

МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Ярославский государственный университет им. П.Г. Демидова

Кафедра органической и биологической химии

УТВЕРЖДАЮ

Декан факультета биологии и экологии



О.А.Маракаев

« 15 » 09 2020 г.

**Рабочая программа дисциплины
«Анализ и контроль качества на фармацевтическом и биотехнологическом
производстве»**

Направление подготовки
04.04.01 «Химия»

Магистерская программа
«Физико-органическая и фармацевтическая химия»

Форма обучения
очная


Программа рассмотрена на заседании
кафедры

от «2» сентября 2020 г., протокол № 1

Зав. кафедрой  _____ В.Ю. Орлов

Программа одобрена НМК
факультета биологии и экологии
протокол № 1 от «14» сентября 2020 г.

Председатель НМК

 _____ М. И. Ковалева

Ярославль, 2020

1. Цели освоения дисциплины

Цель освоения дисциплины «Анализ и контроль качества на фармацевтическом и биотехнологическом производстве» - изучение студентами 1 курса магистерской программы «Физико-органическая и фармацевтическая химия» всех аспектов, касающихся контроля качества продукции в фармацевтическом производстве: требований к организации, этапов, методов контроля качества и фармакопейного анализа, структуры и порядка работы отдела контроля качества на фармпроизводстве.

2. Место дисциплины в структуре ОП магистратуры

Дисциплина «Анализ и контроль качества на фармацевтическом и биотехнологическом производстве» является дисциплиной вариативной части блока Б1, и входит в число дисциплин, обязательных для изучения.

Теоретической основой курса являются знания, полученные при изучении дисциплин «Современные представления о структуре и действии лекарственных веществ», «Современные методы анализа органических соединений».

В рамках данного курса студенты-магистры получают представления:

- об основных требованиях к организации контроля качества при производстве фармацевтических препаратов, в соответствии с правилами GMP/GLP;
- об основных этапах, видах и теоретических основах методов контроля качества лекарственных средств;
- об организации и порядке работы отдела контроля качества (ОКК), видах документации ОКК, проведении валидации аналитических методик и квалификации аналитического оборудования.

В рамках освоения дисциплины проводится как теоретическое изучение указанных аспектов контроля качества лекарственных средств, так и их практическое освоение на лабораторных занятиях с использованием современного аналитического оборудования (тестеры истираемости, распадаемости, растворения, ситовый контроль, физико-химические методы анализа).

Результатом освоения дисциплины является приобретение необходимых профессиональных знаний и навыков, позволяющих выполнять задачи по организации и проведению контроля качества лекарственных средств на фармацевтическом предприятии. Для обеспечения контроля успеваемости студентов в процессе обучения предусмотрена защита лабораторных и проведение контрольных работ в виде тестирования по всем разделам. Итоговой формой контроля является экзамен.

Исходные требования, предъявляемые к студентам:

- владение необходимыми знаниями о структуре лекарственных веществ
- знание основных физико-химических методов анализа лекарственных веществ

3. Планируемые результаты обучения по дисциплине, соотнесенные с планируемыми результатами освоения ОП магистратуры

Процесс изучения дисциплины направлен на формирование следующих элементов компетенций в соответствии с ФГОС ВО, ОП ВО и приобретения следующих знаний, умений, навыков и (или) опыта деятельности:

Код компетенции	Формулировка компетенции	Перечень планируемых результатов обучения
Профессиональные компетенции		
М-ПК-1-н.	Способен планировать работу и выбирать адекватные методы решения научно-исследовательских задач в	М-ПК-1-н-1. Составляет общий план исследования и детальные планы отдельных стадий, М-ПК-1-н-2. Выбирает экспериментальные и расчетно-теоретические методы решения

	области контроля структуры и качества биологически активных соединений.	поставленной задачи исходя из имеющихся материальных и временных ресурсов
М-ПК-1-о.	Способен организовывать работу коллектива по решению задач НИР и НИОКР по контролю качества и производству фармацевтического и химического направления, готовить нормативную и отчетную документацию	М-ПК-1-о-1. Планирует и организует работу коллектива в рамках научных и научно-технических проектов М-ПК-1-о-2. Осуществляет оперативный контроль за выполнением работ и состоянием рабочих мест М-ПК-1-о-3. Анализирует результаты деятельности коллектива и вносит предложения по ее совершенствованию М-ПК-1-о-4. Разрабатывает, внедряет и осуществляет меры контроля за соблюдением подчиненными работниками производственной дисциплины, выполнением трудовых функций, регламентов, эксплуатационных инструкций М-ПК-1-о-5. Организует обучение подчиненных работников безопасным приемам и методам труда

4. Объем, форма реализации, структура и содержание дисциплины

Общая трудоемкость дисциплины составляет 4 зачетные единицы, 144 акад.ч.

Дисциплина реализуется с применением дистанционных образовательных технологий (ДОТ), предоставляемых образовательной площадкой МООК ЯрГУ им. П.Г. Демидова (DemidOnline).

Отдельные элементы курса преподаются в дистанционной форме в рамках онлайн курса «Основы контроля качества на фармацевтическом производстве»

№ п/п	Раздел Дисциплины	Семестр	Виды учебной работы, включая самостоятельную работу студентов и трудоемкость (в часах)						Формы текущего контроля успеваемости (по неделям семестра) Форма промежуточной аттестации (по семестрам)
			Контактная работа						
			Лекции	Практические	Лабораторные	консультации	Аттестационные испытания	Самостоятельная работа	
1	Требования к организации контроля при производстве фармацевтических препаратов (В дистанционной форме)	1	2		8			3	Реферат Защита лабораторных работ Тест по разделу
2	Этапы исследования качества лекарственных препаратов и основные критерии фармацевтического анализа	1	2		8			3	Реферат Защита лабораторных работ Тест по разделу

	различных лекарственных форм (В дистанционной форме)								
3	Теоретические основы и оборудование для фармакопейного контроля качества.	1	2		9	1		4	Реферат Защита лабораторных работ Тест по разделу
4	Требования к качеству и проведение анализа сырья (активные фармацевтические субстанции)	1	2		8			4	Реферат Защита лабораторных работ Тест по разделу
5	Контроль качества продукции и упаковочных материалов	1	2		8			4	Реферат Защита лабораторных работ Тест по разделу
6	Стабильность и хранение лекарственных средств	1	2		8	1		4	Реферат Защита лабораторных работ Тест по разделу
7	Ведение документации отдела контроля качества	1	2		8			4	Реферат Защита лабораторных работ Тест по разделу
8	Участие отдела контроля качества в технологическом процессе. Технологическая документация.	1	2		8			4	Реферат Защита лабораторных работ Тест по разделу
9	Квалификация, валидация и трансфер аналитических методов и оборудования (В дистанционной форме)	1	1		8			4	Реферат Защита лабораторных работ Тест по разделу
10	Взаимодействие с контрактными лабораториями. Аутсорсинг.	1	1		8			4	Реферат Защита лабораторных работ Тест по разделу
							0,3	4,7	Зачет
	Всего		18		81	2	0,3	42,7	

Содержание разделов дисциплины

1. Требования к организации контроля при производстве фармацевтических препаратов

1.1. Общие представления об организации контроля качества продукции в фармацевтической отрасли. Знакомство с существующими стандартами в области контроля

качества лекарственных препаратов. ГОСТ Р 52537-2006 «Производство лекарственных средств. Система обеспечения качества. Общие требования», стандарты GMP/GLP - Good Manufacturing Practice, Good Laboratory Practice - Надлежащая Производственная Практика и Надлежащая Лабораторная Практика.

1.2. Основные требования к организации контроля при производстве фармацевтических препаратов. Понятие о ФСК - фармацевтической системе качества. Элементы фармацевтической системы качества: материалы, средства, методы, помещения, персонал. Правила организации производства и контроля качества лекарственных препаратов

1.3. Основные этапы контроля качества: отбор проб, проведение испытаний и проверок на соответствие требованиям спецификаций, составление инструкций и других документов по организации работы, документальное оформление разрешений на выпуск продукции. Проведение обзоров качества продукции.

1.4. Задачи отдела контроля качества. Проведение лабораторных испытаний (отбор проб, контроль качества исходного сырья, промежуточных образцов, готовой продукции на соответствие требованиям спецификаций и других документов). Приемка или отклонение по показателям качества исходных и упаковочных материалов, этикеток и готовой продукции. Согласование документов (инструкций, методик, спецификаций), связанных с обеспечением качества. Выдача разрешений на выпуск продукции

2. Этапы исследования качества лекарственных препаратов и основные критерии фармацевтического анализа различных лекарственных форм

2.1. Общая характеристика этапов исследования качества лекарственных препаратов. Основные этапы: установление подлинности и доброкачественности лекарственных веществ, их чистоты, определение количественного содержания фармакологически активного вещества или ингредиентов в составе лекарственного препарата.

2.2. Основные критерии фармацевтического анализа: избирательность метода анализа, чувствительность, точность, время, затраченное на выполнение анализа, израсходованное количество анализируемого лекарственного вещества или лекарственной формы.

2.3. Фармакопейный анализ лекарственных средств. Испытание на подлинность — подтверждение идентичности анализируемого лекарственного вещества в соответствии с требованиями фармакопеи. Общие принципы определения подлинности и доброкачественности лекарственных средств. Использование физических, химических и физико-химических методов анализа для определения подлинности лекарственных средств

2.4. Испытания лекарственных средств на чистоту. Виды примесей в фармацевтических субстанциях и готовом лекарственном препарате. Примеси, оказывающие влияние на фармакологическое действие лекарственного препарата. Примеси, не влияющие на фармакологический эффект (указывающие на степень очистки вещества). Критерий доброкачественности лекарственного препарата -- наличие в допустимых пределах физиологически неактивных примесей и отсутствие токсичных примесей.

2.5. Классификация лекарственных форм. Виды ЛФ: твердые, жидкие, мягкие, газообразные ЛФ. Одно-, двух-, трех- и многокомпонентные ЛФ. Общие принципы оценки качества: Испытания на подлинность, качественный и количественный анализ.

2.6. Специфика контроля качества жидких и твердых лекарственных форм. Контроль качества жидких ЛФ: внешний вид (окраска, прозрачность), плотность, вязкость, рН, количественное определение действующих и вспомогательных веществ. Контроль качества твердых ЛФ: ситовый анализ, механические свойства.

3. Теоретические основы и оборудование для фармакопейного контроля качества.

3.1. Теоретические основы методов контроля качества готовой продукции и сырья. Принципы работы методов. Физические, химические и физико-химические методы анализа. Методы для проведения анализа, установления подлинности и доброкачественности лекарственных средств.

3.2. Виды контроля: входной контроль, контроль полупродукта, контроль продукта. Тест на пригодность аналитической системы (system suitability test).

3.3. Аналитическое оборудование для фармакопейного контроля качества. Отбор образцов, фасовка сырья, входной контроль и контроль полупродукта. Спецификации на исходные материалы.

3.4. Контроль продукта. Механические методы контроля твердых лекарственных форм. Истираемость, распадаемость, растворение.

3.5. Взвешивание, насыпная плотность, влажность, ситовой анализ. Средняя масса, однородность, размер.

3.6. Физико-химические методы контроля. Хроматографический анализ - жидкостная хроматография. Подготовка образцов и проведение анализа.

3.7. ИК-, УФ- спектроскопия. Исследование ИК-спектральных характеристик. Исследование электронных спектров и оптической плотности растворов. Спектрофотометрический анализ.

3.8. Химические методы анализа. Метод титриметрического контроля качества продукции.

4. Требования к качеству и проведение анализа сырья (активные фармацевтические субстанции)

4.1. Требования к качеству исходного сырья для производства лекарственных препаратов. Понятие об активных фармацевтических субстанциях (АФС, АРІ - Active Pharmaceutical Ingredient).

4.2. Документы, регламентирующие требования к АФИ. ГОСТ Р 52249-2009 GMP Правила производства и контроля качества лекарственных средств. Часть II Основные требования к активным фармацевтическим субстанциям (АФС), используемым в качестве исходных материалов.

4.3. Классификация. АФС. АФС, выделенные из источников животного и растительного происхождения. Растительные экстракты в качестве АФС. АФС, полученные с использованием биотехнологий (ферментация и выращивание культуры клеток)

4.4. Основные требования к активным фармацевтическим субстанциям, используемым в качестве исходного сырья. Проверка подлинности исходного сырья. Подтверждение качества материала поставщиком продукции (аналитический паспорт поставщика)

4.5. Лабораторный контроль качества сырья и активных фармацевтических субстанций. Отбор проб сырья на анализ. Хранение архивных образцов

5. Контроль качества продукции и упаковочных материалов

5.1. Контроль качества производства готовых лекарственных средств и упаковочных материалов. Общие требования к проведению контроля качества готовой продукции и упаковочных материалов. Входной контроль упаковочных и маркировочных материалов по физико-химическим показателям. Отбор проб готовой продукции на анализ.

5.2. Требования к проведению отбора проб: обученность персонала, репрезентативность пробы, прослеживаемость пробы, предотвращение перекрестной / микробиологической контаминации (загрязнения). Контроль физико-химических показателей готовой продукции. Наблюдение за стабильностью препаратов.

5.3. Мониторинг производственной среды - устранение рисков контаминации. Контроль чистых помещений, производственных зон, областей очистки и стерилизации Программа производственного контроля.

6. Стабильность и хранение лекарственных средств

6.1. Стабильность лекарственных средств. Стабильность (устойчивость) как фактор качества лекарственного вещества

6.2. Критерии стабильности лекарственных средств: сохранение внешнего вида, растворимости, подлинности, доброкачественности и количественного содержания активной субстанции в лекарственном веществе. Нестабильность - снижение количественного содержания АФС в лекарстве. Константа скорости разложения - продолжительность времени, в течение которого изменяется качество лекарственного вещества.

6.3. Влияние условий получения, хранения и транспортировки лекарственных средств на их стабильность. Факторы стабильности ЛС, зависящие от условий получения: степень чистоты исходных продуктов синтеза, растворителей, техническое состояние аппаратуры, процессы механической обработки (измельчение, прессование, ультразвуковая обработка, криолиз и т.д.).

6.4. Физические и химические процессы, происходящие при хранении и транспортировке лекарственных средств. Физические факторы, оказывающие наибольшее влияние на стабильность лекарств: температурный режим, свет и влажность.

6.5. Основные виды химических процессов, происходящих при хранении ЛС. Гидролиз, реакции окисления-восстановления, декарбокислирование, фотохимическая деструкция, изомеризация. Влияние химического состава упаковочного материала на стабильность ЛС.

6.6. Срок годности лекарственного средства - период времени, в течение которого данное лекарственное средство полностью сохраняет терапевтическую активность, безвредность и соответствует по качеству требованиям НД.

6.7. Способы повышения стабильности лекарственных средств. Методы физической, химической и антимикробной стабилизации.

7. Ведение документации отдела контроля качества

7.1. Документация отдела контроля качества. Структура и ведение документации. Ведение документации по контролю качества. Требования к порядку работы с документацией. Разработка, оформление, утверждение, принятие документов. Выдача, изъятие и внесение изменений в документы. Обязательная и дополнительная документация.

7.2. Виды документов отдела контроля качества: спецификации; процедуры отбора проб; методики и документы по проведенным испытаниям (в т.ч. аналитические операционные листы и/или лабораторные журналы); аналитические отчеты и/или сертификаты; результаты мониторинга производственной среды; протоколы валидации методик испытаний; процедуры и протоколы калибровки приборов и технического обслуживания оборудования.

7.3. Претензии по качеству лекарственных средств и их рассмотрение. Анализ и рассмотрение претензий по качеству ЛС и отклонений при выпуске продукции. Система корректирующих и предупреждающих действий (corrective and preventive actions — CAPA)

7.4. Компьютеризированные системы регистрации и хранения данных в лаборатории (LIMS и др.). Понятие LIMS - Laboratory Information Management System.

7.5. Категории LIMS. Системы 1-4 поколения. Функциональность LIMS. Основные задачи, решаемые системой.

7.6. Структура LIMS. Логика работы и компоненты системы. Базовые объекты. Жизненные циклы. Планирование задач(графики). Бизнес-правила. Архитектура LIMS.

7.7. Взаимодействие с пользователем. Интеграция LIMS с другими лабораторными системами

8. Участие отдела контроля качества в технологическом процессе. Технологическая документация

8.1. Участие отдела контроля качества в технологическом процессе при производстве лекарственных препаратов.

8.2. Планирование, организация и проведение постадийного контроля процесса производства (выполняется сотрудниками ОКК совместно с работниками цеховых лабораторий, цехов и/или отделов).

8.3. Регистрация всех проведенных анализов и полученных результатов во время изготовления серии лекарственного средства, в том числе результатов проведения постадийного контроля процесса производства.

8.4. Взаимосвязь технологической документации с документацией отдела контроля качества. Согласование технологической документации с отделом контроля качества. Требования к ведению технологической документации. Принципы ведения документации, заполнения протоколов. Виды технологической документации

9. Квалификация, валидация и трансфер аналитических методов и оборудования

9.1. Валидация аналитических методик для производителей лекарственных препаратов. Задача валидации аналитической методики – проверка пригодности методики для достижения поставленной цели.

9.2. Виды аналитических методик, подлежащих валидации. Тесты по идентификации. Тесты по количественному определению примесей. Лимитные тесты по контролю примесей. Количественные тесты активной части в образцах лекарственной субстанции (лекарственного препарата), или других селективных компонентов в лекарственном препарате.

9.3. Характеристики валидируемой методики. Правильность. Точность. Воспроизводимость. Внутрилабораторная точность. Специфичность. Детектируемый лимит. Количественный лимит. Линейность. Диапазон применения.

9.4. Квалификация аналитического оборудования. Порядок проведения квалификации / аттестации оборудования. Квалификация проекта (Design qualification). Квалификация установки/монтажа (Installation qualification). Квалификация функционирования (Operational qualification). Квалификация эксплуатации (Performance qualification). Функции и роль отдела контроля качества при проведении валидации / квалификации производственных процессов.

9.5. Трансфер аналитических методов. Общие положения. Распределение ответственности между передающей и принимающей лабораторией.

9.6. Подготовка к передаче (составление плана передачи, передача пакета документов, подстройка к условиям лаборатории назначения, составление календарного плана эксперимента, установление критериев приемлемости).

9.7. Проведение передачи (передача испытуемых образцов из одинаковой серии, проведение испытаний, отчет о передаче). Оценка результатов использования методики.

9.8. Ведение архива контрольных и архивных образцов. Контрольный образец - образец из серии материала для последующего анализа. Архивный образец - образец полностью упакованного продукта из серии готовой продукции. Размер контрольных и архивных образцов. Условия хранения. Длительность хранения.

10. Взаимодействие с контрактными лабораториями. Аутсорсинг

10.1. Взаимодействие с контрактными лабораториями. Аутсорсинг. Виды и формы аутсорсинга.

10.2. Преимущества использования аутсорсинга. Основные этапы перехода на аутсорсинговую деятельность.

10.3. Контрактное производство в фармотрасли. СМС - Contract Manufacturing Companies.. Оценка и выбор контрактной организации. Критерии выбора контрактной организации.

10.4. Требования надлежащей производственной практики (Good Manufacturing Practice – GMP). Валидация технологического процесса.

10.5. Разработка и заключение контракта на производство / аналитические работы. Аутсорсинговый контракт - система взаимосвязанных соглашений. Виды соглашений. Соглашения первого уровня. Соглашения второго уровня.

10.6. Ответственность контрактного производителя. Управление аутсорсингом после подписания контракта:

5. Образовательные технологии, используемые при осуществлении образовательного процесса по дисциплине

В процессе обучения используются следующие образовательные технологии:

Вводная лекция – предназначена для начального ознакомления студентов с изучаемой дисциплиной, целями и задачами курса. На этой лекции высказываются методические и организационные особенности работы в рамках изучения данной дисциплины, а также предлагается обзор рекомендуемой учебно-методической литературы.

Академическая лекция (лекция общего курса) – последовательное изложение учебного материала в соответствии с темой занятия. Как правило, проводится в виде доклада, сопровождаемого иллюстрированной презентацией, содержащей информативную часть, примеры и пояснения к изучаемому материалу.

Лабораторное занятие – занятие, посвященное освоению конкретных умений и навыков и закреплению полученных на лекции знаний. Проводится в аналитической лаборатории, оснащенной необходимым оборудованием (тестеры истираемости, распадаемости, растворения, ситовый контроль, тестер насыпной плотности и влажности, ИК-спектрофотометр, жидкостной хроматограф), а также в аудитории, оборудованной мультимедиа-проектором.

Консультации – групповые занятия, являющиеся одной из форм контроля самостоятельной работы студентов.

6. Перечень электронных ресурсов и информационных технологий, используемых при осуществлении образовательного процесса по дисциплине, включая перечень лицензионного программного обеспечения и информационных справочных систем (при необходимости)

В процессе осуществления образовательного процесса используются:

- программы Microsoft Office;
- программа Adobe Acrobat Reader;
- браузеры Mozilla Firefox, Google Chrome;
- автоматизированная библиотечная информационная система "БУКИ-NEXT";
- материалы онлайн курса «Основы контроля качества на фармацевтическом производстве», размещённого на образовательной онлайн площадке ЯрГУ им. П.Г. Демидова DemidOnline.

7. Перечень основной и дополнительной учебной литературы, ресурсов информационно-телекоммуникационной сети «Интернет», необходимых для освоения дисциплины

а) основная литература

1. Гармонов С. Ю., Шитова Н. С., Юсупова Л. М. Контроль качества и безопасность лекарственных препаратов: учебное пособие / Казань: КГТУ, 2008, 171 с.

http://biblioclub.ru/index.php?page=book_red&id=258872&sr=1

2. Фармакология: учебник и практикум для вузов / Е. В. Коноплёва; УМО высш.

образования. - М.: Юрайт, 2017. 446 с. <https://biblio-online.ru/book/1B30F021-32A4-4A7B-A34D-C75518A7F495/farmakologiya>

3. Государственная фармакопея Российской Федерации XIII издания <http://femb.ru/feml>

б) дополнительная литература

1. Аналитическая химия и физико-химические методы анализа: учебник для вузов: в 2 т / под ред. А. А. Ищенко; Гос. образовательное учреждение высш. проф. образования "Казанский гос. технолог. ун-т". - 2-е изд., испр.. - М.: Академия, 2012.

http://lib.uniyar.ac.ru/opac/bk_cat_card.php?rec_id=1451532&cat_cd=YARSU

2. Приказ Минпромторга № 916. «Об утверждении Правил организации производства и контроля качества лекарственных средств» (действующая редакция)

<http://качество.рф/documents/order>

в) ресурсы сети «Интернет»

- поисковые системы библиографической информации:

Научная электронная библиотека – <http://www.elibrary.ru>

Поиск библиографии – <http://www.sciencedirect.com/>

- научные и научно-практические журналы:

Фармацевтическая промышленность - <http://www.arfp.ru/site/39>

- Работа в медицине и фармацевтике - <http://www.pharm-med.ru>
- сайты крупных органов научной информации и библиотек России:
- Библиотека по естественным наукам РАН – <http://www.benran.ru>
- Библиотека Российской академии наук – <http://www.rasl.ru/>
- Уральское отделение РАН, центральная научная библиотека <http://cnb.uran.ru/>
- Государственная Публичная Научно-техническая библиотека России – <http://www.gpntb.ru>
- Российская государственная библиотека – <http://www.rsl.ru>
- Российская национальная библиотека – <http://www.nlr.ru>

8. Материально-техническая база, необходимая для осуществления образовательного процесса по дисциплине

Материально-техническая база, необходимая для осуществления образовательного процесса по дисциплине включает в свой состав специальные помещения:

- учебные аудитории для проведения занятий лекционного типа;
- учебные аудитории для проведения лабораторных работ;
- учебные аудитории для проведения групповых и индивидуальных консультаций,
- учебные аудитории для проведения текущего контроля и промежуточной аттестации;
- помещения для самостоятельной работы;
- помещения для хранения и профилактического обслуживания технических средств обучения.

Специальные помещения укомплектованы средствами обучения, служащими для представления учебной информации большой аудитории.

Для проведения занятий лекционного типа предлагаются наборы демонстрационного оборудования и учебно-наглядных пособий, хранящиеся на электронных носителях и обеспечивающие тематические иллюстрации, соответствующие рабочей программе дисциплины.

Помещения для самостоятельной работы обучающихся оснащены компьютерной техникой с возможностью подключения к сети «Интернет» и обеспечением доступа в электронную информационно-образовательную среду организации, а также материалам онлайн курса «Основы контроля качества на фармацевтическом производстве», размещённого на образовательной онлайн площадке ЯрГУ им. П.Г. Демидова (DemidOnline).

Число посадочных мест в лекционной аудитории больше либо равно списочному составу потока, а в аудитории для лабораторных – списочному составу группы обучающихся.

Автор:

Зав. кафедрой органической

и биологической химии, д.х.н., профессор



В.Ю. Орлов

**Приложение №1 к рабочей программе дисциплины
«Анализ и контроль качества на фармацевтическом и биотехнологическом
производстве»**

**Фонд оценочных средств для проведения
текущей и промежуточной аттестации студентов по дисциплине**

**1. Типовые контрольные задания или иные материалы,
необходимые для оценки знаний, умений, навыков и (или) опыта деятельности,
характеризующих этапы формирования компетенций**

**1.1 Контрольные задания и иные материалы,
используемые в процессе текущей аттестации**

Задания для самостоятельной работы

Подготовка реферата по одной из указанных тем:

1. Общие требования к организации контроля качества лекарственных средств. Стандарты GMP/GLP
2. Контроль качества лекарственных средств в фармацевтическом производстве. Принципы работы отдела контроля качества на предприятии
3. Фармакопейный анализ лекарственных средств. Проведение испытаний ЛС на подлинность и чистоту
4. Методы контроля качества лекарственных средств. Физические, химические и физико-химические методы анализа
5. Аналитическое оборудование для фармакопейного контроля качества готовой продукции и сырья
6. Активные фармацевтические субстанции (АФС). Классификация, виды, основные требования к использованию АФС в качестве исходного сырья
7. Проблема контаминации (загрязнения) в фармацевтическом производстве. Мониторинг производственной среды. Чистые помещения.
8. Стабильность лекарственных средств. Факторы, влияющие на стабильность ЛС
9. Ведение документации на фармацевтическом производстве. Производственная документация и документация отдела контроля качества. Основные виды документов.
10. Системы регистрации и хранения данных в лаборатории. LIMS - Laboratory Information Management System
11. Аутсорсинг и контрактное производство в фармотрасли
12. Понятие о валидации аналитических методик. Порядок проведения валидации и трансфера методик контроля качества в фармацевтическом производстве
13. Проведение внутренней оценки качества работы предприятия. Самоинспекция и аудит. Система предупреждающих и корректирующих действий
14. Претензии по качеству лекарственных средств и их рассмотрение. Рекламации и отзыв продукции.

1.2 Список вопросов и (или) заданий для проведения промежуточной аттестации

Примеры тестовых заданий для проведения промежуточной аттестации по темам разделов:

Тема 1.

1. Разделы требований стандарта GMP, не относящиеся к части «Основные требования организации производства и контроля качества лекарственных препаратов»:
 - 1) Фармацевтическая система качества

- 2) Персонал
 - 3) Управление рисками для качества
 - 4) Документация
 - 5) Международные гармонизированные требования к сертификации серии
 - 6) Контроль качества
 - 7) Выпуск по параметрам
2. Понятие «фармацевтическая система качества» - это
- 1) Всесторонне разработанная и правильно функционирующая система управления и контроля фармацевтической компании в отношении качества
 - 2) Документально оформленная система управления рисками для качества
 - 3) Система методик по лабораторному исследованию качества продукции, основанная на требованиях стандарта надлежащей лабораторной практики
3. В задачи отдела контроля качества не входит:
- 1) Проведение лабораторных испытаний (отбор проб, анализ подлинности и чистоты лекарственных веществ)
 - 2) Контроль качества исходного сырья, промежуточных образцов, готовой продукции
 - 3) Приемка или отклонение по показателям качества исходных и упаковочных материалов, этикеток и готовой продукции
 - 4) Согласование документов (инструкций, методик, спецификаций), связанных с обеспечением качества
 - 5) Выдача разрешений на выпуск продукции.
 - 6) Оформление необходимой документации при проведении технологических операций на всех стадиях производства лекарственных продуктов
4. основополагающим принципом надлежащей работы отдела контроля качества является:
- 1) Независимость отдела контроля качества от производственных и других подразделений
 - 2) Строгое соблюдение требований рабочей документации: инструкций, методик, процедур
 - 3) Применение широкого спектра методов контроля качества лекарственных средств, включающих в себя физические, химические и физико-химические методы анализа.
5. Оформление и выдача разрешений на выпуск продукции на фармацевтическом предприятии осуществляется:
- 1) Отделом контроля качества
 - 2) Отделом обеспечения качества
 - 3) Производственными подразделениями

Тема 3.

1. К механическим методам контроля качества твердых ЛФ не относится:
 - 1) Контроль истираемости
 - 2) Контроль распадаемости
 - 3) Контроль растворения
 - 4) Контроль оптической плотности раствора
2. Метод титриметрического контроля качества относится к:
 - 1) Физическим методам анализа
 - 2) Химическим методам анализа
 - 3) Физико-химическим методам анализа
3. Спектроскопические методы анализа лекарственных веществ включают в себя:
 - 1) ИК-спектроскопия
 - 2) УФ-спектроскопия
 - 3) Спектрофотометрический анализ
 - 4) Хроматографический анализ

- 5) Рентгеноструктурный анализ
4. С помощью метода жидкостной хроматографии нельзя исследовать:
- 1) Твердые лекарственные формы (в растворах)
 - 2) Жидкие лекарственные формы
 - 3) Мягкие лекарственные формы
 - 4) Газообразные лекарственные формы
5. Укажите соответствие:
- а) Контроль полупродукта
 - б) Входной контроль
 - в) Контроль продукта
- 1) Контроль качества сырья, материалов, полупродуктов, поступивших от поставщика.
- 2) Контроль качества материалов, получаемых на промежуточных стадиях производства
- 3) Контроль качества готовой продукции

Тема 7.

1. К регламентирующим видам документации относятся:
- 1) Спецификации
 - 2) Записи
 - 3) Сертификаты анализа
 - 4) Технологические инструкции
 - 5) Методики испытаний
2. К регистрирующим видам документации относятся:
- 1) Отчеты
 - 2) Записи
 - 4) Протоколы
 - 5) Спецификации
 - 6) Процедуры (стандартные операционные процедуры - СОПы)
3. Какие из видов документов не относятся к документации отдела контроля качества:
- 1) процедуры отбора проб
 - 2) методики и документы по проведенным испытаниям
 - 3) аналитические отчеты и сертификаты
 - 4) результаты мониторинга производственной среды
 - 5) протоколы валидации методик испытаний
 - 6) процедуры и протоколы калибровки приборов и технического обслуживания оборудования
 - 7) записи по приемки исходного сырья
 - 8) записи по упаковке партии готовой продукции
4. Система корректирующих и предупреждающих действий - это:
- 1) система действий, направленных на устранение причин возникновения потенциального несоответствия требованиям по качеству и безопасности, а также на устранение самих выявленных несоответствий при производстве лекарственных средств
 - 2) система действий, направленных на предупреждение возможных отклонений качества продукции при ее производстве
 - 3) система действий по отслеживанию качества продукции, выпущенной на реализацию в торговую сеть
5. В типичные задачи, решаемые с использованием лабораторных информационных систем (LIMS), входят:
- 1) регистрация образцов, поступающих на анализ
 - 2) формирование и использование реестра лекарственных средств
 - 3) создание и использование электронной базы нормативных документов (НД)

- 4) создание копий ключевых документов в бумажном варианте
- 5) регистрация результатов испытаний
- 6) регистрация заданий на проведение анализов и распределение образцов между аналитиками
- 7) контроль движения образцов
- 8) автоматическое формирование протокола испытаний

Тема 9.

1. Понятие «Валидация» - это

- 1) Процедура подтверждения соответствия, посредством которой независимая от изготовителя (продавца, исполнителя) и потребителя (покупателя) организация удостоверяет в письменной форме, что методика анализа соответствует установленным требованиям
- 2) Процесс лабораторного изучения степени пригодности аналитических методов
- 3) Определение степени близости независимых результатов индивидуальных испытаний, полученных в конкретных установленных условиях
- 4) Процесс изучения способности аналитического метода достоверно определять токсичное вещество в биоматериале

2. Валидации подвергаются аналитические методы, используемые для:

- 1) Идентификации сильнодействующих лекарственных веществ
- 2) Идентификации тяжелых металлов
- 3) Количественного определения любого ксенобиотика
- 4) Количественного содержания остаточных органических растворителей в лекарственных средствах

3. Оценку метода анализа при валидации проводят по следующим характеристикам:

- 1) Точность
- 2) Правильность
- 3) Прецизионность
- 4) Селективность
- 5) Линейность

4. Прецизионность включает в себя оценку:

- 1) Точности
- 2) Повторяемости
- 3) Сходимости
- 4) Предела обнаружения
- 5) Воспроизводимости

5. Специфичность метода анализа оценивают по:

- 1) Линейности
- 2) Пределу обнаружения
- 3) Пределу количественного определения
- 4) Воспроизводимости

6. Надежность аналитического метода определяется:

- 1) Степенью воспроизводимости
- 2) Правильностью
- 3) Степенью сходимости
- 4) Линейностью метода

Тема 10.

1. Какое из представленных ниже определений соответствует понятию «операционный аутсорсинг»:

- 1) передача внешним исполнителям отдельных функций, необходимых для ведения бизнеса

- 2) передача отдельных операций, связанных с разработкой, производством, хранением, транспортировкой и реализацией товара;
 - 3) получение ресурсов, необходимых для ведения бизнеса, от сторонних компаний
2. К критериям при выборе контрактного исполнителя относятся
- 1) доверие и репутация организации;
 - 2) надежность, гибкость, опыт;
 - 3) наличие необходимых навыков, квалификации;
 - 4) уровень сервиса, система коммуникации и возможные коммуникативные барьеры (язык, культура);
 - 5) навыки управления и внутренние политики.
3. Какие из перечисленных видов соглашений относятся к соглашениям первого уровня:
- 1) соглашение по производству (Production Agreement).
 - 2) соглашение по уровню обслуживания (Service Level Agreement).
 - 3) соглашение по упаковке (Packaging Agreement).
 - 4) соглашение по качеству (Quality Agreement).
 - 5) соглашение о поставках (Supply Agreement).
4. Какие из перечисленных видов соглашений относятся к соглашениям второго уровня:
- 1) соглашение по производству (Production Agreement).
 - 2) соглашение по уровню обслуживания (Service Level Agreement).
 - 3) соглашение по упаковке (Packaging Agreement).
 - 4) соглашение по качеству (Quality Agreement).
 - 5) соглашение о поставках (Supply Agreement).
5. В рамках контроля над выполнением аутсорсингового контракта осуществляется:
- 1) отслеживание уровня обслуживания;
 - 2) анализ деятельности исполнителя с целью предотвращения проблем;
 - 3) утверждение назначения или увольнения ведущих специалистов, участвующих в процессе обслуживания;
 - 4) утверждение необходимых изменений в мероприятиях, предусмотренных контрактом;
 - 5) оценка эффективности выполнения контрактных обязательств

Список вопросов к зачету:

1. Основные требования к организации контроля на фармпроизводстве. Документы и стандарты, регламентирующие правила контроля качества лекарственных препаратов.
2. Понятие о ФСК - фармацевтической системе качества. Элементы фармацевтической системы качества
3. Структура и задачи отдела контроля качества. Принцип независимости ОКК от производства.
4. Этапы исследования качества лекарственных препаратов. Основные критерии фармацевтического анализа
5. Фармакопейный анализ лекарственных средств. Общие принципы определения подлинности и доброкачественности лекарственных средств
6. Виды примесей в фармацевтических субстанциях и готовом лекарственном препарате
7. Классификация лекарственных форм. Специфика контроля качества жидких и твердых лекарственных форм
8. Физические методы анализа. Механические методы контроля твердых лекарственных форм. Истираемость, распадаемость, растворение.
9. Физико-химические методы анализа. ИК-, УФ- спектроскопия. Хроматографический анализ. Спектрофотометрический анализ.
10. Химические методы анализа. Метод титриметрического контроля качества продукции.

11. Виды контроля: входной контроль, контроль полупродукта, контроль продукта. Тест на пригодность аналитической системы (system suitability test).
12. Понятие об активных фармацевтических субстанциях (АФС). Классификация. АФС. АФС растительного и животного происхождения
13. Основные требования к АФС, используемым в качестве исходного сырья. Проверка подлинности исходного сырья
14. Особенности лабораторного контроля качества сырья и активных фармацевтических субстанций.
15. Входной контроль упаковочных и маркировочных материалов по физико-химическим показателям
16. Контроль качества готовой продукции. Отбор проб готовой продукции на анализ. Требования к проведению отбора проб
17. Понятие о контаминации. Виды контаминации. Мониторинг производственной среды. Программа производственного контроля
18. Стабильность лекарственных средств. Критерии стабильности лекарственных средств
19. Влияние условий получения, хранения и транспортировки лекарственных средств на их стабильность. Физические и химические факторы, влияющие на стабильность ЛС.
20. Способы повышения стабильности лекарственных средств. Методы физической, химической и антимикробной стабилизации.
21. Документация отдела контроля качества. Виды документов отдела контроля качества. Требования к порядку работы с документацией.
22. Претензии по качеству лекарственных средств и их рассмотрение. Система корректирующих и предупреждающих действий (САРА).
23. Компьютеризированные системы регистрации и хранения данных в лаборатории (LIMS).
24. Валидация аналитических методик. Виды аналитических методик, подлежащих валидации. Характеристики валидируемой методики.
25. Квалификация аналитического оборудования. Порядок проведения квалификации и аттестации оборудования
26. Трансфер аналитических методов. Общие положения. Порядок передачи аналитических методов.
27. Ведение архива контрольных и архивных образцов. Условия хранения. Длительность хранения.
28. Аутсорсинг. Виды и формы аутсорсинга. СМС - Contract Manufacturing Companies
29. Оценка и выбор контрактной организации. Критерии выбора контрактной организации.
30. Аутсорсинговый контракт. Соглашения первого и второго уровней.
31. Ответственность контрактного производителя. Управление аутсорсингом после подписания контракта
32. Участие отдела контроля качества в технологическом процессе. Планирование, организация и проведение постадийного контроля процесса производства
33. Согласование технологической документации с отделом контроля качества. Виды технологической документации