

**Часть В (максимальное кол-во баллов 50)**

|   |  |
|---|--|
| <p>Задача 1 (3 балла)<br/> <i>Какие факторы важно учитывать для обеспечения микробиологической чистоты в системе приготовления, хранения и распределения воды очищенной и воды для инъекции при дальнейшем использовании в асептическом производстве?</i></p>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Скорость потока в трубопроводах;</li> <li>• Поддержание заданного диапазона температуры;</li> <li>• Выбор на этапе проектирования компонентов системы, которые могут быть термически санитизированы и / или выдерживающие применение метода химической санитизации</li> </ul>   |
| <p>Задача 2 (6 баллов)<br/> <i>Согласно требованиям GMP регламентируется шероховатость полированных поверхностей для оборудования (в том числе для асептического производства) например, шероховатость полированных поверхностей должна быть менее 0,8 мкм (Ra&lt;0,8 μm) внутри реакторов для приготовления растворов. Объясните, на что может повлиять данный показатель.</i></p>                               | <p>Полировка внутренних поверхностей (деталей оборудования)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• помогает избежать шероховатостей и каверн внутри</li> <li>• Каверны зачастую являются тем местом, где может начинаться коррозия.</li> <li>• Также, такие места могут быть очагами роста микроорганизмов.</li> </ul>   |
| <p>Задача 3 (4 балла)<br/> <i>Вы менеджер по контролю качества фармацевтического завода. У вас на складе готовой продукции вышла из строя система управления климатическими параметрами? (поддержания температуры). В течении 4 х дней перепад температуры на складе составил от 10°C до 12°C. (Согласно ICH Q1 превышение температуры более чем на 2 °C и влажности свыше 5% требует внимания, а перепад</i></p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Включение образцов серии в текущую программу мониторинга стабильности;</li> <li>• Дополнительный отбор проб для испытаний;</li> <li>• Оценка рисков влияния на готовый продукт;</li> <li>• Оценка необходимости внесения постоянных изменений систему управления климатическими параметрами складского комплекса</li> </ul> |

|  |   |
|--|---|
| <p><i>температуры более чем на 15°C является критическим). В этот момент на складе хранились таблетки в блистерах и вторичной упаковки (не термолабильные). Каковы ваши действия?</i></p>  |   |
| <p>Задача 4 (6 баллов)<br/><i>Одна из значимых проблем при производстве мазей, гелей, кремов и паст - пенообразование. Перечислите способы устранения эффекта пенообразования</i></p>  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• мешалки со скребками, рассекателем потока;</li> <li>• гомогенизаторы;</li> <li>• вакуум, с высокими температурами и регулируемым усилием сдвига;</li> <li>• вакуум+ подача сухой порошкообразной фазы под «зеркало» жидкой фазы</li> </ul>   |
| <p>Задача 5 (3 балла)<br/><i>Что означает надпись/маркировка лекарственного средства (субстанции, готового продукта) «Хранить в сухом месте»? Укажите условия (% влажности) и перечислите причины (почему) данная упаковка нуждается в подобных условиях</i></p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Хранить в сухом месте означает, что при хранении необходимо обеспечить поддержание относительной влажности на уровне до 40-50 % (для РФ, например),</li> <li>• в зависимости от национальных фармакопейных требований</li> <li>• Причины: данное лекарственное средство относится к субстанциям, деградация которых критически зависит от избытка влажности или его упаковка не обеспечивает надежной защиты от влаги</li> </ul> |
| <p>Задача 6 (4 балла)<br/><i>Как вы объясните надпись на упаковке Аугментина (GSK) «Использовать в течении 30 дней после вскрытия». Почему один производитель</i></p>  | <p>Действующее вещество таблеток Аугментина (амоксциллин клавуланат) чрезвычайно чувствителен к влаге (гигроскопичен). При контакте с водой возможна реакция распада действующего вещества на метаболиты, которые могут оказать негативное влияние на стабильность и срок хранения. Поэтому таблетки следует защищать от влаги. ПВХ не обеспечивает достаточной защиты для гарантии срока годности. Алюминиевая фольга (мешок)</p>  |

|  |  |
|--|--|
| <p><b>указывает на упаковке, а другой нет</b></p>  | <p>обеспечивает значительно лучший барьер для влаги. Добавление влагопоглотителя в мешок гарантирует хранение продукта в сухой окружающей среде.<br/>                 Стабильность в процессе использования: 30-дневный срок хранения после вскрытия упаковки был валидирован в соответствии с Руководством по исследованиям стабильности в процессе использования медицинских лекарственных препаратов, СРМР/QWP/2934/99. Продукт, хранящийся в упаковках в форме пакетика с влагопоглотителем, подтверждает период использования 30 дней для данных серий.<br/>                 Система упаковки/укупорки: Выбранные типы упаковки обеспечивает высокую степень защиты от проникновения водяных паров и удобную форму выпуска, которая сохраняет целостность в течение срока годности продукта. Резюме – алюминиевый мешок с осушителем (влагопоглотителем) предназначен для поддержания низкой влажности с целью сохранения стабильности амоксициллин клавуланата+доп.защита от подделки.</p>   |
| <p><b>Задача 7 (7 баллов)</b></p> <p><i>Гэвискон является вязкой суспензией, предназначенной для приема внутрь. Он содержит следующие основные ингредиенты: натрия альгинат (500 мг), натрия гидрокарбонат (276 мг), кальция карбонат (160 мг), а также некоторые вспомогательные вещества (карбомер - 65 мг, метилпарагидроксибензоат - 40 мг, пропилпарагидроксибензоат - 6 мг, натрия сахаринат - 10 мг, масло мяты перечной - 1 мг, натрия гидроксид - 26.667 мг, вода очищенная - до 10 мл). Показание к применению: Симптоматическое лечение диспепсии, связанной с повышенной кислотностью желудочного сока и гастроэзофагеальным рефлюксом (изжога, кислая отрыжка, ощущение тяжести в желудке после приема пищи, в т.ч. при беременности).</i></p> <p><i>Каков механизм действия данного препарата? Напишите химические</i></p> | <p>1. После приема внутрь препарат быстро взаимодействует с кислым содержимым желудка. Происходят следующие реакции:<br/> <math>\text{NaHCO}_3 + \text{HCl} \rightarrow \text{NaCl} + \text{H}_2\text{O} + \text{CO}_2</math><br/> <math>\text{CaCO}_3 + 2\text{HCl} \rightarrow \text{CaCl}_2 + \text{H}_2\text{O} + \text{CO}_2</math><br/>                 Выделяющиеся при этом ионы <math>\text{Ca}^{2+}</math> взаимодействуют с макромолекулами альгината натрия, приводя к их физическому сшиванию. При этом образуется гель альгината, имеющий почти нейтральное значение pH. Выделяющиеся при этом пузырьки углекислого газа оказываются включенными в гель, что способствует его всплытию на поверхность желудочного сока и образует защитный экран, эффективно предотвращающий возникновение гастроэзофагеального рефлюкса.</p> <p>2. Карбомер – усилитель вязкости суспензии<br/>                 метилпарагидроксибензоат – консервант<br/>                 пропилпарагидроксибензоат – консервант<br/>                 натрия сахаринат – подсластитель<br/>                 масло мяты перечной – вкусовая добавка<br/>                 натрия гидроксид – для нейтрализации карбомера и придания ему более высокой вязкости</p> |

|  |  |
|--|--|
| <p><i>реакции, лежащие в основе действия гэвискона. Какова роль каждого из указанных вспомогательных веществ?</i></p>  |  |
| <p>Задача 8 (8 баллов) <span style="float: right;">Испорченная статья:</span></p> <p>.....Одной из важнейших задач фармацевтического производителя является обеспечение выпуска качественных лекарственных средств (ЛС), а когда речь идет о парентеральном введении, то критичным показателем качества будет (<b>стерильность</b>). Наш условный препарат НРАPI, кроме всего прочего, относится к биологическому соединению, нестабильному при воздействии высокой температуры. В случае невозможности стерилизации препарата в конечной упаковке, Европейская фармакопея и правила GMP позволяют уйти от стерилизации в конечной упаковке, но при этом следует выбрать (<b>асептическое</b>) производство и рассмотреть термическое воздействие некоторой степени (например, нефармакопейные методы стерилизации, нагревание водой, тиндализация или пастеризация). Эти вопросы необходимо решить на этапе фармацевтической разработки препарата с изучением стабильности готового продукта на протяжении срока годности. В асептике основными факторами, влияющими на достижение стерильности конечного продукта, являются: 1. <b>персонал</b>, 2. <b>компоненты ЛС</b>, 3. <b>оборудование</b>, 4. <b>методики производства и контроля</b>, а также <b>факторы окружающей среды</b>.</p> <p>Теоретически, чтобы исключить риски влияния нестерильности на потребителя, необходимо установить <b>надлежащий уровень контроля</b> над всеми факторами, которые могут оказать негативное влияние на достижение стерильности ЛС. Развитие асептической технологии производства, связано как правило, с фильтрацией жидких компонентов. Невозможность фильтрации приведет к тому, что понадобится применение асептического процесса из стерильных исходных компонентов. Риск нестерильности сопряжен с неопределенностью. Человеческая неопределенность связана с невозможностью точного предсказания поведения людей в процессе выполнения возложенной на них работы в асептической зоне. Техническая неопределенность связана с</p> <p>1. <b>надежностью оборудования</b>, 2. <b>уровнем автоматизации</b>, 3. <b>объемом производства</b>, 4. <b>темпами обновления и т.п.</b></p> <p>Водные системы наиболее восприимчивы к микробиологической контаминации, особенно в том случае, если оборудование находится в статичном режиме в периоды отсутствия движения жидкости в пристеночном пространстве. Важным вопросом является <b>предотвращение роста микроорганизмов в жидкой среде</b>, которые могут стать причиной увеличения числа бактериальных эндотоксинов в готовом растворе</p> <p>Выбор на этапе проектирования компонентов системы, в частности клапанов имеет большое значение. Важным различием между современными мембранными клапанами и радиальными клапанами 3-го поколения является рабочее давление. Давно стало стандартом, что мембранные клапаны надежно</p> |  |

|   |  |
|---|--|
| <p>работают при давлении <b>до 10 бар</b> (независимо от материала мембраны), причем, чем больше площадь мембраны, тем на меньшее давление рассчитаны клапаны. В случае использования радиальных клапанов рабочее давление в зависимости от диаметра диафрагмы составляет от 99 бар до 16 бар. Запирающее усилие механизма радиального клапана <b>диаметрально противоположно направлению давления</b>. Для мембранного клапана давление <b>перпендикулярно диафрагме, но под углом к запирающему усилию</b>, что не позволяет мембранным клапанам работать при давлении выше 10 бар.</p>   |  |
| <p><b>Задача 9 (4 балла)</b><br/> <i>В соответствии с приказом министерства здравоохранения РФ от 30 ноября 2015 г. N 866»"Об утверждении Концепции создания Федеральной государственной информационной системы мониторинга движения лекарственных препаратов от производителя до конечного потребителя с использованием маркировки» с 1 января 2020 года системы мониторинга движения лекарственных средств для медицинского применения от производителя до конечного потребителя с использованием средств идентификации. Сериализация — это присвоение индивидуального случайного номера, позволяющего обеспечить полный контроль передвижения лекарственных средств. Укажите основные преимущества сериализации в фармацевтической промышленности (не менее двух).</i></p> | <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Минимизировать вероятность попадания на рынок фальсифицированных лекарственных препаратов</li> <li>2) Исключение повторного сбыта лекарственных препаратов</li> <li>3) Получение потребителем дополнительной информации о лекарственном препарате</li> <li>4) Исключение из обращения фармацевтической продукции с истекшим сроком годности</li> </ol> |
| <p><b>Задача 10 (5 баллов)</b><br/> <i>Как определить репрезентативную активную фармацевтическую субстанцию (АФС) при проведении валидации очистки оборудования, при условии, что данное оборудование используется для</i></p>  | <p>Выбор основывается на растворимости, очищаемости, токсичности и силе действия. Токсичность и сила действия количественно выражены в расчётном значении допустимой суточной дозы (PDE).</p> <p>Для оценки каждого АФИ используется подход градации АФИ по критичности:</p>   |

|  |   |
|--|---|
| <p><i>производства<br/>препаратов с различными АФС.</i></p> <p><i>нескольких</i></p> | <p>Критичность АФИ = Растворимость • 5 + Очищаемость • 2 + Допустимая суточная доза • 3</p> |
|--|---|

### Часть С Описание кейса (авторская задача компании Штада)

|   |  |
|---|--|
| <p><b>Условия:</b><br/>Участникам предлагается спроектировать складской комплекс. Результатом работы должен стать план-схема и перечень рекомендаций по проектированию склада. Учитывается также скорость выполнения задания. Группа, первая справившаяся с заданием, получает дополнительный балл. Побеждает команда, предложившая наиболее рациональные решения, соответствующие основным требованиям.</p>  | <p><b>Исходные данные:</b><br/>Должен в себя включать хранение:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- исходного сырья;</li> <li>- упаковочных материалов;</li> <li>- промежуточной/нерасфасованной продукции;</li> <li>- готовой продукции;</li> <li>- препаратов, находящихся в карантине;</li> <li>- препаратов, разрешенных для выпуска;</li> <li>- отбракованных препаратов (до утилизации);</li> <li>- возвращенных/отозванных препаратов</li> </ul> |
| <p><b>Ответ - Основные требования к помещениям, которые д.б. отражены:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Должны быть чистыми и сухими, должна поддерживаться температура</li> <li>2. Если требуются спец.условия хранения (температура, влажность), то их следует обеспечивать, проверять и контролировать</li> <li>3. В местах приемки и отправки должна быть обеспечена защита материалов и продукции от воздействия погодных условий. Зоны приемки должны быть спроектированы и оборудованы так, чтобы тару с поступающей продукцией перед складированием при необходимости можно было очищать.</li> </ol> |  |

4. Карантинные зоны должны быть ярко промаркированы, доступ разрешен только уполномоченному на это персоналу
5. Отдельная зона для отбора проб исходного сырья. Если отбор проб осуществляется в зоне хранения, то должен предотвращать контаминацию или перекрестную контаминацию
6. Для хранения отбракованных, отозванных или возвращенных материалов
7. Сильнодействующие материалы и сильнодействующую продукцию следует хранить в безопасных и защищенных зонах