю качества и безопасности на всех стадиях оборота лекарственных средств; применения основ патентоведения и защиты интеллектуальной собственности в фармацевтической деятельности.

Практикум ориентирован на формирование практических навыков, необходимых для профессиональной деятельности в научно-исследовательских организациях, фармацевтических компаниях, органах регулирования и контроля качества лекарственных средств.

По итогам выполнения лабораторных работ обучающиеся смогут грамотно ориентироваться в нормативной базе, понимать взаимосвязь этапов разработки и регистрации лекарственных средств, а также применять полученные знания для решения профессиональных задач.

Правила и техника безопасности при выполнении лабораторных работ

1. Перед началом лабораторных работ студент обязан внимательно ознакомиться с инструкцией по технике безопасности, включая противопожарные меры.

2. При выполнении лабораторных заданий необходимо соблюдать правила работы с электрооборудованием, электроприборами, а также со спиртовками. Несоблюдение этих правил может стать причиной возгорания или отравления.

3. Каждый учащийся должен знать расположение и порядок применения средств пожаротушения, имеющихся в лаборатории.

4. Организация учебного процесса в химической лаборатории должна обеспечивать безопасные условия труда для всех студентов. Каждому обучающемуся предоставляется оборудованное рабочее место, укомплектованное необходимыми реактивами и приборами с учётом действующих норм безопасности.

5. При выполнении лабораторных работ студент должен одеть белый халат.

6. Обучающийся обязан поддерживать порядок на рабочем месте: не допускать скопления лабораторной посуды, приборов, склянок с реактивами и иных предметов, не задействованных в текущем эксперименте.

7. При обращении с химическими реактивами необходимо придерживаться следующих правил:

а) размещать ёмкости с реактивами исключительно в отведённых для этого местах;

б) при взятии склянки с реактивом располагать её так, чтобы этикетка находилась со стороны ладони (для защиты маркировки от повреждений и загрязнений);

в) сразу после использования плотно закрывать ёмкость пробкой и возвращать на предназначенное место.

8. В процессе работы в лаборатории все студенты обязаны поддерживать чистоту и порядок.

9. Работа с легковоспламеняющимися веществами (эфиром, спиртом, ацетоном и т.п.) требует особой осторожности. Такие операции выполняются исключительно под вытяжным шкафом при отключённых нагревательных приборах. Запрещено: хранить или использовать легковоспламеняющиеся вещества поблизости от зажжённых горелок; сливать подобные вещества или содержащие их растворы в канализацию.

10. Отработанные жидкости с легковоспламеняющимися компонентами следует собирать в специально предназначенные ёмкости.

11. При возгорании горючих жидкостей для ликвидации пламени следует использовать асбестовое покрывало, песок или огнетушитель. Песок выступает универсальным средством для тушения небольших оча-

гов возгорания различных веществ, в т.ч. жидкостей на открытых поверхностях и щелочных металлов. В качестве средства пожаротушения допускается применение воды; если её использование невозможно, действуют порошковые огнетушители. Для локализации огня в небольших ёмкостях допустимо применять асбестовые одеяла.

12. Работы с токсичными, ядовитыми, огне- и взрывоопасными веществами, а также с концентрированными кислотами и щелочами необходимо выполнять под вытяжным шкафом. Высота подъёма створок шкафа должна быть удобной для проведения манипуляций, но не превышать одной трети от общей высоты конструкции.

13. В случае проливания токсичной жидкости необходимо провести её нейтрализацию в соответствии с установленными правилами.

14. В процессе лабораторных работ возможно выделение в воздух токсичных газов и паров химических реактивов, способных вызвать острые или хронические отравления. Для обеспечения безопасных условий труда необходимо поддерживать работу вентиляционной системы в активном режиме.

15. В лаборатории строго запрещено принимать и хранить пищевые продукты и напитки.

16. По окончании лабораторной работы обучающийся обязан навести порядок на своём рабочем месте. Необходимо: отключить подачу воды и обесточить электроприборы; разместить реактивы, приборы и чистую посуду на отведённых местах; вымыть загрязнённую посуду в специально отведённой зоне.

Лабораторная работа №1

Работа с нормативной документацией

Цель – сформировать навык работы с нормативной документацией в сфере обращения лекарственных средств.

Материалы:

- Закон РФ «Об обращении лекарственных средств» № 61-ФЗ от 12.04.2010 г.;
- Отраслевой стандарт ОСТ 91500.05.001-00 «Стандарты качества лекарственных средств. Основные положения»;
- Национальный стандарт РФ 52249-04 «Правила производства и контроля лекарственных средств»;
- ГОСТ Р 52550-2006 «Производство лекарственных средств, организационно-технологическая документация», административный регламент Министерства здравоохранения РФ по государственной регистрации лекарственных препаратов (утверждён приказом Минздрава РФ от 21.09.2016 №725н).

Ход работы

1. Изучите представленные нормативные документы и решите ниже ситуацию п.4.

2. Используя ГОСТ Р 52249-2004 «Правила производства и контроля лекарственных средств», найдите и выпишите:

- Требования к классификации помещений по классам чистоты для производства стерильных лекарственных средств (укажите разделы/пункты стандарта).
- Основные требования к оборудованию, контактирующему с продукцией (материалы, конструкция, очистка).
- Кратко сформулируйте 2–3 рекомендации по приведению типового цеха в соответствие с этими требованиями.

3. Изучите закон РФ «Об обращении лекарственных средств» № 61-ФЗ от 12.04.2010 г. и ответьте на вопросы:

- Каков максимальный срок государственной регистрации лекарственного препарата согласно закону?
- Какие документы обязательно включаются в регистрационное досье? Перечислите 3–4 ключевых документа.
- В каких случаях возможна ускоренная процедура регистрации? Кратко опишите условия.

• Используя административный регламент №725н, выпишите основные этапы процедуры государственной регистрации лекарственного препарата в виде нумерованного списка (3–5 этапов). Для каждого этапа укажите: срок выполнения; ответственный орган; итоговый документ, выдаваемый по завершении этапа. Найдите и кратко опишите процедуру приостановления действия регистрационного удостоверения.

4. Представьте, что ваша компания планирует зарегистрировать новый лекарственный препарат. Используя все изученные документы, составьте краткий план действий (5–7 шагов) от разработки документации до получения регистрационного удостоверения. Для каждого шага укажите: какой нормативный документ регулирует этот этап; ключевой документ, который нужно подготовить или получить; срок выполнения (если указан в нормах). Результаты оформите в виде табл.1.

Таблица 1

План действий по регистрации лекарственного препарата

Шаг	Нормативный документ	Ключевой документ	Срок
1. Разработка фармацевтической субстанции и готовой лекарственной формы	ФЗ № 61-ФЗ (ст. 13, 17), ГОСТ Р 52249-2004	Протокол разработки состава и технологии производства	В соответствии с внутренним планом
и т.д.			

Контрольные вопросы

1. Что регулирует ФЗ № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств»?
2. Какие категории стандартов качества ЛС устанавливает ОСТ 91500.05.001-00?
3. Что означает GMP в контексте ГОСТ Р 52249-2004?
4. Какие обязательные элементы включает организационно-технологическая документация по ГОСТ Р 52550-2006?
5. Кто может подать заявление на госрегистрацию лекарственных препаратов по Приказу Минздрава № 725н?
6. Что такое стратегически значимые лекарственные средства (по ФЗ № 61-ФЗ)?

Лабораторная работа №2

Изучение особенностей маркировки, информационных знаков, наносимых на упаковку товара и правил продажи лекарственных средств

Цель – изучить маркировку лекарственных средств (в т.ч. «Честный ЗНАК») и правила их продажи, оценить соответствие информации на упаковке законодательным требованиям.

Материалы:

- коробка из-под лекарственного средства (реальная или подготовленный образец);
- доступ к системе «Честный ЗНАК» (онлайн-проверка кода);
- распечатки выдержек из ФЗ № 61-ФЗ (ст. 46 «Маркировка лекарственных средств») и ГОСТов, касающихся маркировки лекарственных средств;

- бланк для фиксации результатов (таблица и чек-лист).

Ход работы

1. Внимательно изучите упаковку лекарственного средства и заполните таблицу 2, указав все элементы маркировки. Сделайте вывод о полноте маркировки на основании ФЗ № 61-ФЗ и ГОСТов.

Таблица 2

Анализ маркировки лекарственного средства

Элемент маркировки	Наличие (да/нет)	Соответствие требованиям (соответствует/не соответствует)	Примечания
Торговое наименование			
Международное непатентованное наименование (МНН)			
Действующее вещество и его количество			
Форма выпуска			
Количество в упаковке			
Сведения о производителе			
Серия и номер			
Дата производства			
Срок годности			
Условия хранения			
Способ применения и дозы			
Противопоказания			
Регистрационный номер			
Штриховой код			
Код DataMatrix («Честный ЗНАК»)			

2. Найдите на упаковке код DataMatrix. С помощью смартфона или компьютера проверьте код через онлайн-сервис системы «Честный ЗНАК». Запишите результаты проверки:

- статус кода (активен/неактивен);
- соответствие данных на упаковке данным в системе (совпадают/не совпадают);
- наличие информации о производителе, серии, сроке годности в системе;

d. возможные предупреждения или ошибки системы.

3. На основании ФЗ № 61-ФЗ и Приказа Минздрава России № 403н ответьте на вопросы:

- требуется ли рецепт для продажи данного препарата? Укажите тип рецепта (обычный, льготный, специальный бланк).
- какие документы должен предоставить покупатель?
- каковы правила отпуска (единовременная норма, сроки обслуживания рецепта)?
- как оформляется отпуск препарата (регистрация рецепта, внесение данных в систему)?
- в каких случаях продажа данного препарата запрещена?

4. Заполните итоговый чек-лист анализа лекарственного препарата (табл.3).

Таблица 3

Итоговый чек-лист анализа лекарственного препарата

Критерий	Оценка (соответствует/не соответствует/частично соответствует)	Обоснование
Полнота маркировки		
Соответствие маркировки законодательству		
Корректность кода «Честный ЗНАК»		
Соблюдение правил продажи		

Контрольные вопросы

1. Какие три обязательных элемента маркировки лекарственного средства позволяют однозначно идентифицировать его производителя и партию (серия, дата производства, срок годности)? Укажите соответствующие нормы ФЗ № 61-ФЗ.

2. Что означает статус «активен» кода DataMatrix в системе «Честный ЗНАК» и какие практические выводы можно сделать на основании этого статуса при отпуске препарата?

3. Какие конкретные данные из маркировки препарата (на упаковке) должны строго совпадать с информацией в системе «Честный ЗНАК», чтобы подтвердить легальность происхождения лекарства? Перечислите 3–4 ключевых параметра.

4. Назовите два случая, когда продажа лекарственного препарата должна быть запрещена даже при наличии корректной маркировки и активного кода «Честный ЗНАК». Опирайтесь на требования ФЗ № 61-ФЗ и Приказа Минздрава № 403н.

5. Как итоговый чек-лист (табл. 3) помогает принять обоснованное решение о возможности реализации препарата? Кратко поясните роль каждого критерия («полнота маркировки», «соответствие маркировки законодательству», «корректность кода „Честный ЗНАК“», «соблюдение правил продажи») в этом процессе.

Лабораторная работа №3

Разработка плана (шаблона) клинических испытаний для нового лекарства, включая исследования I, II и III фаз, а также подготовка пакета документов для подачи заявки на регистрацию нового лекарства

Цель – освоить методику разработки шаблона (плана) клинических испытаний и формирования регистрационного досье для подачи заявки на регистрацию нового лекарственного препарата в соответствии с нормативными требованиями РФ и международными стандартами

Материалы:

- Закон РФ «Об обращении лекарственных средств» № 61-ФЗ от 12.04.2010 г.;
- Правила надлежащей клинической практики (GCP), утверждённые приказом Минздрава России от 01.04.2016 № 200н;
- Решения Совета Евразийской экономической комиссии (ЕЭК), касающиеся правил регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения;
- Международные руководства ICH (International Council for Harmonisation): ICH E8, ICH E9, ICH M4.

Ход работы

Задание 1. Анализ нормативной базы

1. Заранее изучите нормативные документы;
2. По каждому документу выпишите:
 - дату принятия и номер (для НПА);
 - сферу регулирования (что конкретно регулирует данный документ);
 - ключевые положения, касающиеся:
 - требований к дизайну клинических исследований (I, II, III фаз);
 - критериев отбора участников;
 - правил документирования и отчётности;
 - этических норм и защиты прав пациентов;
 - структуры и содержания регистрационного досье (CTD-модули).
3. Составьте сравнительную таблицу 4 по следующему образцу:

Таблица 4

Сравнение требований нормативных актов к клиническим испытаниям и регистрационному досье

Нормативный документ	Основные требования к клиническим испытаниям	Требования к регистрационному досье	Особые примечания (отличия от других нормативных правовых актов)
ФЗ № 61-ФЗ (ст. 13, 17), ГОСТ Р 52249-2004			
Приказ № 200н (GCP)			
ICH E8 (R1)			
ICH M4 (CTD)			

4. На основе анализа выделите и перечислите:

- 5–7 ключевых требований, которые являются общими для всех рассмотренных НПА (например, обязательное одобрение локального этического комитета, информированное согласие участников, следование принципам GCP);

- 2–3 различия в подходах к регулированию клинических испытаний и регистрации ЛС в РФ (на основе ФЗ № 61-ФЗ и приказа № 200н) и на международном уровне (на основе руководств ICH);

- 3–5 обязательных разделов регистрационного досье, которые должны быть представлены в заявке на регистрацию нового лекарства (согласно структуре CTD — Common Technical Document).

5. Сформулируйте краткий вывод (5-7 предложений):

- как нормативная база влияет на разработку плана клинических испытаний;

- какие основные сложности могут возникнуть при приведении протокола исследования в соответствие с требованиями разных регуляторов (РФ, ЕАЭС, ICH);

- почему соблюдение этих требований критически важно для успешного вывода препарата на рынок.

Задание 2. Разработка и заполнение шаблона протокола клинического испытания

Заполните предложенный ниже шаблон протокола клинического испытания для гипотетического препарата (например, нового антибиоти-

ка или НПВС) для одной из фаз (I, II или III), затем обсудите с группой различия в дизайне для других фаз.

Шаблон протокола клинического испытания

Название исследования: _____

Идентификационный номер протокола: _____

Спонсор: _____

Исследовательский центр(ы): _____

Фаза исследования: I / II / III (нужное подчеркнуть)

1. Обоснование и цели:

• Краткое обоснование разработки препарата:

• Цель(и) исследования:

– основная: _____

– вторичные: _____

2. Дизайн исследования:

• Тип: рандомизированное / нерандомизированное; слепое (двойное / простое) / открытое.

• Продолжительность: _____ недель/месяцев.

• Количество визитов: _____.

• Схема рандомизации: _____

3. Критерии включения / исключения:

• Включение:

○ возраст: – лет;

○ диагноз (для фаз II–III): _____

○ согласие на участие: да / нет (подчеркнуть).

• Исключение:

○ беременность / лактация;

○ тяжёлые сопутствующие заболевания: _____

○ приём препаратов, влияющих на метаболизм: _____

4. Лечение:

• Экспериментальный препарат: форма, доза, способ введения, кратность.

• Препарат сравнения (если есть): _____

• Сопутствующая терапия: разрешённая / запрещённая.

5. Конечные точки:

• Первичная: _____

- Вторичные: _____
6. Методы оценки:
- Клинические: АД, ЧСС, температура и т. д.
 - Лабораторные: биохимия, гематология, маркеры эффективности.
 - Инструментальные: ЭКГ, УЗИ и т. д.
7. Статистика:
- Размер выборки: _____ пациентов.
 - Метод рандомизации: _____
 - Статистические тесты: _____
8. Безопасность:
- Регистрация нежелательных явлений: да / нет.
 - Серьёзные нежелательные явления: порядок сообщения.
 - Комитет по мониторингу данных: да / нет.
9. Этические аспекты:
- Одобрение ЛЭК: да / нет, номер заключения: _____.
 - Информированное согласие: получено от всех участников.
10. Подписи:
- Главный исследователь: _____ (Ф.И.О., дата)
 - Спонсор: _____ (Ф.И.О., дата)

Задание 3. Формирование пакета документов для регистрации

1. Составьте оглавление регистрационного досье (по структуре CTD).
2. Для каждого модуля CTD укажите, какие данные должны быть представлены (например, в модуле 2 — резюме общего технического документа; в модуле 5 — отчёты по КИ).
3. Подготовьте черновик краткой характеристики препарата (SmPC / инструкция по применению) на основе заполненного протокола.

Контрольные вопросы

1. Назовите 2–3 ключевых нормативных правовых акта РФ для клинических испытаний и регистрации лекарств.
2. В чём главное различие целей фаз I и III клинических испытаний (1–2 предложения)?
3. Укажите 3 критерия включения в клиническое испытание.
4. Что такое CTD и сколько в нём модулей? Кратко.
5. Перечислите 3 элемента раздела «Безопасность» протокола клинического испытания.

Лабораторная работа №4

Разработка стратегии фармакологического надзора за новым лекарственным средством после его регистрации, включая мониторинг побочных эффектов и оценку соотношения риска и пользы

Цель – отработать навыки мониторинга безопасности для зарегистрированного лекарственного средства: сбора данных о побочных эффектах, анализа сигналов и оценки баланса «риск — польза».

Материалы:

- нормативные акты (ФЗ № 61-ФЗ, Решение Совета ЕЭК № 87, Приказ Минздрава РФ № 757н);
- образцы карт-извещений о нежелательных реакциях (РФ и ВОЗ);
- база данных гипотетических сообщений о НР (10–15 кейсов);
- шаблон плана управления рисками (RMP);
- чек-лист для оценки соотношения «риск — польза»;
- доступ к онлайн-ресурсам: сайт Росздравнадзора, база VigiBase ВОЗ (для демонстрации);
- раздаточные материалы: инструкции, бланки, кейсы.

Ход работы

1. Ознакомьтесь с кейсами (описаниями случаев НР «нежелательных реакций» на гипотетический препарат) и бланками карт-извещений о НР (РФ/ВОЗ), выданные преподавателем.

2. Заполните карту-извещение о НР по форме РФ или ВОЗ, указав:

- данные о пациенте (возраст, пол, без ФИО);
- название препарата, доза, способ введения, даты приёма;
- описание НР: симптомы, дата возникновения, тяжесть, исход;
- предпринятые меры (отмена препарата, лечение реакции);
- сопутствующие лекарства и заболевания;
- оценку причинно-следственной связи (например, по шкале Наранжо);
- сверить заполненные карты с эталоном, обсудить ошибки с преподавателем.

3. Проведите анализ информации о возможной причинно-следственной связи между приемом препарата и нежелательной реакцией, о которой ранее не было известно, в группах. Для этого разделитесь на 3-4 группы. Для каждой группы получите набор из 3-5 сообщений о НР для одного и того же препарата. Выполните анализ: выявите повторяющиеся или неожиданные НР (потенциальные сигналы); оцените силу сигнала (частота, тяжесть, наличие подтверждающих данных); сформулируйте гипотезу: может ли препарат вызывать эту реакцию? Кратко (2 минуты) представьте выводы группе и преподавателю.

4. Разработайте план управления рисками (RMP). На основе выявленных сигналов в п.3 дополните шаблон RMP:

- Перечень идентифицированных и потенциальных рисков: перечислите все НР, выявленные в ходе анализа сигналов (с указанием степени тяжести и частоты).

- Меры минимизации рисков: укажите конкретные действия для снижения рисков, например: корректировка инструкции по медицинскому применению (внесение предупреждений, ограничений); организация обучения врачей и фармацевтов; целевой мониторинг определённых групп пациентов (например, пожилых, пациентов с сопутствующими заболеваниями); информирование пациентов (памятки, брошюры).

- План сбора дополнительных данных: определите способы получения новой информации о безопасности и эффективности, например: проведение пострегистрационных клинических исследований; создание регистра пациентов, принимающих препарат; анализ спонтанных сообщений о НР; мониторинг научной литературы и баз данных (Росздравнадзор).

- Проведите краткий разбор решений (5 минут): выделите наиболее эффективные меры минимизации и реалистичные планы сбора данных, обсудите возможные недостатки предложенных подходов.

Контрольные вопросы

1. Какие ключевые данные обязательно должны быть указаны в карте-извещении о нежелательной реакции (по форме РФ/ВОЗ)?

2. По какой шкале оценивают причинно-следственную связь «препарат — нежелательная реакция» и какие уровни она включает?

3. Что такое «сигнал» в системе фармаконадзора и какие критерии используют для оценки его силы?

4. Что означает аббревиатура RMP и какой документ его регламентирует на уровне ЕАЭС?

5. Почему важно регистрировать даже редкие НР после регистрации препарата?

6. Назовите 2 критерия, по которым оценивают пользу препарата при анализе соотношения «риск — польза».

Лабораторная работа №5

Анализ соответствия упаковки и этикеток лекарственных средств требованиям качества и безопасности

Цель – сформировать практические навыки анализа требований к качеству и безопасности лекарственных средств, изучить основные виды упаковки, научиться оценивать соответствие образцов упаковки и этикеток нормативным документам.

Материалы:

- ГОСТ 17768-90 «Средства лекарственные. Упаковка, маркировка, транспортирование и хранение»;

- ГОСТ Р ИСО 15378-2017 «Первичные упаковочные материалы для лекарственных средств. Частные требования по применению ИСО 9001:2008 с учётом надлежащей производственной практики (GMP)»;
- ГОСТ 33756-2016 «Упаковка потребительская полимерная. Общие технические условия»;
- ГОСТ 33781-2016 «Упаковка потребительская из картона, бумаги и комбинированных материалов. Общие технические условия»;
- нормативные документы (выдержки из ФЗ № 61, ОСТ 42–510–98, Приказ Минздрава РФ № 751н (требования к маркировке ЛС).
- образцы упаковок ЛС (флаконы, блистеры, тубы, коробки и т.д.);
- образцы этикеток ЛС (или их фото/распечатки);
- таблицы для заполнения;
- ручки, маркеры, листы бумаги.

Ход работы

1. Возьмите у преподавателя 4–5 образцов упаковок лекарственных средств разных типов (например: стеклянный флакон с крышкой, полимерный блистер, алюминиевая туба, картонная коробка, комбинированный пакет) и проанализируйте его.

2. Для каждого образца определите:

- тип упаковки (первичная – непосредственно контактирует с ЛС: флаконы, ампулы, блистеры, тубы; вторичная – выполняет защитную и информационные функции: картонные коробки, пачки; транспортная – предназначена для перевозки и хранения: коробки, контейнеры, паллеты);
- материал изготовления (стекло, металлы, полимеры, картон, комбинированные материалы (алюминиевая фольга + полимер и т.д.);
- функции упаковки (защита от света, влаги, контроль вскрытия и т.д.);
- соответствие материала требованиям безопасности (нетоксичность, совместимость с лекарственным средством).

3. Заполните таблицу 5.

Таблица 5

Характеристика образцов упаковки

№ образца	Тип упаковки	Материал	Функции	Соответствие требованиям
1	Тетрапак (пакет для жидких продуктов)	Комбинированный материал (картон + полиэтилен + алюминиевая фольга)	Защита продукта от внешних воздействий (свет, влага, кислород). Удобство хранения и транспортировки. Возможность нанесения маркировки и информации	Соответствует ГОСТ 32736-2020 (упаковка потребительская из комбинированных материалов): обеспечивает необходимый барьер-

			для потребителей. Герметичность, предотвращающая утечку жидкости	ный эффект. Безопасен для контакта с пищевыми продуктами: имеет маркировку «Петля Мебиуса» (возможность утилизации)
2				

4. Возьмите у преподавателя 3–4 образца этикеток (или фото этикеток) разных лекарственных средств.

5. Проверьте наличие обязательных элементов согласно нормативным требованиям:

- наименование ЛС;
- дозировка и концентрация;
- количество в упаковке;
- срок годности;
- условия хранения;
- номер серии;
- производитель;
- способ применения;
- предупредительные надписи (если требуются).

6. Выявите возможные нарушения или отсутствие обязательных данных.

7. Оформите результаты в виде таблицы 6:

Таблица 6

Анализ этикеток лекарственных средств

№ этикетки	Наличие обязательных элементов	Нарушения/замечания	Функции	Вывод о соответствии
1	Наименование ЛС: «Аспирин». Дозировка: отсутствует. Количество: 10 таблеток. Срок годности: не указан. Условия хранения: отсутствуют. Номер	Отсутствует дозировка. Нет условий хранения. Неполные сведения о способе применения. Отсутствуют предупреждения о противопоказаниях	Информирует пациента о названии, дозировке, правилах приёма и условиях хранения. Обеспечивает безопасность применения	Частично соответствует. Требуется дублирование информации на русском языке и увеличение шрифта срока годности

	серии: 789Б. Производитель: ЗАО «Медика», Беларусь. Способ применения: «Внутрь» (без дозировки и частоты). Предупредительные надписи: отсутствуют			
2				

Контрольные вопросы

1. Какие основные типы упаковки лекарственных средств существуют, и чем они отличаются друг от друга?
2. Какие требования предъявляются к материалам, используемым для первичной упаковки лекарственных средств?
3. Какие обязательные элементы должны присутствовать на этикетке лекарственного препарата согласно действующим нормативным документам?
4. Что такое «упаковка с защитой от несанкционированного вскрытия» и «упаковка с защитой от вскрытия детьми»?
5. Какие требования предъявляются к транспортной упаковке лекарственных средств?
6. Как проводится оценка соответствия упаковки и этикеток нормативным документам?

Лабораторная работа №6

Определение насыпной плотности, влажности, фракционного состава методом ситового анализа, скорости растворения таблетированных форм лекарственных препаратов

Цель – освоить методики определения ключевых физико-химических и технологических характеристик таблетированных лекарственных форм и для оценки их соответствия требованиям нормативной документации и прогнозирования биодоступности действующего вещества.

Ход работы

Методика определения насыпной плотности основана на измерении массы образца известного объема.

Материалы:

- сухой градуированный цилиндр объёмом 250 мл (цена делений — до 2 мл), при малом объёме образца (50–100 мл) — цилиндр 100 мл с ценой деления не менее 1 мл;

- аналитические весы (точность взвешивания — 0,1 %);

- испытуемый образец сыпучего материал

В сухой градуированный цилиндр объёмом 250 мл (с ценой делений до 2 мл) осторожно вносят, не уплотняя, приблизительно 100 г испытуемого образца, взвешенного с точностью 0,1 %. При необходимости образец осторожно разравнивают, избегая уплотнения. По ближайшему делению цилиндра определяют наблюдаемый объём неуплотнённого образца (V_0). Насыпную плотность (ρ_{bulk}) рассчитывают по формуле 1:

$$\rho_{bulk} = V_0 m, \quad (1)$$

где m — масса образца (г), V_0 — наблюдаемый объём (мл).

Если плотность образца слишком низкая или высокая, выбирают такое количество вещества, чтобы наблюдаемый объём его неуплотнённого образца составлял от 150 мл до 250 мл.

В случае, если плотность испытуемого вещества слишком низкая или слишком высокая, и наблюдаемый объём неуплотнённого образца массой 100 г составляет более 250 мл или менее 150 мл, необходимо выбрать такое количество вещества, чтобы наблюдаемый объём его неуплотнённого образца составлял от 150 мл до 250 мл (не менее 60 % от общего объёма цилиндра); массу испытуемого образца указывают в результатах испытания.

Для образцов, имеющих наблюдаемый объём неуплотнённого испытуемого образца от 50 мл до 100 мл, для измерения можно использовать цилиндр объёмом 100 мл с ценой деления не менее 1 мл; объём цилиндра указывают в результатах испытаний.

Методика определения влажности основана на измерении потери в массе при высушивании за счёт удаления гигроскопической влаги.

Материалы:

- аналитическая проба образца (измельчённая до частиц ≤ 10 мм — при необходимости);

- аналитические весы (погрешность $\pm 0,01$ г);

- бюксы с крышками (не менее 2 шт., предварительно высушенные до постоянной массы и взвешенные);

- сушильный шкаф с терморегулятором (диапазон температур 100–135°C);

- эксикатор (для охлаждения образцов);

- шпатель (для отбора навесок)

Аналитическую пробу испытуемого образца при необходимости измельчают до размера частиц не более 10 мм. Перемешивают пробу и берут две навески по 3–5 г, взвешенные с погрешностью $\pm 0,01$ г. Каждую навеску помещают в предварительно высушенный до постоянной массы и взве-

шенный бюкс с крышкой и ставят в сушильный шкаф, нагретый до 100–105 °С для высушенного образца или до 130–135 °С для свежего сырья. Высушивание проводят в открытых бюксах вместе со снятыми крышками. При взвешивании бюксы должны быть закрыты. Первое взвешивание охлаждённых в эксикаторе образцов проводят через определённое время в зависимости от типа сырья. Высушивание проводят до постоянной массы. Постоянная масса считается достигнутой, если разница между двумя последовательными взвешиваниями после 30 мин дополнительного высушивания и 30 мин охлаждения в эксикаторе не превышает $\pm 0,01$ г. Влажность (W) вычисляют по формуле 2:

$$W = \frac{(m - m_1)}{m} 100, \quad (2)$$

где m — масса до высушивания (г), m_1 — масса после высушивания (г).

За окончательный результат принимают среднее арифметическое трёх параллельных определений, вычисленных до десятых долей процента.

Методика определения фракционного состава (ситовой анализ) основана на разделении сыпучего материала на фракции по размеру частиц путем просеивания через набор стандартных сит.

Материалы:

- набор сит с разными размерами отверстий (покрывающими весь диапазон размеров частиц в образце);
- крышка для набора сит;
- поддон (для сбора частиц мельче наименьшего размера отверстий в ситах);
- весы аналитические (точность взвешивания до 0,1 г);
- устройство для просеивания (механическое, воздушоструйное или звуковое — в зависимости от выбранного метода);
- шпатель

Собирают набор сит с размерами отверстий, покрывающими весь диапазон размеров частиц в образце. Перед анализом сита проверяют на искривления и трещины, чистят струёй воздуха или пара. Определяют массу каждого сита с точностью до 0,1 г. Точную навеску испытуемого вещества помещают на верхнее сито и закрывают крышкой. Проводят просеивание любым из методов (механическое, воздушоструйное, звуковое) в течение установленного времени. Осторожно (без потерь вещества) взвешивают каждое сито и определяют массу вещества на каждом из сит. Таким же способом определяют массу вещества на поддоне. Процедуру повторяют до тех пор, пока изменение массы порошка на любом из сит не будет составлять менее 5% (или менее 0,1 г) по сравнению с предыдущей массой вещества на этом сите. Фракционный состав выражают в виде массовой доли порошка, просеянного через сита, в процентах.

Ограничения метода:

- требуется достаточно большое количество порошка (обычно не менее 25 г);
- метод неприменим к несыпучим или забивающим отверстия сита материалам (маслянистым, липким, склонным к комкованию и др.);
- если образцы гигроскопичны или легко теряют влагу, при проведении анализа следует контролировать влажность и температуру окружающей среды;
- для электризующихся веществ к образцу следует добавлять антистатик (кремния диоксид коллоидный, алюминия оксид и др.) в количестве до 0,5% по массе.

Методика определения растворимости таблетированных лекарственных препаратов основана на измерении количества действующего вещества, которое высвобождается из таблетки в раствор за определённый промежуток времени в стандартных условиях. Этот показатель коррелирует с биодоступностью препарата — чем быстрее и полнее вещество переходит в раствор, тем эффективнее оно может всасываться в организме.

Материалы:

- тестер растворения (аппарат «Лопастная мешалка» USP 2 или «Вращающаяся корзинка» USP 1);
- термостат (для поддержания температуры среды);
- аналитические весы;
- среда растворения (вода очищенная, буферный раствор, 0,1 М HCl — в зависимости от задания);
- фильтровальная установка с мембраной 0,45 мкм;
- спектрофотометр или ВЭЖХ для анализа концентрации вещества;
- таблетки исследуемого препарата (6 образцов);
- мерные колбы, пипетки, пробирки.

В сосуд аппарата для растворения (USP 1 «Вращающаяся корзинка» или USP 2 «Лопастная мешалка») заливают 900 мл среды растворения — воды очищенной, 0,1 М раствора хлористоводородной кислоты, буферного раствора с pH 6,8–7,8 либо другого раствора, указанного в фармакопейной статье (допускается добавление ферментов или поверхностно-активных веществ при необходимости), дегазируют среду и доводят её температуру до $37 \pm 0,5$ °C. Затем помещают одну таблетку (или другую твёрдую дозированную форму) в аппарат — в корзинку либо непосредственно в среду (при необходимости фиксируют грузилом, чтобы предотвратить всплытие), запускают перемешивание со скоростью 100 об/мин для корзинки или 50 об/мин для лопастной мешалки и фиксируют начало опыта ($t = 0$). Через 10, 20, 30 и 45 минут (либо в иные временные интервалы, указанные в нормативной документации) отбирают

аликвоты раствора объёмом 5–10 мл из зоны, удалённой от стенок сосуда и поверхности жидкости, сразу восполняют объём среды аналогичным растворителем той же температуры, а отобранную пробу быстро фильтруют через инертный фильтр с порами 0,45 мкм, не абсорбирующий действующее вещество. Концентрацию действующего вещества в фильтрате определяют методом спектрофотометрии или ВЭЖХ с использованием заранее построенного калибровочного графика, после чего рассчитывают процент высвободившегося вещества для каждого временного интервала, строят график «процент растворения — время», определяют время полурасстворения ($T_{1/2}$) и сравнивают результат с нормативом (например, $\geq 75\%$ за 45 мин для таблеток немедленного высвобождения).

Для таблеток с кишечнорастворимой оболочкой испытание проводят в две стадии: сначала в кислой среде, затем в щелочной.

Контрольные вопросы

1. Какой объём цилиндра используют для определения насыпной плотности, если наблюдаемый объём образца составляет 50–100 мл?
2. Какое условие должно быть выполнено, чтобы считать массу образца постоянной при определении влажности?
3. Какое минимальное количество порошка требуется для проведения ситового анализа и почему?
4. При какой температуре проводят высушивание для определения влажности высушенного сырья и свежего сырья?
5. Какой процент высвобождения действующего вещества за 45 минут считается нормой для таблеток немедленного высвобождения?
6. Какие два основных типа аппаратов используют в тесте «Растворение»?

Лабораторная работа №7

Количественный титриметрический анализ лекарственных веществ с последующей статистической обработкой результатов

Цель – освоить методики количественного титриметрического анализа различных лекарственных веществ с применением разных типов титрования и научиться проводить статистическую обработку полученных результатов.

Материалы:

- аналитические весы;
- мерные колбы (50 мл, 100 мл, 250 мл);
- пипетки;
- бюретка для титрования;
- колбы для титрования;
- склянка с притёртой пробкой;

- воронка;
- шпатель;
- стеклянная палочка;
- капельницы для индикаторов.

Ход работы

Методика количественного определения лекарственных веществ основана на титриметрическом анализе — точном измерении объёма стандартного раствора (титранта), реагирующего с определяемым веществом до достижения точки эквивалентности

1. Раствор кальция хлорида 10 %.

1.1. Комплексонометрическое определение. 10 мл препарата помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объем раствора водой до метки. 10 мл полученного раствора переносят в колбу для титрования, добавляют 15 мл воды, 5 мл аммиачного буферного раствора, 0,12 г индикаторной смеси или 7 капель раствора кислотного хром темно-синего и титруют раствором эдетата натрия (0,05 моль/л) до сине-фиолетового окрашивания.

1.2. Аргентометрическое определение. К 5 мл разведения прибавляют 1–2 капли калия хромата и титруют раствором серебра нитрата (0,1 моль/л) до появления красноватого осадка.

2. Раствор пероксида водорода 3 %

10 мл раствора пероксида водорода помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводят объем раствора водой до метки.

2.1. Перманганатометрическое определение. К 10 мл разведения прибавляют 5 мл кислоты серной разведенной и титруют раствором калия перманганата (0,1 моль/л) до слабо розового окрашивания.

2.2. Йодиметрическое определение. 10 мл разведения помещают в склянку с притертой пробкой, добавляют 5 мл 10 % раствора калия йодида, 5 мл кислоты серной разведенной и оставляют в темном месте на 10 мин. Титруют раствором натрия тиосульфата (0,1 моль/л) до обесцвечивания (индикатор – крахмал).

3. Магния оксид.

Около 0,5 г препарата (точная навеска) растворяют в 40 мл раствора кислоты хлороводородной (0,1 моль/л) в мерной колбе вместимостью 250 мл и доводят объем раствора водой до метки.

3.1. Комплексонометрическое определение. К 25 мл полученного разведения добавляют 20 мл воды, 10 мл аммиачного буферного раствора и титруют при энергичном перемешивании раствором эдетата натрия (0,05 моль/л) до синего окрашивания (индикатор – кислотный хром черный специальный).

3.2. Алкалиметрическое определение. К 20 мл разведения прибавляют 2–3 капли раствора метилового оранжевого и титруют раствором

натрия гидроксида (0,1 моль/л) до желтого окрашивания. Содержание магния оксида рассчитывают по формуле 3:

$$x\%_{\text{MgO}} = \frac{T_{\text{HCl/MgO}} \times (V_{\text{HCl}} K_{\text{HCl}} - V_{\text{NaOH}} K_{\text{NaOH}}) \times 100}{a} \quad (3)$$

4. Кислота аскорбиновая. Около 0,3 препарата (т.н.) растворяют в воде в мерной колбе вместимостью 50 мл, доводят объем водой до метки и перемешивают.

4.1. Иодатометрическое определение. К 10 мл разведения прибавляют 0,5 мл 1 % раствора калия иодида, 2 мл раствора крахмала и 1 мл 2 % раствора кислоты хлороводородной и титруют раствором калия йодата (0,1 моль/л) до появления стойкого слабо-синего окрашивания.

4.2. Алкалиметрическое определение. К 20 мл разведения прибавляют 5–7 капель раствора фенолфталеина и титруют раствором натрия гидроксида (0,1 моль/л) до розового окрашивания.

4.3. Иодометрическое определение. К 10 мл разведения прибавляют 1–2 мл крахмала и титруют раствором йода (0,1 моль/л) до слабого окрашивания.

5. Новокаин

5.1. Нитритометрическое определение. Около 0,1 г препарата (точная навеска) растворяют в 3 мл воды и 3 мл разведенной кислоты хлороводородной. Добавляют воды до общего объема 25 мл, 0,3 г калия бромид, 3 капли нейтрального красного и при постоянном перемешивании медленно титруют раствором натрия нитрита (0,1 моль/л) от малиновой окраски до голубой, либо используют индикатор – 4 капли раствора тропеолина 00 и 2 капли метиленовой сини, титруют от красно-фиолетовой окраски до голубой.

5.2. Аргентометрическое определение. Около 0,1 г препарата (точная навеска) растворяют в 10 мл воды, прибавляют 2–3 капли раствора бромфенолового синего и по каплям – кислоту уксусную, разведенную до перехода фиолетового окрашивания в зеленовато желтое; титруют раствором серебра нитрата (0,1 моль/л) до фиолетового окрашивания.

5.3. Алкалиметрическое определение. Около 0,3 г препарата (точная навеска) растворяют в 10 мл воды, прибавляют 5 мл нейтрализованной по фенолфталеину смеси спирта этилового с хлороформом (1:2), 3–5 капель раствора фенолфталеина и титруют при перемешивании раствором натрия гидроксида (0,1 моль/л) до слабо розового окрашивания водного слоя.

Оформление результатов количественного определения лекарственных веществ

1. По каждому методу количественного определения написать: уравнение, лежащее в основе метода; обоснование метода.

2. Провести статистическую обработку результатов анализа по обоим методам и данные представить в виде таблицы по предлагаемой форме (табл. 7).

Таблица 7

Результаты анализа									
Название метода	Навеска вещества, а	Объем титранта, V(мл)	Содержание, х %	Метрологические характеристики					
				$\bar{x}$	S^2	$S_{\bar{x}}$	$\Delta \bar{x}$	Δ	$\epsilon_{отн.}$
1 метод	a ₁ -	V ₁ -	X ₁ -						
	a ₂ -	V ₂ -	X ₂ -						
	a ₃ -	V ₃ -	X ₃ -						
	a ₄ -	V ₄ -	X ₄ -						
	a ₅ -	V ₅ -	X ₅ -						
	a ₆	V ₆	X ₆ -						
2 метод	a ₁ -	V ₁ -	X ₁ -						
	a ₂ -	V ₂ -	X ₂ -						
	a ₃ -	V ₃ -	X ₃ -						
	a ₄ -	V ₄ -	X ₄ -						
	a ₅ -	V ₅ -	X ₅ -						
	a ₆	V ₆	X ₆ -						

Контрольные вопросы

1. На чём основана методика количественного определения лекарственных веществ в работе?
2. Какой индикатор применяют при комплексонометрическом определении кальция хлорида?
3. До какого окрашивания титруют при перманганатометрическом определении пероксида водорода?
4. Для чего в нитритометрическом определении новокаина нужен калия бромид?
5. Какой индикатор используют при алкалиметрическом определении кислоты аскорбиновой?
6. Как фиксируют конечную точку титрования в йодиметрическом определении пероксида водорода?

Лабораторная работа №8

Валидация аналитической методики

Цель – валидация методики определения количественного содержания нитрофурала в лекарственной форме экстенпорального изготовления фотоэлектроколориметрическим методом

Материалы:

- лекарственный препарат состава
- Нитрофурала – 0,02
- Раствора натрия хлорида 0,9 % – 100 мл
- ФЭК с кюветами толщиной слоя 10 мм
- Водяная баня

- Мерные колбы вместимостью 100 мл
- Пипетки или дозаторы
- Аналитические весы

Ход работы

Методика количественного определения нитрофурала основана на фотоэлектроколориметрическом методе: измеряют оптическую плотность окрашенного продукта реакции нитрофурала с раствором натрия гидроксида.

В сухую пробирку точно отмеривают 0,5 мл лекарственной формы, 8 мл воды очищенной, перемешивают и добавляют 1,5 мл 0,1 моль/л раствора натрия гидроксида. Содержимое пробирки вновь перемешивают и через 20 мин. измеряют оптическую плотность полученного раствора при длине волны 450 ± 10 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм. Раствор сравнения – вода. Параллельно в тех же условиях проводят измерение оптической плотности раствора, приготовленного из 0,5 мл стандартного раствора нитрофурала по указанной выше методике.

Приготовление исходного стандартного раствора фурациллина.

Навеску нитрофурала 0,0200 г растворяют в 70–80 мл воды в мерной колбе вместимостью 100 мл при нагревании на водяной бане 33 при 70–80°C. После охлаждения объем доводят до метки. В 1 мл стандартного раствора содержится 0,0002 г нитрофурала. Раствор устойчив в течение месяца при хранении в защищенном от света месте.

Рассчитывают содержание нитрофурала в лекарственной форме.

Определение валидационных параметров

Методика приготовления стандартных растворов. Используют исходный стандартный раствор (1 мл стандартного раствора со держит 0,0002 г нитрофурала). В сухие пробирки точно отмеривают 0,3, 0,4, 0,5, 0,7, 0,9 мл исходного стандартного раствора, 8,2, 8,1, 8,0, 7,8, 7,6 мл воды, очищенной соответственно, перемешивают и добавляют 1,5 мл раствора натрия гидроксида (0,1 моль/л). Содержимое пробирок вновь перемешивают и через 20 мин. измеряют оптическую плотность полученного раствора при длине волны 450 ± 10 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм. Раствор сравнения – вода. Вносят данные в табл. 8.

Таблица 8

Определение линейности

Номера стандартных растворов нитрофурала	1	2	3	4	5
Концентрация стандартного раствора, С, г/мл					
Оптическая плотность, А					

На основании полученных данных (табл. 8) строят градуировочный график зависимости $A = f(C)$ в программе Excel

(fx=КОРЕЛ(B1:B5;A1:A5)), выводят уравнение линейной зависимости и коэффициент корреляции (рис. 1). Делают заключение о линейности методики.

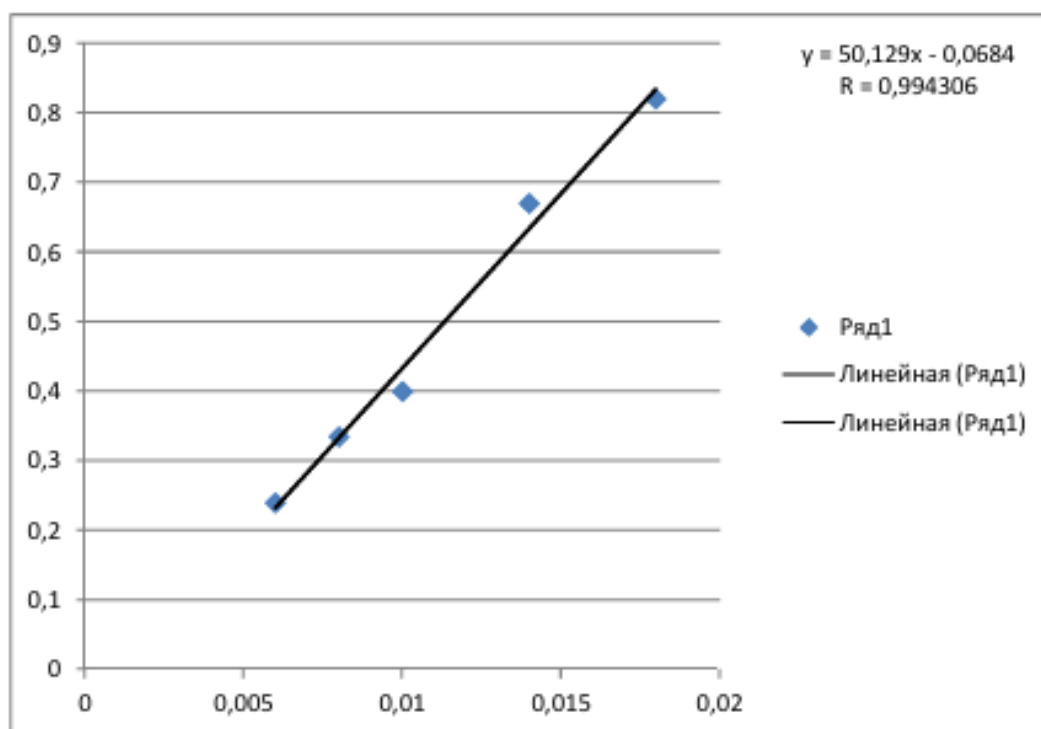


Рисунок 1 – Пример градуировочного графика

Правильность. Для определения правильности используют метод добавок. Определение проводят трижды на трёх уровнях концентраций (80 %, 100 %, 120 %). Для этого:

1. Готовят 3 модельных раствора, используя в качестве добавки раствор нитрофурала с концентрацией 0,0002 г/мл (табл. 9).

Таблица 9

Приготовление модельных растворов для определения правильности

Номер модельного раствора	Объем лекарственного препарата, мл	Объем раствора добавки нитрофурала, мл	Объем воды очищенной, мл	Объем 0,1 моль/л раствора натрия гидроксида, мл	Условное содержание нитрофурала, %
1	0,2/0,2/0,2	0,2/0,2/0,2	8	1,6	80
2	0,25/0,25/0,25	0,25/0,25/0,25	8	1,5	100
3	0,3/0,3/0,3	0,3/0,3/0,3	8	1,4	120

2. Определяют оптическую плотность полученных растворов;
3. Рассчитывают содержание нитрофурала и заполняют табл. 10.

Процент нахождения нитрофурала рассчитывают исходя из того, что теоретическое содержание нитрофурала в препарате принимают за 100 % (итого 9 значений результатов измерений).

Таблица 10

Результаты определения правильности методики

Условное содержание нитрофурала, %	Теор. содержание нитрофурала в препарате, г	Найдено нитрофурала, г	Ошибка абсолютная, г	Ошибка относительная, %	Процент нахождения нитрофурала, %
80	0,016 / 0,016 / 0,016	? / ? / ?	? / ? / ?	? / ? / ?	? / ? / ?
100	0,02 / 0,02 / 0,02	? / ? / ?	? / ? / ?	? / ? / ?	? / ? / ?
120	0,024 / 0,024 / 0,024	? / ? / ?	? / ? / ?	? / ? / ?	? / ? / ?

Для оценки правильности полученные результаты (процент нахождения нитрофурала, девять измерений) подвергают статистической обработке и заполняют табл.11.

Таблица 11

Метрологические характеристики методики количественного определения нитрофурала в лекарственной форме

f	$\bar{x}$, %	S	$S\bar{x}$	P	$t_{(p,f)}$	Δx	ε , %
8							

Примечание: f – число степеней свободы; $\bar{x}$ – значение среднего результата; S – стандартное отклонение; P – доверительная вероятность; $t_{(p,f)}$ – критерий Стьюдента (табличное значение); ε , % – относительная ошибка; Δx – доверительный интервал среднего значения; $S\bar{x}$ – стандартное отклонение среднего результата. 4. Делают заключение о правильности методики.

Контрольные вопросы

1. Что такое валидация? Назовите 2–3 вида валидации.
2. Какие нормативные документы регулируют процесс валидации?
3. Из каких основных разделов состоит план и отчёт по валидации?

4. Какие аналитические методики обязательно подлежат валидации? Приведите 2–3 примера.

5. Что характеризует специфичность методики и как её определяют?

6. Как устанавливают линейность, предел обнаружения и правильность методики? Кратко опишите подход для каждой характеристики

Лабораторная работа №9

Определение подлинности компонентов препарата «Пенталгин - ICN» методом ТСХ

Цель – подтвердить наличие в составе препарата «Пенталгин-ICN» заявленных действующих веществ (анальгина, парацетамола, кофеина, кодеина фосфата, фенобарбитала) методом тонкослойной хроматографии (ТСХ) путём сравнения хроматографических характеристик с эталонными образцами-свидетелями.

Материалы:

- лекарственный препарат состава на одну таблетку: анальгина – 0,3 г; парацетамола – 0,3 г; кофеина – 0,05 г; кодеина фосфата – 0,008 г; фенобарбитала – 0,01 г
- пластинки для ТСХ Kieselgel 60 F₂₅₄ «Merck» (5×15 см);
- хроматографическая камера
- коническая колба с притёртой пробкой (для экстракции);
- бумажный фильтр;
- капилляры или микрошприц (для нанесения проб и свидетелей на пластинку, объём 0,005 мл);
- УФ-лампа
- аналитические весы
- пипетки или дозаторы

Ход работы

Методика основана на разделении компонентов препарата методом тонкослойной хроматографии (ТСХ) и их идентификации путём сравнения значений R_f и интенсивности пятен на хроматограмме (полученной при визуализации в УФ-свете при 254 нм) с эталонными образцами-свидетелями.

Порошок растертых таблеток массой 0,2 г помещают в коническую колбу с притертой пробкой, прибавляют 0,1 мл спирта и 4 мл хлороформа и встряхивают 3 мин, фильтруют через бумажный фильтр. Полученный раствор (0,005 мл) наносят на линию старта пластинки Kieselgel 60 F₂₅₄ «Merck» размером 5×15 см. Рядом наносят 0,005 мл раствора свидетелей (~20 мкг парацетамола, ~15 мкг анальгина, ~12,5 мкг кофеина, ~2,5 мкг

фенобарбитала, ~2 мкг кодеина фосфата). Пластинку подсушивают на воздухе 10 мин и помещают в предварительно насыщенную камеру со смесью растворителей: ацетон — толуол — диэтиламин (19,5: 5: 0,5). Когда фронт подвижной фазы дойдет до линии финиша, ее вынимают из камеры, сушат на воздухе 10 мин и просматривают в УФ-свете при 254 нм. Пятна на хроматограмме вытяжки из препарата по интенсивности окраски и положению должны соответствовать пятнам на хроматограмме раствора свидетелей. Метод тонкослойной хроматографии используется также при анализе чистоты лекарственных средств.

Контрольные вопросы

1. Какова цель определения подлинности компонентов «Пенталгина-ICN» методом ТСХ?
2. Какой объём раствора наносят на линию старта пластинки и как его получают?
3. Какие вещества используют в качестве свидетелей при проведении ТСХ? Приведите 2–3 примера.
4. В каком соотношении берут компоненты для подвижной фазы (ацетон: толуол: диэтиламин)?
5. При какой длине волны просматривают хроматограмму и зачем?
6. По каким критериям делают вывод о подлинности компонентов препарата на основе полученной хроматограммы?

Лабораторная работа №10

Определение концентрации сахарозы в растворе методом поляриметрии при анализе лекарственных форм

Цель – освоить методику определения концентрации сахарозы в растворах, применяемых в составе лекарственных форм, с помощью поляриметра, научиться проводить измерения угла вращения плоскости поляризации и выполнять соответствующие расчёты для оценки содержания сахарозы.

Материалы:

- поляриметр;
- поляриметрические кюветы длиной $(200,00 \pm 0,02)$ мм с покровными стёклами из прозрачного оптического стекла (толщина 1–2 мм);
- аналитические весы;
- термометр;
- анализируемые растворы (многокомпонентные лекарственные формы);
- дистиллированная вода;
- мерные колбы 100 мл, пипетки, пробирки;

- термостат с диапазоном рабочих температур от 20 °С до 150 °С, поддерживающий температуру с отклонением $\pm 0,1^\circ\text{C}$;
- стаканы химические вместимостью 250 мл;
- фильтровальная бумага;
- таблицы для пересчёта данных

Ход работы

Поляриметрический метод определения концентрации сахарозы основан на способности сахарозы вращать плоскость поляризации проходящего через её раствор плоскополяризованного света.

Поляриметр подготавливают к работе согласно инструкции и проводят его калибровку с использованием дистиллированной воды при температуре $(20,0 \pm 0,1)^\circ\text{C}$: кювету с дистиллированной водой помещают в камеру прибора, выдерживают в термостате до стабилизации температуры и фиксируют нулевое показание прибора.

Затем готовят раствор анализируемой лекарственной формы: точную навеску препарата растворяют в дистиллированной воде, переносят полученный раствор в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объём раствора до метки дистиллированной водой и тщательно перемешивают содержимое колбы.

После этого поляриметрическую кювету длиной $200,00 \pm 0,02$ мм ополаскивают 2–3 раза анализируемым раствором, затем заполняют её этим же раствором, внимательно следя за тем, чтобы в нём не осталось пузырьков воздуха; закрывают кювету покровным стеклом и аккуратно протирают её поверхность безворсовой салфеткой.

Заполненную кювету помещают в камеру поляриметра и выдерживают 5–10 минут для стабилизации температуры раствора, после чего проводят 3–5 измерений угла вращения плоскости поляризации, последовательно фиксируя показания прибора в градусах для снижения влияния случайных погрешностей на результат.

На основе полученных данных рассчитывают среднее арифметическое значение угла вращения $\alpha_{\text{ср}}$.

Далее, используя формулу 4, рассчитывают угол вращения плоскости поляризации (в градусах):

$$\alpha = [\alpha]_{\lambda}^t \cdot l \cdot C, \quad (4)$$

где:

- C — концентрация сахарозы (г/мл);
- $\alpha_{\text{ср}}$ — средний угол вращения (градусы);
- $[\alpha]_{\lambda}^t$ — удельное вращение сахарозы при стандартных условиях;
- L — длина кюветы (дм).

Контрольные вопросы

1. На каком физическом явлении основан поляриметрический метод определения концентрации сахарозы?
2. Что означает понятие «оптическая активность вещества» и почему сахароза относится к оптически активным соединениям?
3. Как температура и длина волны света влияют на результаты поляриметрических измерений?
4. Какое условие температуры необходимо соблюдать при проведении поляриметрических измерений и почему?
5. Почему важно исключать пузырьки воздуха при заполнении поляриметрической кюветы и как это влияет на точность результатов?
6. Как по показаниям поляриметра в градусах определить массовую долю сахарозы в растворе?

Лабораторная работа №11

Рефрактометрическое определение содержания лекарственных веществ в растворах разной концентрации

Цель – освоить рефрактометрический метод определения содержания лекарственных веществ в растворах разной концентрации, научиться измерять показатель преломления с помощью рефрактометра и рассчитывать концентрацию веществ на основе полученных данных.

Материалы:

- рефрактометр;
- дистиллированная вода;
- растворы лекарственного вещества разной концентрации
- термометр
- мерные колбы;
- пипетки;
- безворсовые салфетки
- термостат

Ход работы

Перед началом измерений выдерживают анализируемые растворы и дистиллированную воду в течение 30 минут рядом с рефрактометром для уравнивания температуры (стандартные условия — 20 °С). Затем на призму рефрактометра наносят 2–3 капли дистиллированной воды, снимают показание и фиксируют показатель преломления n_0 , после чего тщательно протирают призму досуха.

Далее на призму наносят 2–3 капли первого испытуемого раствора известной концентрации, дожидаются стабилизации показаний (не более 1 минуты) и фиксируют значение показателя преломления n . Процедуру повторяют для растворов с другими известными концентрациями, чтобы

построить калибровочную кривую зависимости показателя преломления от концентрации.

После построения калибровочной зависимости аналогичным образом измеряют показатель преломления n для растворов неизвестной концентрации: наносят 2–3 капли на призму, снимают показания и записывают значения. Используя полученную ранее калибровочную кривую либо справочный фактор F (величину прироста показателя преломления при увеличении концентрации на 1 %), рассчитывают концентрацию лекарственного вещества C по формуле 5:

$$C = \frac{n - n_0}{F}, \quad (5)$$

где:

- C — концентрация вещества (%);
- n — показатель преломления раствора;
- n_0 — показатель преломления растворителя (для воды при 20°C $n_0=1,3330$);
- F — фактор раствора (прирост показателя преломления на 1 % концентрации).

При необходимости вносят температурную поправку к измеренному показателю преломления, используя справочные таблицы. Полученные результаты заносят в таблицу с указанием номера образца, измеренного показателя преломления, рассчитанной концентрации и относительной погрешности. В завершение сравнивают данные для растворов разной концентрации, анализируют зависимость показателя преломления от содержания лекарственного вещества и формулируют вывод о применимости рефрактометрического метода для количественного анализа.

Контрольные вопросы

1. Какова стандартная температура, при которой проводят рефрактометрические измерения, и зачем нужно выдерживать растворы рядом с рефрактометром перед анализом?
2. Для чего на первом этапе измерения наносят дистиллированную воду на призму рефрактометра и фиксируют показатель преломления n_0 ?
3. Что показывает фактор F в формуле расчёта концентрации, от чего он зависит и где берут его значения для конкретных веществ?
4. Как построить калибровочную кривую в рамках данной лабораторной работы и для чего она используется?
5. В каких случаях необходимо вносить температурную поправку к измеренному показателю преломления и как это сделать?
6. В чём заключаются основные преимущества рефрактометрического метода для количественного анализа лекарственных веществ по сравнению с другими методами (например, титриметрическим)?

Лабораторная работа №12

Проведение контроля качества таблеток ацетилсалициловой кислоты различных отечественных производителей с помощью экспресс-анализов

Цель – осуществить контроль качества таблеток ацетилсалициловой кислоты различных отечественных производителей в соответствии с рассмотренными требованиями действующей нормативной документации РФ и Фармакопейными статьями предприятий производителей.

Материалы:

- таблетки ацетилсалициловой кислоты 0,5 г различных отечественных производителей (согласно таблице 11);
- дистиллированная вода;
- раствор натрия гидроксида (NaOH) 8,5%;
- серная кислота (H₂SO₄) концентрированная и разведённая (9,8%);
- формалин;
- фенолфталеин (1% раствор);
- этиловый спирт 95%;
- фарфоровая ступка;
- конические колбы;
- бюретка;
- пипетки;
- фильтры;
- весы аналитические;
- термометр;
- часы или секундомер;
- белая ровная поверхность для оценки внешнего вида таблеток;
- нормативные документы (Государственная фармакопея РФ, ФСП, декларации о соответствии, указанные в таблице 11).

Ход работы

Объекты контроля качества: представлены в таблице 11.

Таблица 11.

Объекты контроля качества - таблетки ацетилсалициловой кислоты 0,5 г различных отечественных производителей

№ п/п	Испытуемые образцы	Производитель	Декларация о соответствии	Нормативные документы, регламентирующие контроль качества	
				Государственные стандарты качества	ФСП
1	Ацетил салициловая кислота МС таблетки 0,5	ЗАО «МЕДИ СОРБ»	№ РОСС RU.ФМ05.Д23225 от 25.07.2015 г.	ОФС.1.4.1.0015.15 Таблетки; ФС Ацетил салициловая кислота таб-	Р N002019/01-200809 изм. № 1

	г 10 шт			летки (проект), ФС.2.1.0006.15 Ацетил салицило- вая кислота, Ас- пирин	
2	Ацетил са- лициловая кислота таб- летки 0,5 г 10 шт.	ЗАО «ПФК Обновление»	№ РОСС RU.ФМ10. Д19403 от 07.02.2015 г.		ЛС-001533 210111
3	Ацетил са- лициловая кислота таб- летки 0,5 г 10 шт.	ОАО «Фарм стандарт Лексредства»	№ РОСС RU.ФМ05. Д70224 от 18.02.2015 г.		Р N003846/ 01-100609 изм. № 1,2

До извлечения таблеток проведите контроль качества на соответствие упаковки и маркировки лекарственных препаратов требованиям ФС (ФСП). Оценку внешнего вида таблеток произведите на чистой, ровной, белой поверхности (таблица 12)

Таблица 12

Требования к упаковке, маркировке и описанию таблеток ацетилсалициловой кислоты 0,5 г различных отечественных производителей

№ п/п	Испытуемые образцы	Производитель	Упаковка	Маркировка	Описание
1	Ацетил салициловая кислота МС таблетки 0,5 г 10 шт.	ЗАО «МЕДИ СОРБ»	По 10 таблеток в ячейковой контурной упаковке. По 2 упаковки в пачке картонной с инструкцией по применению	Должна быть нанесена четкими, разборчивыми, легко заметными и несмываемыми буквами. Маркировка вторичной упаковки должна включать торговое наименование, МНН, название производителя и его местонахождение (юридический адрес), название лекарственной формы и содержание активного вещества (перечень вспомогательных веществ указан в ин-	Таблетки белого цвета, плоско цилиндрической формы с фаской и риской без запаха. Таблетки белого цвета, плоско цилиндрической формы с фаской и риской без запаха
2	Ацетил салициловая кислота таблетки 0,5 г 10 шт	ЗАО «ПФК Обновление»	По 10 таблеток в безъячейковой контурной упаковке	ное наименование, МНН, название производителя и его местонахождение (юридический адрес), название лекарственной формы и содержание активного вещества (перечень вспомогательных веществ указан в ин-	
3	Ацетил салициловая кислота таблетки 0,5 г 10 шт.	ОАО «Фарм стандарт Лексредства»	По 10 таблеток в ячейковой контурной упаковке. По 2 упаковки в пачке картонной с инструкцией по применению	ное наименование, МНН, название производителя и его местонахождение (юридический адрес), название лекарственной формы и содержание активного вещества (перечень вспомогательных веществ указан в ин-	

				струкции по применению), условия и особенности хранения и отпуска, номер серии, срок годности, штрих-код и товарный знак. Маркировка первичной упаковки должна включать торговое наименование, МНН, название организации производителя, его товарный знак и юридический адрес, название лекарственной формы, номер серии, срок годности	
--	--	--	--	--	--

Для определения подлинности используйте химические методы экспресс-анализа (таблица 13).

Таблица 13

Определение подлинности таблеток ацетилсалициловой кислоты 0,5 г различных отечественных производителей

№ п/п	Испытуемые образцы	Производитель	Определение подлинности	Наблюдаемый эффект
1	Ацетил салициловая кислота МС таблетки 0,5 г 10 шт.	ЗАО «МЕДИ СОРБ»	1) 0,5 г порошка растертых таблеток кипятят в течение 3 минут с 5 мл раствора натрия гидроксида. Осаждают, фильтруют. Фильтрат подкисляют серной кислотой. Раствор сливают в другую пробирку и добавляют к нему 2 мл спирта и 2 мл концентрированной серной кислоты. К	1) После кипячения выделяется белый кристаллический осадок. Раствор приобретает запах уксусно-этилового эфира. С раствором хлорида окисного железа появляется фиолетовое окрашивание.
2	Ацетил салициловая кислота таблетки 0,5 г 10 шт	ЗАО «ПФК Обновление»		2) После добавления раствора
3	Ацетил салициловая кислота таблетки 0,5 г 10 шт.	ОАО «Фарм стандарт Лексредства»		

			осадку добавляют 1-2 капли раствора хлорида окисного железа (химизм см. выше).	серной кислоты ощущается запах кислоты уксусной. При добавлении формалина появляется розовое окрашивание.
			2) 0,2 г порошка растертых таблеток помещают в фарфоровую чашку, прибавляют 0,5 мл концентрированной серной кислоты, перемешивают. Затем прибавляют 1-2 капли формалина.	

Для определения количественного содержания действующего вещества используйте экспресс-метод титрования (таблица 14).

Таблица 14

Определение количественного содержания действующего вещества в таблетках ацетилсалициловой кислоты 0,5 г различных отечественных производителей

№ п/п	Испытуемые образцы	Производитель	Определение количественного содержания	Предварительные расчеты
1	Ацетил салициловая кислота МС таблетки 0,5 г 10 шт.	ЗАО «МЕДИ СОРБ»	0,05 г порошка растертых таблеток взбалтывают с 10 мл, нейтрализованного по фенолфталеину 95% спирта этилового. Жидкость охлаждают и титруют 0,1 н. раствором натрия гидроксида от бесцветного до розового окрашивания (индикатор – 1% раствор фенолфталеина)	Титр по определяемому веществу: Титр по определяемому веществу: $T_{NaOH/C_9H_8O_4} = \frac{C_N(NaOH) \times M_{экр}(C_9H_8O_4)}{1000},$ где Т – титр по определяемому веществу, г/мл; М _{экр} – молярная масса эквивалента определяемого вещества, г/моль. $M_{экр}(C_9H_8O_4) = \frac{M(C_9H_8O_4)}{Z},$ где М – молярная масса определяемого вещества, г/моль; Z – число эквивалентности. $M_{экр}(C_9H_8O_4) = \frac{180,16 \text{ г/моль}}{1}$ $M_{экр}(C_9H_8O_4) = 180,16 \text{ г/моль}$ $T_{NaOH/C_9H_8O_4} = \frac{0,1 \text{ н.} \times 180,16 \text{ г/моль}}{1000}$ $T_{NaOH/C_9H_8O_4} = 0,018016 \text{ г/мл}$
2	Ацетил салициловая кислота таблетки 0,5 г 10 шт	ЗАО «ПФК Обновление»		
3	Ацетил салициловая кислота таблетки 0,5 г 10 шт.	ОАО «Фарм стандарт Лексредства»		

Исходя из полученных результатов титрования, рассчитывают содержание действующего вещества в одной таблетке по формуле 6:

$$C_{\Gamma} = \frac{T_{NaOH/C_9H_8O_4} \times V \times K}{a} \times m_{\text{лф}}, \quad (6)$$

где C_{Γ} – содержание действующего вещества на вес одной таблетки, г; V – объем титранта, мл; K – поправочный коэффициент титранта; a – навеска анализируемой лекарственной формы, г; $m_{\text{лф}}$ – масса таблетки, г.

Рассчитайте теоретический расход титранта, при необходимости предложите разведение. По результатам титрования расчеты укажите в виде таблицы 15.

Согласно ОФС.1.4.1.0015.15 Таблетки, допустимые отклонения содержания ацетилсалициловой кислоты в таблетках 0,5 г составляют 0,475-0,525 г, в таблетках 0,1 г – 0,095-0,105 г.

Таблица 15

Расчет количественного содержания действующего вещества в таблетках ацетилсалициловой кислоты 0,5 г различных отечественных производителей (необходимо заполнить полученными в результате титрования данными)

№ п/п	Испытуемые образцы	Производитель	Средний объем титранта, израсходованный на титрование навески	Расчет содержания лекарственного вещества в таблетке
1	Ацетил салициловая кислота МС таблетки 0,5 г 10 шт.	ЗАО «МЕДИ СОРБ»		
2	Ацетил салициловая кислота таблетки 0,5 г 10 шт	ЗАО «ПФК Обновление»		
3	Ацетил салициловая кислота таблетки 0,5 г 10 шт.	ОАО «Фарм стандарт Лексредства»		

Сделайте заключение о качестве лекарственной формы: рассмотренные в ходе исследования таблетированные лекарственные формы кислоты ацетилсалициловой различных отечественных производителей удовлетворяют/не удовлетворяют требованиям контроля качества по показателям «Упаковка», «Маркировка», «Описание», «Определение подлинности»,

«Определение количественного содержания лекарственного вещества в таблетках».

Результаты исследования оформите в виде протокола.

ПРОТОКОЛ АНАЛИЗА

№ _____ от _____

Наименование лекарственного препарата		
МНН		
Форма выпуска		
НД		
Химическое название		
Химическая формула		
М.м.		
Упаковка:		
Требование:		Результат испытания:
Заключение:		Соответствует требованиям НД/ не соответствует требованиям НД
Маркировка:		
Требование:		Результат испытания:
Заключение:		Соответствует требованиям НД/ не соответствует требованиям НД
Описание:		
Требование:		Результат испытания:
Заключение:		Соответствует требованиям НД/ не соответствует требованиям НД
Определение подлинности:		
Компонент 1		
Химическое название		
Химическая формула		
М.м.		
Компонент 2		
Химическое название		
Химическая формула		
М.м.		
Определение подлинности:		
Компонет 1		
Реакция 1.		
Методика, уравнение химической реакции:		Результат испытания:
Реакция 2.		
Методика, уравнение химической реакции:		Результат испытания:
Компонент 2		
Реакция 1		
Методика, уравнение химической реакции:		Результат испытания:
Реакция 2		
Методика, уравнение химической реакции:		Результат испытания:

Заключение:	Соответствует требованиям НД/ не соответствует требованиям НД
Количественное определение:	
Компонент 1	
Методика, уравнения химических реакций:	Расчеты, результат испытания:
Компонент 2	
Методика, уравнения химических реакций:	Расчеты, результат испытания:
Условия и сроки хранения:	
Заключение: лекарственное средство удовлетворяет/ не удовлетворяет требованиям НД.	

Анализ провел: _____ Дата: _____

Начальник ОКК
(преподаватель): _____ Подпись: _____

Контрольные вопросы

1. Какие нормативные документы регламентируют контроль качества таблеток ацетилсалициловой кислоты в РФ?
2. Перечислите критерии оценки внешнего вида таблеток ацетилсалициловой кислоты. Какие дефекты не допускаются?
3. Какой метод титрования используется для количественного определения ацетилсалициловой кислоты в таблетках? Объясните принцип этого метода.
4. Почему важно контролировать содержание свободной салициловой кислоты в таблетках ацетилсалициловой кислоты? Какой предел её содержания допускается по фармакопейным требованиям?
5. Какой индикатор используют при титровании ацетилсалициловой кислоты и какое изменение окраски сигнализирует о завершении реакции?
6. Какое значение имеет контроль температуры и времени при проведении реакций подлинности ацетилсалициловой кислоты — влияют ли они на результат анализа? Кратко поясните ответ.

Лабораторная работа №13

Патентование на этапах разработки лекарственных средств

Цель — изучить особенности патентования на различных этапах разработки лекарственных средств, научиться определять оптимальный момент подачи заявки и составлять ключевые элементы патентной заявки для фармацевтического изобретения.

Материалы: для выполнения работы потребуются знания о критериях патентоспособности (новизна, изобретательский уровень, промышленная применимость), понимание этапов разработки лекарственных средств, а также навыки работы с патентными базами данных.

Ход работы

1. Необходимо разработать стратегию патентования нового лекарственного средства «КардиоПротектин» (кардиопротектор на основе синтетического пептида).

Исходные данные:

- стадия разработки: идентифицировано активное вещество, проведены первичные *in vitro* исследования;
- планируемые этапы: доклинические исследования (12 месяцев), клинические испытания фазы I (18 месяцев), фазы II (24 месяца), фазы III (30 месяцев), регистрация препарата (12 месяцев);
- конкуренты: на рынке есть два аналогичных препарата с другим механизмом действия;
- патентный ландшафт: обнаружен патент RU 2500000 (срок действия до 2035 г.) на пептид со сходным фармакологическим эффектом.

2. Разработайте формулу изобретения для «КардиоПротектина», включив: независимый пункт (структура пептида, его последовательность, фармакологическое действие); 2–3 зависимых пункта (варианты применения, дозировки, комбинации с другими веществами).

3 Проверьте формулу на соответствие критериям патентоспособности:

- новизна (с учётом патента RU 2500000);
- изобретательский уровень;
- промышленная применимость.

4. Составьте таблицу стратегии патентования по этапам:

Этап разработки	Срок (месяцы)	Объект патентования	Тип патента	Обоснование
Идентификация активного вещества	0	Химическая структура пептида	Патент на вещество	Защита основы изобретения
Доклинические исследования	12	...	...	...
Клинические испытания I фазы	18	...	...	...
Клинические испытания II фазы	24	...	...	...
Клинические испытания III фазы	30	...	...	...

Регистрация	42	...	...	...
-------------	----	-----	-----	-----

4. Укажите, какие дополнительные патенты можно получить на каждом этапе (способы получения, композиции, применения и т.д.).

5. Объясните, как эта стратегия продлевает эффективную защиту препарата после выхода на рынок.

Контрольные вопросы

1. Почему важно подавать патентную заявку до публикации результатов исследований?

2. Что такое «конвенционный приоритет» и как он применяется при патентовании лекарств?

3. Какие преимущества даёт получение патента на способ применения уже известного вещества?

4. Как продление срока действия патента компенсирует время, затраченное на регистрацию лекарственного средства?

5. Какие ключевые элементы обязательно должны быть включены в формулу изобретения при патентовании нового лекарственного вещества? Кратко перечислите 3–4 элемента и поясните, зачем каждый из них нужен (1–2 предложения на элемент).

6. Почему для фармацевтических компаний критически важно получить патент до публичного раскрытия информации о новом лекарственном средстве (например, до публикации результатов исследований или презентации на конференции)? Приведите 2 аргумента, опираясь на принципы патентного права (3–4 предложения).