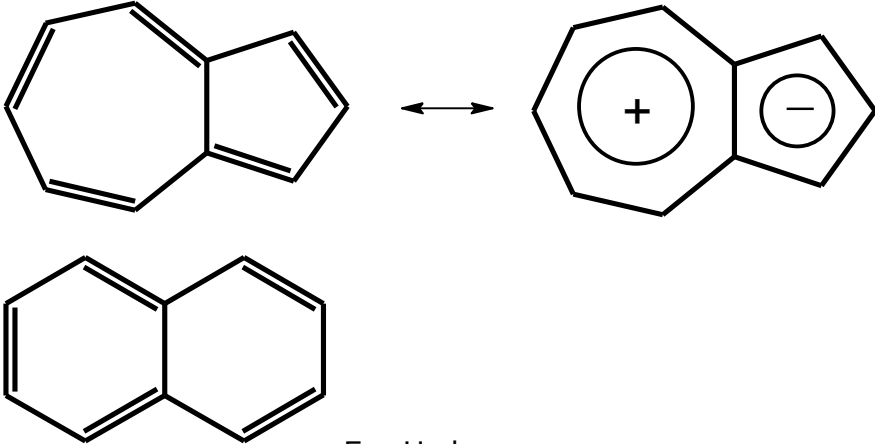


Часть В (максимальное кол-во баллов 60)

<p>Задача 1 (6 баллов)</p> <p><i>Объясните почему на упаковке Аугментина есть предупредительная надпись «Использовать в течение 30 дней после вскрытия», а на упаковке того же МНН, но другого производителя этой надписи нет</i></p>	<p>Действующее вещество таблеток Аугментина (амоксциллин клавуланат) чрезвычайно чувствителен к влаге (гигроскопичен).</p> <p>При контакте с водой возможна реакция распада действующего вещества на метаболиты, которые могут оказать негативное влияние на стабильность и срок хранения.</p> <p>ПВХ не обеспечивает достаточной защиты для гарантии срока годности. Алюминиевая фольга (мешок) обеспечивает значительно лучший барьер для влаги. 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, Продукт, хранящийся в упаковках в форме пакетика с влагопоглотителем, подтверждает период использования 30 дней для данных серий.</p> <p>Система упаковки/укупорки</p> <p>Выбранный тип упаковки обеспечивает высокую степень защиты от проникновения водяных паров и удобную форму выпуска, которая сохраняет целостность в течение срока годности продукта+ защита от подделки</p> <p>Резюме – алюминиевый мешок с осушителем (влагопоглотителем) предназначен для поддержания низкой влажности с целью сохранения стабильности амоксициллин клавуланата</p>
<p>Задача 2 (4 балла)</p> <p>Программа ВОЗ по международному мониторингу ЛС была принята в 1968 году, в форме проекта в 10 странах со сложившимися национальными системами отчетности о неблагоприятных побочных реакциях (НПР). Впоследствии программа существенно расширилась за счет создания национальных центров фармаконадзора по регистрации НПР в ряде стран. В настоящее время в этой программе принимают участие 86 стран. Перечислите причины необходимости фармаконадзора и</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Невозможность получить полную информацию о безопасности применения ЛС ввиду ограничений методов, используемых на доклиническом этапе (ограничения математических моделей, особенности метаболизма у различных моделей животных и т.д.) 2. Невозможность предсказать все потенциальные межлекарственные взаимодействия и их клинические последствия (а также взаимодействия типа «ЛС-пища» и «ЛС-БАД») на доклиническом этапе и в процессе проведения КИ 3. Ввиду относительно небольшого количества пациентов, включенных в клинические исследования в процессе их проведения невозможно выявить редкие и очень редкие НР

<p>регулярного мониторинга безопасности ЛС</p>	<p>4. Данные о безопасности применения ЛС особых категорий пациентов (беременные, дети, лица пожилого и старческого возраста) ограничены ввиду не включения их в клинические исследования</p>
<p>Задача 3 (4 балла)</p> <p><i>В соответствии с парадигмой развития систем контроля качества в сфере обращения лекарственных средств во многих странах внедряются информационные системы мониторинга движения лекарственных препаратов от производителя до конечного потребителя с использованием маркировки (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"> 1) Минимизировать вероятность попадания на рынок фальсифицированных лекарственных препаратов 2) Исключение повторного сбыта лекарственных препаратов 3) Получение потребителем дополнительной информации о лекарственном препарате 4) Исключение фармацевтической продукции с истекшим сроком годности.
<p>Задача 4 (8 баллов)</p>	<p>Вещество А – азулен , Б – нафталин . Синяя окраска и наличие дипольного момента азулена обусловлена цвиттер-ионной структурой молекулы. Это связано с</p>

<p>Темно-синее кристаллическое вещество А $C_{10}H_8$ является основой двух известных природных терпеноидов, придающих синюю окраску грибам <i>Lactarius indigo</i> и достаточно широко встречается в природных эфирных маслах лекарственных растений. А обладает высоким дипольным моментом (1,08 D) и проявляет свойства ароматического соединения. При нагревании А постепенно превращается в белое кристаллическое вещество. Б с той же брутто формулой $C_{10}H_8$ и нулевым дипольным моментом, также являющееся ароматическим. Приведите структурные формулы соединений А и Б и объясните наличие дипольного момента у А и его отсутствие у Б.</p>	<p>ароматической стабилизацией. Для этой структуры энергетически выгодно наличие 6-и электронных систем: циклогептатриенильного катиона и циклопентадиенильного аниона. В симметричном и нейтральном нафталине дипольный момент отсутствует</p>  <p>А – Азулен</p> <p>Б – Нафталин</p>
<p>Задача 5 (5 баллов)</p> <p>В последние годы в фармобращении происходит революционное увеличение количества разрабатываемых и уже представленных на рынке биофармацевтических лекарств, таких как рекомбинантные белки, моноклональные антитела, препараты из донорской крови. На сегодняшний день большая часть таких препаратов – это белки, получаемые с помощью технологии рекомбинантных ДНК и гибридной технологии. Эукариотические платформы, в особенности на</p>	<ul style="list-style-type: none"> • используемое сырье • технические Газы (воздух, кислород, CO₂) • питательная среда • биореактор • клеточная линия

<p>основе линий клеток млекопитающих, могут нести опасный груз природных контаминантов, к которым относятся вирусы, прионы, микоплазма. С точки зрения европейских регуляторов, производитель должен гарантировать абсолютное отсутствие вирусов в биофармацевтических продуктах. Перечислите возможные источники вирусной контаминации</p>	
<p>Задача 6 (6 баллов)</p> <p>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</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Хранить в сухом месте означает, что при хранении необходимо обеспечить поддержание относительной влажности на уровне до 40-50 % (для России, например), • в зависимости от национальных фармакопейных требований • Причины: данное лекарственное средство относится к субстанциям, деградация которых критически зависит от избытка влажности или его упаковка не обеспечивает надежной защиты от влаги
<p>Задача 7 (6 баллов)</p> <p><i>Вы менеджер по контролю качества фармацевтического завода. У вас на складе готовой продукции вышла из строя система температурного режима? (поддержания температуры). В течение 4 х дней перепад температуры на складе составил от 10°C до 12°C. (Согласно ICH Q1 превышение температуры</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • Включение образцов серии в текущую программу мониторинга стабильности; • Усиление степени контроля при отборе проб для испытаний; • Организационные мероприятия по ускорению реализации серии лекарственного препарата • Оценка необходимости внесения постоянных изменений (необходимости модернизации мест хранения...)

<p><i>более чем на 2 °С и влажности свыше 5% требует внимания, а перепад температуры более чем на 15°С является критическим). В этот момент на складе хранились таблетки в блистерах и вторичной упаковки (не термолабильные). Каковы ваши действия?</i></p>	
<p>Задача 8 (9 баллов)</p> <p>В <i>надлежащих фармацевтических практиках (GMP, GDP и т.д.) основная величина нормирования — это значение относительной влажности. Поясните почему используется именно относительная влажность, а не абсолютная.</i></p>	<p>Влажность воздуха – это содержание в нем водяного пара. Содержание водяного пара в воздухе принято характеризовать с помощью: 1) абсолютная влажность (выражается в г/м3); 2) относительная влажность (выражается в процентах);</p> <p>Плотность паров воды в воздухе представляет его абсолютную влажность (г/м3) и фактически указывает количественное содержание паров воды по массе в единице объема воздуха. Максимальная влажность говорит о максимальном количестве паров воды, способном распределиться в 1 м3 воздуха без образования конденсата</p> <p>Относительная влажность воздуха – это отношение абсолютной влажности воздуха или фактической плотности водяного пара (р) к максимальной влажности воздуха или плотности насыщенного водяного пара (р₀) при той же температуре, выраженное в процентах.</p> <p>Максимально возможное количество влаги в воздухе (от которого в % считается относительная влажность) зависит от температуры окружающей среды. Поэтому, температуру, при которой водяной пар становится насыщенным (выпадает роса), называют еще «точкой росы»</p> <p>В качестве основной величины нормирования важно значение относительной влажности. Она примерно дает соотношение влажности и точки росы, а значит определяет, когда еще суха, а когда уже влажно. К тому же ее проще измерить</p>
<p>Задача 9 (2 балла)</p> <p>Дайте <i>определение, характеризующее причинно-следственную связь между</i></p>	<p>Проявления НР, изменения лабораторных показателей возникают в период приема препарата, не могут быть объяснены наличием существующих заболеваний и влиянием других факторов.</p>

<i>нежелательной реакцией (НР) и лекарственным средством (ЛС); иными словами, по каким признакам, описанным покупателем ЛС, Вы можете предположить, что у него развилась НР?</i>	Проявления НР регрессируют после отмены ЛП и возникают вновь при повторном приеме/введении
--	--

Задача 10 фармакогнозия кроссворд (10 баллов)

По горизонтали:

1. Стерильная форма фитопатогенного гриба, развивающегося в виде наростов различной формы и размеров на стволах лиственных деревьев в средней полосе России, Украины, Беларуси, где растет практически повсеместно, встречается на севере США, в Корее. Один из лечебный (терапевтический) эффектов связан с действием стеринов и агарациновой кислоты.

3. Многолетняя двудомная травянистая лиана длиной 3-6 м. Собранные в начале созревания и высушенные соплодия этого растения применяются как как успокоительное средство, как лекарственное растительное сырье; является компонентом лекарственных средств и входит в состав большого количества биологически активных добавок.

4. Низкорослый кустарник, произрастающий (в естественных условиях) в северном полушарии. Ягоды съедобны. Ягоды, листья и побеги используются в лекарственных целях. Например, побеги входят в состав противодиабетических сборов.

5. Класс соединений, в молекуле которых присутствует циклопентанпергидрофенантроновый скелет. Группа лекарственных средств растительного происхождения из этого класса, оказывают кардиотоническое и антиаритмическое действие.

7. Из корневищ с корнями этого растения получают жидкий экстракт, который применяют как адаптогенное средство для повышения работоспособности при умственном и физическом утомлении.

8. Высокомолекулярный углевод, растворимый в воде; из водных растворов осаждается спиртом. Встречается во многих растениях, главным образом семейства сложноцветных, колокольчиковых, лилейных, лобелиевых и фиалковых. О наличии данного вещества можно делать выводы (по качественной реакции), только исключая присутствие другого углевода.

10. Морфологическая группа лекарственного растительного сырья - освобожденные от надземных частей, очищенные от земли свежие или высушенные цельные, клубневидно разросшиеся основания стеблей, покрытые сухими остатками листьев.

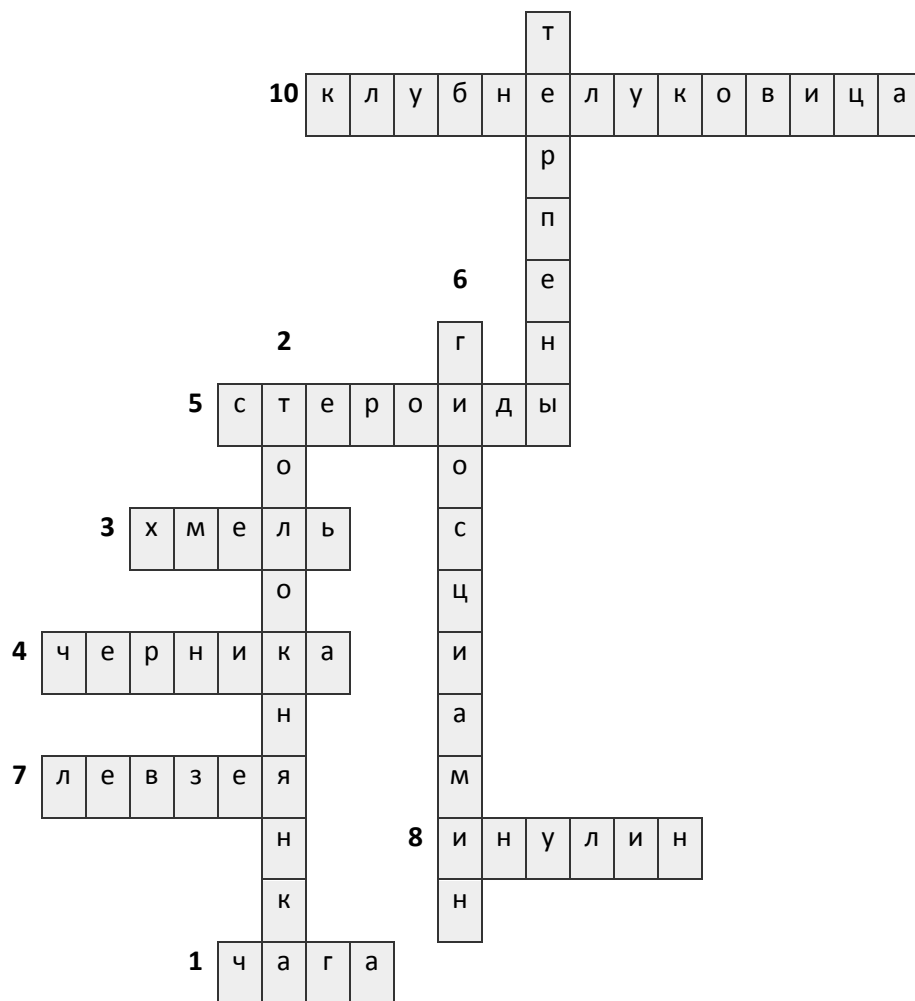
По вертикали:

2. Это растение входит в состав урологических (мочегонных) сборов. Представляет многолетний вечнозеленый кустарничек высотой 25-130 см. Листья очередные, вечнозеленые, кожистые, сверху морщинистые, продолговато-обратнояцевидные. Стелющиеся ветвистые побеги растения покрыты темно-бурой корой. Плод – красная ягода. В качестве лекарственного растительного сырья используются листья и побеги.

6. Алкалоид, производное тропана, содержащийся в некоторых лекарственных растениях семейства Пасленовые. Может локализоваться в семенах, листьях, стволе и корневищах.

9. Органические соединения, производные продуктов биосинтеза общей формулы $(C_5H_8)_n$, с углеродным скелетом, находятся во многих эфирных маслах.

9



Часть С (максимальное кол-во баллов 30)

Авторская задача - проф. В.В. Хуторянский, Университет Ридинг, Великобритания

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).

1. Дать краткое описание показаний для назначения этого препарата
2. Каков механизм действия данного препарата? Напишите химические реакции, лежащие в основе действия гэвискона
3. Какова роль каждого из указанных вспомогательных веществ?
4. Рассчитать объем углекислого газа в мл, который выделится в результате приема 15 мл данного препарата внутрь. При расчетах необходимо исходить из предположения что реакции, приводящие к образованию CO_2 , протекают полностью. Объем углекислого газа рассчитать при нормальных условиях.

Ответы:

1. 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).
2. После приема внутрь препарат быстро взаимодействует с кислым содержимым желудка. Происходят следующие реакции:
$$\text{NaHCO}_3 + \text{HCl} \rightarrow \text{NaCl} + \text{H}_2\text{O} + \text{CO}_2$$
$$\text{CaCO}_3 + 2\text{HCl} \rightarrow \text{CaCl}_2 + \text{H}_2\text{O} + \text{CO}_2$$
Выделяющиеся при этом ионы Ca^{2+} взаимодействуют с макромолекулами альгината натрия, приводя к их физическому сшиванию.
При этом образуется гель алгината, 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.

3. Карбомер – усилитель вязкости суспензии

метилпарагидроксибензоат - консервант

пропилпарагидроксибензоат – консервант

натрия сахаринат – подсластитель

масло мяты перечной – вкусовая добавка

натрия гидроксид – для нейтрализации карбомера и придания ему более высокой вязкости

4. Расчёты :

а). В 10 мл суспензии содержатся 276 мг гидрокарбоната натрия и 160 мг карбоната кальция. Тогда в 15 мл будет $15/10 \times 276 = 414$ мг гидрокарбоната натрия и $15/10 \times 160 = 240$ мг карбоната кальция

б) Переводим эти количества в моли: молекулярная масса $\text{NaHCO}_3 = 23 + 1 + 12 + 3 \times 16 = 84$, тогда это даст $0.414\text{г}/84 = 0.0049$ моль. Молекулярная масса $\text{CaCO}_3 = 40 + 12 + 3 \times 16 = 100$, тогда это даст $0.240\text{г}/100 = 0.0024$ моль

в) По уравнениям реакций 1 моль гидрокарбоната натрия дает 1 моль углекислого газа, тогда суммарно выделяется $0.0049 + 0.0024 = 0.0073$ моль CO_2 .

г). Согласно следствию из закона Авогадро 1 моль газа при нормальных условиях составляет 22.4 л. Тогда объём выделившегося газа составит: $0.0073 \text{ моль} \times 22.4 \text{ л} = 0.1635 \text{ л} = 163,5 \text{ мл}$