

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ

Н. С. Голяк, Н. Ф. Шакуро, О. А. Сушинская

ПРОИЗВОДСТВО ТВЕРДЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ

Практикум для студентов фармацевтического факультета



Минск БГМУ 2023

УДК 615.014.21(076.5)
ББК 52.82я73
Г63

Рекомендовано Научно-методическим советом университета в качестве
практикума 29.09.2023 г., протокол № 9

Р е ц е н з е н т ы: канд. фармацевт. наук, доц., зав. каф. фармацевтической химии Белорусского государственного медицинского университета Р. И. Лукашов; каф. биотехнологии Белорусского государственного технологического университета

Голяк, Н. С.

Г63 Производство твердых лекарственных форм : практикум для студентов фармацевтического факультета / Н. С. Голяк, Н. Ф. Шакуро, О. А. Сушинская. – Минск : БГМУ, 2023. – 90 с.

ISBN 978-985-21-1430-1.

Содержит информацию для самоподготовки студентов к практическим занятиям, описание выполнения практической работы.

Предназначен для студентов 4-го курса фармацевтического факультета и медицинского факультета иностранных учащихся.

УДК 615.014.21(076.5)
ББК 52.82я73

ISBN 978-985-21-1430-1

© Голяк Н. С., Шакуро Н. Ф., Сушинская О. А., 2023
© УО «Белорусский государственный медицинский университет», 2023

ПРЕДИСЛОВИЕ

Производство твердых лекарственных форм изучается в VII учебном семестре в рамках курса «Промышленная технология лекарственных средств» в соответствии с нижеприведенными планами.

Таблица 1

ПЛАН лабораторно-практических занятий

№	Тема занятия	Отметка о выполнении
	Модуль 2. Производство твердых лекарственных форм	
1	Технология промышленного производства твердых лекарственных средств. Промышленное производство порошков и сборов. Лабораторная работа	
2	Промышленное производство гранул. Лабораторная работа	
3	Таблетки (характеристика, требования, вспомогательные вещества, теоретические основы таблетирования). Таблеточные машины	
4	Технологические схемы производства таблеток. Лабораторная работа	
5	Высвобождение лекарственных веществ из таблеток. Оценка качества таблеток. Лабораторная работа	
6	Покрывание таблеток оболочками. Дефекты таблеток. Производство драже	
7	Промышленное производство капсул. Микрокапсулирование лекарственных средств	
8	Контрольная работа № 2. Защита практических навыков по модулю 2	
9	Зачетное занятие (сдача практического навыка)	

Учебно-методическое обеспечение дисциплины

Для изучения курса имеется учебная литература, кафедральные издания на электронных (репозиторий БГМУ, е-тест) и бумажных носителях.

Список рекомендуемой литературы и учебно-методических материалов

Основная

1. *Оборудование* в промышленной технологии лекарственных средств : учеб.-метод. пособие / Н. С. Голяк [и др.]. Минск: БГМУ, 2021. 131 с.
2. *Фармацевтическая технология*. Промышленное производство лекарственных средств : учеб. : в 2 т. Т. 1 / И. И. Краснюк [и др.] ; под ред. И. И. Краснюка, Н. Б. Деминой. Москва : ГЕОТАРД-Медиа, 2020. 352 с.
3. *Фармацевтическая технология*. Промышленное производство лекарственных средств : учеб. : в 2 т. Т. 2 / И. И. Краснюк [и др.] ; под ред. И. И. Краснюка, Н. Б. Деминой. Москва : ГЕОТАРД-Медиа, 2022. 448 с.

Дополнительная

4. *Технология* лекарств промышленного производства : учеб. : в 2 ч. / В. И. Чуешов. Новая книга, 2014. Ч. 1 : 696 с.
5. *Технология* лекарств промышленного производства : учеб. : в 2 ч. / В. И. Чуешов. Новая книга, 2014. Ч. 2 : 664 с.
6. *Инновационные технологии и оборудование фармацевтического производства* : учеб. : в 2 т. / Н. В. Меньшутина [и др.] ; под ред. Н. В. Меньшутина. БИНОМ, 2012. Т. 1 : 328 с.

7. Государственная фармакопея Республики Беларусь (ГФ РБ II) : в 2 т. Т. 1 : Общие методы контроля качества лекарственных средств / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении ; под общ. ред. А. А. Шерякова. Молодечно : Победа, 2012. 1220 с.

8. Государственная фармакопея Республики Беларусь (ГФ РБ II) : в 2 т. Т. 2 : Контроль качества субстанций для фармацевтического использования и лекарственного растительного сырья / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении ; под общ. ред. С. И. Марченко. Молодечно : Победа, 2016. 1368 с.

9. Фармакопея Евразийского экономического союза. Москва, 2020. С. 584.

10. Правила надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза. Решение Совета Евразийской экономической комиссии № 77 от 03.11.2016. 265 с.

Организация лабораторно-практических занятий

Данный практикум заполняется студентом к каждому занятию и в конце занятия сдается на проверку преподавателю.

При выполнении работ и решении задач обязательным является соблюдение правил записи результатов измерения и указание единиц измерения. Точность измерения основных величин и правила записи результатов измерения приведены в табл. 2, а точность расчета величин — в табл. 3.

Таблица 2

Точность измерения основных величин и правила записи результатов измерения

Измеряемая величина	Средство измерения	Пример записи	Точность измерения
V , мл (при использовании точной мерной посуды)	Пипетка	25,00 мл	$\pm 0,05$ мл
	Бюретка	12,45 мл	
	Мерная колба	100,0 мл	$\pm 0,1$ мл
V , мл (при использовании мерной посуды с ориентировочными делениями)	Мерный стакан	200 мл	± 1 мл
	Мерный цилиндр	15 мл	
m , г	Технические весы	0,10 г	$\pm 0,01$ г
	Аналитические весы	0,1023 г	$\pm 0,0001$ г

Таблица 3

Точность расчета величин

Рассчитываемая величина	Точность расчета	Пример записи
m , г	$\pm 0,0001$ г	0,1200 г
V , мл	$\pm 0,05$ мл	12,35 мл
ω , η , ε , %	$\pm 0,01$ %	8,65 %
ω , η , ε [доли ед.]	$\pm 0,0001$	0,0865
C , моль/л	4 значащие цифры (цифры, начиная с первой ненулевой)	0,1025 М
ρ^* , г/л		0,09168 г/л
$K_{расх}$	Три знака после запятой	1,020

ЗАНЯТИЕ 1

ТЕХНОЛОГИЯ ПРОМЫШЛЕННОГО ПРОИЗВОДСТВА ТВЕРДЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ. ПРОМЫШЛЕННОЕ ПРОИЗВОДСТВО ПОРОШКОВ И СБОРОВ. ЛАБОРАТОРНАЯ РАБОТА

Вопросы для самоподготовки:

1. Классификация ЛФ по агрегатному состоянию.

Порошки (определение, достоинства, недостатки, классификации).

Технология промышленного изготовления порошков (технологическая схема производства, стадии, оборудование).

Дозирование и упаковка порошков. Принцип работы камерного вакуумного и шнекового дозаторов.

Стандартизация порошков по ГФ Республики Беларусь.

Анализ рынка Республики Беларусь, ассортимент порошков (доклад с презентацией).

Сборы. Лекарственное растительное сырье. Достоинства. Недостатки.

Классификация сборов.

Технология промышленного изготовления сборов (технологическая схема производства, стадии, оборудование).

2. Оценка качества.

3. Перспективные формы выпуска сборов

4. Анализ рынка Республики Беларусь, ассортимент сборов (доклад с презентацией).

Алгоритм занятия:

1. Обсуждение вопросов темы.

2. Выступление докладчиков.

3. Обсуждение статей ГФ Республики Беларусь, посвященных контролю качества данных ЛС.

4. Просмотр видеороликов по изготовлению порошков и сборов, а также по работе оборудования.

5. Выполнение практического задания.

6. Выполнение лабораторной работы.

Материалы для подготовки:

1. Лекционный материал.

2. *Оборудование* в промышленной технологии лекарственных средств : учеб.-метод. пособие / Н. С. Голяк [и др.]. Минск: БГМУ, 2021. С. 45–46.

3. *Фармацевтическая технология*. Промышленное производство лекарственных средств : учеб. : в 2 т. Т. 1 / И. И. Краснюк [и др.] ; под ред. И. И. Краснюка, Н. Б. Деминой. Москва : ГЕОТАРД-Медиа, 2020. С. 184–191.

4. *Фармацевтическая технология*. Промышленное производство лекарственных средств : учеб. : в 2 т. Т. 2 / И. И. Краснюк [и др.] ; под ред. И. И. Краснюка, Н. Б. Деминой. Москва : ГЕОТАРД-Медиа, 2022. С. 259–265.

5. *Технология* лекарств промышленного производства : учеб. : в 2 ч. / В. И. Чуешов. Новая книга, 2014. Ч. 1. С. 144–170.

6. *Правила надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза*. Решение Совета Евразийской экономической комиссии № 77 от 03.11.2016. Приложение № 7.

ПРАКТИЧЕСКОЕ ЗАДАНИЕ

Задание 1. Дайте определения и отметьте достоинства и недостатки ЛФ.

Порошки — это

Сборы — это

Достоинства	Недостатки
-------------	------------

<i>Порошки</i>	
<i>Сборы</i>	

Задание 2. Укажите классификацию порошков.

1. По способу применения:

2. По составу:

3. По характеру дозирования

Задание 3. Запишите, какой способ дозирования применяется в производстве порошков. Какое используется оборудование?

Задание 4. Укажите, какие материалы используются для упаковки порошков.

Задание 5. Укажите, какие испытания проводятся для стандартизации порошков и сборов. Запишите номер статьи по ГФ Республики Беларусь и Фармакопеи Евразийского экономического союза.

Сертификат анализа содержит следующую информацию

Задание 7. Нарисуйте технологическую схему производства. Рядом с каждой стадией/операцией укажите используемое оборудование.

порошка	сбора
----------------	--------------

ЛАБОРАТОРНАЯ РАБОТА
«ОПРЕДЕЛЕНИЕ ТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК ПОРОШКОВ»

Цель работы: определить технологические характеристики порошка (фракционный состав, насыпная плотность до и после усадки, сыпучесть и текучесть).

Оборудование: комплект лабораторных сит, воронка, пробки, мерный цилиндр на 100 мл, кисточка, лабораторные весы, штатив, линейка, секундомер.

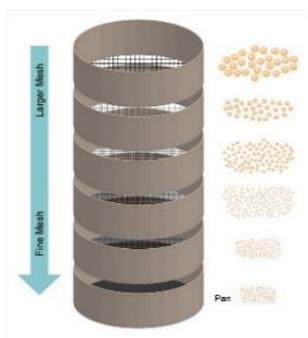
Методические указания по выполнению лабораторной работы

Для анализа получен порошок _____
 Определены показатели воздуха в помещении:
 температура _____ влажность _____

1. Определение фракционного состава

Методом определения фракционного состава полупродукта на фармацевтическом производстве является ситовой анализ (статья 2.9.12 ГФ Республики Беларусь; аналогичная статья отсутствует в Фармакопее Союза).

Методика



50 г исследуемого порошка просеивают через набор из пяти последовательно собранных сит с диаметром отверстий (*подчеркнуть, какой использован набор сит*):

- сита фирмы Вибротехник: 4,0 мм, 1,4 мм, 1,0 мм, 0,5 мм, 0,18 мм;
 - сита фирмы Retsch: 1,4 мм, 0,355 мм, 0,18 мм, 0,125 мм, 0,09 мм.
- m (взятой навески) =

Навеску материала помещают на самое крупное (верхнее) сито и весь комплект сит встряхивают вручную в течение 10–20 мин. Затем сита снимают одно за другим, материал, оставшийся на каждом сите, взвешивают.

Результаты записывают в таблицу.

Размер сит, мм	> ___	< ___	< ___	< ___	< ___	< ___	Σ
Масса фракций, г		> ___	> ___	> ___	> ___		
Содержание фракций, %							

Расчеты:

Интерпретация результата

При описании порошков используют следующую терминологию:

Классификация порошка по степени измельчения	Размер отверстий (мкм) сит, через которые проходит анализируемый порошок	
	не менее 95 %	не более 40 %
Грубый	1400	355
Среднемелкий	355	180
Мелкий	180	125
Очень мелкий	125	90

Если указано сито одного номера, значит, *не менее 97 %* массы порошка должно проходить через указанное сито.

На основании полученных результатов составляется материальный баланс по стадии «Просеивание»: _____

Проводят расчеты:

технологическая трата $\epsilon =$

технологический выход $\eta =$

расходный коэффициент $K_{\text{расх}} =$

2. Определение насыпной плотности и плотности после усадки

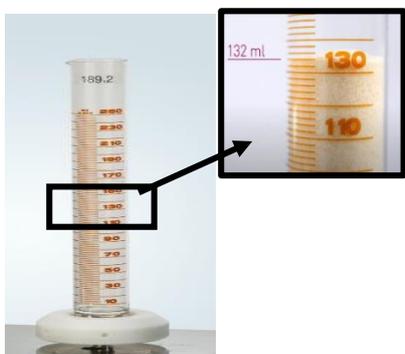
Данные характеристики оцениваются в соответствии со статьей 2.9.34 ГФ Республики Беларусь; аналогичная статья отсутствует в Фармакопее Союза.

Насыпная плотность порошка — это отношение массы неуплотненного образца порошка к его объему, включая вклад свободного пространства между частицами. Следовательно, насыпная плотность зависит от плотности частиц порошка и от их пространственного размещения в слое порошка.

Плотность после усадки — насыпная плотность, полученная после механического встряхивания градуированного измерительного цилиндра, содержащего образец порошка.

Измерения проводят с использованием цилиндра, рассчитывают насыпную плотность по формуле $\rho_0 = m/V$ и выражают в граммах на миллилитр ($\text{г/мл} = \text{г/см}^3$), хотя единицей СИ является килограмм на метр кубический ($1 \text{ г/мл} = 1000 \text{ кг/м}^3$).

2.1. Метод измерения в градуированном цилиндре (статья 2.9.34, метод 1)



В сухой градуированный цилиндр вместимостью 250 мл аккуратно помещают, без уплотнения, около 50 г испытуемого образца, взвешенного с точностью $\pm 0,1 \%$. Измеряют наблюдаемый объем и рассчитывают насыпную плотность (г/мл). Проводят 3 измерения и результаты записывают в таблицу.

m (взятой навески) =

Наблюдаемый объем, мл	V_1	V_2	V_3	$V_{\text{ср}}$
Насыпная плотность до усадки ρ_0 , г/мл	ρ_{01}	ρ_{02}	ρ_{03}	$\rho_{0\text{ср}}$

Расчеты:

После измерения начального объема порошка измерительный цилиндр механически встряхивают до получения постоянного объема. Механическое встряхивание создают, поднимая цилиндр на определенную высоту и опуская его, позволяя упасть под действием его собственного веса. Проводят 3 измерения и результаты записывают в таблицу.

Наблюдаемый объем, мл	V_1	V_2	V_3	V_{cp}
Насыпная плотность после усадки ρ_{yc} , г/мл	ρ_{yc1}	ρ_{yc2}	ρ_{yc3}	$\rho_{yc\text{cp}}$

Расчеты:

2.2. Метод измерения в сосуде (статья 2.9.34, метод 3)

Сущность метода заключается в определении объема пробы, свободно насыпанной в измерительный сосуд, измерении ее массы и вычислении отношения ее массы к объему, включая объем пор внутри зерен и частиц, а также объем пустот между ними. Перед испытанием необходимо определить полный объем мерного сосуда – измерить мерным цилиндром.

Сухой, чистый мерный сосуд объемом 50 мл взвешивают (m_1), засыпают в сосуд образец до его полного заполнения с горкой. Шпателем удаляют избыток субстанции. Взвешивают сосуд с образцом (m_2). Рассчитывают насыпную плотность образца до усадки по формуле $\rho_0 = (m_2 - m_1)/V$.

Затем сосуд закрывают и проводят его встряхивание до стабильного состояния. После утряски снова добавляют избыток порошка. Операцию повторяют до тех пор, пока мерный сосуд не заполнится уплотненным образцом до самого верха. Мерный сосуд с уплотненным образцом взвешивают (m_3) и рассчитывают насыпную плотность образца после усадки: $\rho_{yc} = (m_3 - m_1)/V$.

Проводят 3 измерения и результаты записывают в таблицу.

№	Масса сосуда (m_1), г	Масса сосуда с образцом (m_2), г	Масса сосуда с образцом после усадки (m_3), г	Объем сосуда, см ³	Насыпная плотность образца до усадки, г/см ³	Насыпная плотность образца после усадки, г/см ³
1						
2						
3						

Расчеты:

Интерпретация результата

По литературным данным, в зависимости от насыпной плотности до усадки порошки классифицируют следующим образом:

$\rho_n > 2$ г/см ³	весьма тяжелые
$2 > \rho_n > 1,1$ г/см ³	тяжелые
$1,1 > \rho_n > 0,6$ г/см ³	средние
$\rho_n < 0,6$ г/см ³	легкие

3. Определение текучести

Данная характеристика оцениваются в соответствии со статьей 2.9.36 ГФ Республики Беларусь; в Фармакопее Союза аналогичная статья отсутствует.

Существует множество методов определения текучести порошков. В данной статье рассматриваются наиболее часто встречающиеся методы:

- 1) коэффициент сжимаемости или отношение Хауснера;
- 2) скорость вытекания через насадку;
- 3) угол естественного откоса;
- 4) метод сдвиговой ячейки.

Данная статья предлагает стандартизацию методов испытаний, которые могут быть полезны при фармацевтической разработке.

3.1. Мера сжимаемости порошка

Взаимодействие между частицами влияет как на насыпные свойства порошка, так и его текучесть. На способность порошка течь указывают такие характеристики как коэффициент сжимаемости и отношение Хауснера.

Коэффициент сжимаемости и отношение Хауснера являются мерами склонности порошка к сжатию. Они указывают на способность порошка оседать и позволяют оценить относительную важность взаимодействий между частицами порошка. Коэффициент сжимаемости представляет собой косвенный показатель насыпной массы, размера и формы, площади поверхности, когезионной способности и содержания влаги в материале.

Для расчета данных показателей необходимо взять результаты из испытания 2.1.

Коэффициент сжимаемости (показатель Карра)	Отношение Хауснера:
$K_{сж} = \frac{100(V_0 - V_{yc})}{V_0}$	$X_0 = \frac{V_0}{V_{yc}}$
где V_0, V_f — объем до и после усадки соответственно, мл	
<i>Результат эксперимента:</i>	<i>Результат эксперимента:</i>

Интерпретация результата

Текучесть	Угол естественного откоса	Показатель сжимаемости (Карра)	Отношение Хауснера
Отличная	25–30	1–10	1,00–1,11
Хорошая	31–35	11–15	1,12–1,18
Умеренная (без помощи)	36–40	16–20	1,19–1,25
Удовлетворительная (порошок может застревать)	41–45	21–25	1,26–1,34
Слабая (необходимо встряхивание, вибрация)	46–55	26–31	1,35–1,45
Плохая	56–65	32–37	1,46–1,59
Очень плохая	Более 65	Более 38	Более 1,60

3.2 Определение сыпучести

Испытание на сыпучесть предназначено для определения способности материала, состоящего из твердых частиц (порошка, гранул) течь в вертикальном направлении при заданных условиях.

Сыпучесть порошка обычно уменьшается, а время истечения возрастает при увеличении удельной поверхности и шероховатости частиц. Увлажнение порошка снижает показатель сыпучести, а введение скользящих веществ (аэросила, талька) — значительно повышает.

Данная характеристика оценивается в соответствии со статьей 2.9.16 ГФ Республики Беларусь; в Фармакопее Союза аналогичная статья отсутствует.

Методика



В сухую воронку, выходное отверстие которой закрыто, помещают без уплотнения навеску 50 г испытуемого образца, взвешенную с точностью $\pm 0,5\%$. Открывают выходное отверстие воронки и определяют время, необходимое для истечения испытуемого образца из воронки.

Сыпучесть выражают в секундах с точностью до 0,1, отнесенных к массе взятого образца.

Если образец полностью не вытекает через воронку, то указывают бесконечное время.

Проводят 3 измерения и результаты записывают в таблицу.

Время, с	t_1	t_2	t_3	$t_{\text{ср}}$
Скорость, г/с	v_1	v_2	v_3	$v_{\text{ср}}$

Расчеты:

Интерпретация результата

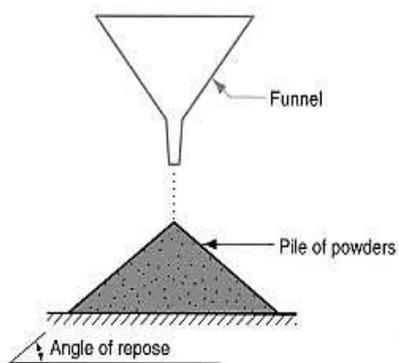
Общепринятая градация сыпучести фармацевтических порошков (в г/с):

меньше 1	очень плохая
от 1 до 2	плохая
от 2,1 до 3	технологически допустимая
от 3,1 до 6,5	удовлетворительная
от 6,6 до 8,5	хорошая
от 8,6 до 12	отличная

3.3. Угол естественного откоса

Угол естественного откоса — это величина трехмерного угла (относительно горизонтальной поверхности), образующегося при насыпании материала горкой в виде конуса. Учитывает трение частиц между собой, а также сопротивление между частицами при их движении. Результат определения зависит от выбранного метода.

Методика



Формирование угла естественного откоса происходит на выбранной основе, удерживающем слой порошка на основе. Основа не должна подвергаться вибрации. Для уменьшения воздействия падающего порошка на формирующуюся вершину конуса край трубы располагают на расстоянии 2–4 см от вершины горки из порошка.

Измеряют высоту полученного конуса из порошка и рассчитывают угол естественного откоса (α) по формуле:

$$\operatorname{tg}(\alpha) = \frac{\text{высота}}{0,5 \cdot \text{диаметр}}$$

Проводят 3 измерения и результаты записывают в таблицу.

Номер опыты	1	2	3	Среднее значение
Высота				
Диаметр				
$\operatorname{tg}(\alpha)$				
Угол естественного откоса, α				

Расчеты:

Результаты анализа технологических свойств испытуемого порошка заносят в таблицу.

Показатель		Значение	Вывод
Фракционный состав, %	Диаметр отверстий сита, мм		
	d > мм		
	< мм и > мм		
	< мм и > мм		
	< мм и > мм		
	< мм и > мм		
	d < мм		
Насыпная плотность до усадки, г/см ³			
Насыпная плотность после усадки, г/см ³			
Сыпучесть, г/с			
Угол естественного откоса			
Показатель Карра			
Отношение Хауснера			

ЗАНЯТИЕ 2

ПРОМЫШЛЕННОЕ ПРОИЗВОДСТВО ГРАНУЛ. ЛАБОРАТОРНАЯ РАБОТА

Вопросы для самоподготовки:

1. Гранулы (определение, характеристика, классификация, достоинства, недостатки).
2. Технология получения гранул.
3. Методы гранулирования. Механизм образования. Применяемое оборудование.
4. Сушка гранул. Применяемое оборудование.
5. Оборудование, позволяющие совместить технологические операции в одном аппарате.
6. Покрытие гранул оболочками.
7. Анализ рынка Республики Беларусь, ассортимент гранул (доклад с презентацией).
8. Пеллеты.

Алгоритм занятия:

1. Обсуждение вопросов темы.
2. Обсуждение статей ГФ Республики Беларусь.
3. Просмотр видеороликов по теме занятия.
4. Выполнение практического задания.
5. Выполнение лабораторной работы.

Материалы для подготовки:

1. Лекционный материал.
2. *Оборудование* в промышленной технологии лекарственных средств : учеб.-метод. пособие / Н. С. Голяк [и др.]. Минск : БГМУ, 2021. С. 46–54.
3. *Фармацевтическая технология*. Промышленное производство лекарственных средств : учеб. : в 2 т. Т. 2 / И. И. Краснюк [и др.] ; под ред. И. И. Краснюка, Н. Б. Деминой. Москва : ГЕОТАРД-Медиа, 2022. С. 279–294, 363–373.
4. *Технология* лекарств промышленного производства : учеб. : в 2 ч. / В. И. Чуешов. Новая книга, 2014. Ч. 1. С. 290–297.

ПРАКТИЧЕСКОЕ ЗАДАНИЕ

Задание 1. Дайте определение.

Гранулы — это

Размер гранул _____

Пеллеты — это

Размер пеллет _____

Классификация гранул по ГФ

Задание 2. Укажите, какие способы гранулирования существуют и в каком случае применяется тот или иной способ.

Способ	Метод	В каком случае применяется	Используемое оборудование

Задание 3. Укажите операции разных способов гранулирования.

Сухой способ гранулирования	Влажный способ гранулирования

Задание 4. Укажите, какие группы вспомогательных веществ входят в состав гранул.

Группа	Пример

Задание 5. Заполните таблицу

Связующие (гранулирующие) вещества

Связующее вещество	Концентрация в гранулирующей массе, %	Используемая концентрация связующего вещества	
Вода очищенная		—	
Желатин			
Глюкоза			
Сахароза			
Сорбитол			
Поливинилпирролидон			
Поливиниловый спирт			
Крахмал			
Натрий карбоксиметилцеллюлоза			
Гидроксипропилметилцеллюлоза			
Гидроксипропилцеллюлоза			
Водорастворимая ацетилцеллюлоза			
Метилцеллюлоза			
Этилцеллюлоза			
Гуммиарабик (аравийская камедь)			
Альгиновая кислота			
Натрия альгинат			

Задание 6. Нарисуйте технологическую схему производства гранул. Рядом с каждой стадией/операцией укажите используемое оборудование.

Задание 7.

Приведите показатели качества гранул.

1. .
2. .
3. .
4. .
5. .
6. .
7. .
8. .
9. .
10. .
11. .
12. .

ЛАБОРАТОРНАЯ РАБОТА «ГРАНУЛИРОВАНИЕ»

Цель работы: закрепление теоретического материала по теме «Промышленное производство гранул», приобретение практических навыков по получению гранул методом влажного гранулирования.

Реагенты, посуда, аппаратура: вода очищенная, сахароза, крахмал, желатин, этанол, сорбитол, сита (1,4 мм), мерные цилиндры на 25 и 100 мл, распылитель или пульверизатор, шпатели, капсуляторка пластмассовая, ступки и пестики, воронки, пробки, кисточка, линейка, секундомер, бумага; лабораторные весы, электрическая плитка, стаканы на 100–200 мл.

1. Приготовление порошковой смеси и раствора связующего

Рассчитать количество ингредиентов, необходимое для изготовления 30–50 таблеток папаверина гидрохлорида (с учетом расходного коэффициента 1,003) и заполнить таблицу.

Ингредиент	Количество на 1 таблетку, мг	%	Количество на ___ таблеток, г	Выполняемая функция
Папаверина гидрохлорид	40,00			
Сахароза	204,40			
Крахмал	26,00			
Тальк	1,00			
Кислота стеариновая	1,60			
	Масса таблетки _____			
Указать используемое связывающее вещество				

Группа делится на 4 подгруппы в зависимости от используемого связывающего вещества:

- вода очищенная;
- этанол;
- 2 % крахмальный клейстер;
- 5 % раствор желатина;
- 5 % раствор сахарного сиропа;
- 2 % поливинилпироллидон;
- раствор сорбитола.

Каждая подгруппа проводит расчеты и готовит водный раствор связывающего (гранулирующего, склеивающего, связующего) вещества с учетом его физико-химических свойств. Ориентировочно расход связывающего вещества приведен в задании 5.

Расчеты:

2. Гранулирование

В ступку поместить массу для гранулирования (использовать капсулаторку, шпатели). Перемешать. Увлажнить с помощью распылителя или пульверизатора.

Оптимальное количество увлажнителя определяется экспериментально исходя из физико-химических свойств порошков. Ошибка в расчете увлажнителя может привести к браку: если увлажнителя ввести мало, гранулы после сушки будут рассыпаться, а если много, масса будет вязкой и плохо гранулируемой. *Масса с оптимальной влажностью представляет собой влажную, компактную смесь, не прилипающую к руке, но рассыпающуюся при сдавливании на отдельные комочки.*

В процессе увлажнения учитывается количество увлажнителя, внесенного в массу. Все результаты сразу заносятся в протокол лабораторной работы.

Результата эксперимента:

Влажная масса тщательно смешивается. При этом достигается равномерность распределения увлажнителя в массе порошка, уплотнение массы вследствие вытеснения воздуха. Все это позволяет получать более плотные твердые гранулы.

Полученная влажная масса протирается через сито. Взвешивается. Помещается в чашку Петри и высушивается в сушильном шкафу при температуре $+(40-50)^\circ\text{C}$ до остаточной влажности 1,5–2 %.

В процессе сушки гранулы могут склеиться. В этом случае необходимо провести регрануляцию — пропустить гранулят через сито.

Результата эксперимента:

m (пустой чашки Петри) =

m (чашки Петри с гранулами до сушки) =

m (чашки Петри с гранулами после сушки) =

Рассчитать влажность гранул до и после сушки.

3. Анализ гранулята

Определить сыпучесть, насыпную плотность до и после усадки.

Сравнить результаты, полученные при определении сыпучести гранул, полученных с разными увлажнителями. Заполнить таблицу.

Свойство	Связывающее вещество						
Сыпучесть, г/с							
Насыпная плотность до/после усадки, г/мл							

Выбрать увлажнитель, давший лучшие результаты _____.

ЗАНЯТИЕ 3

ТАБЛЕТКИ (ХАРАКТЕРИСТИКА, ВИДЫ, ТРЕБОВАНИЯ, ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ ВЕЩЕСТВА, ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ТАБЛЕТИРОВАНИЯ). ТАБЛЕТОЧНЫЕ МАШИНЫ

Вопросы для самоподготовки:

1. Таблетки (определение, классификации (по применению, способу приготовления, составу, структуре строения таблетки, форме) по ГФ Республики Беларусь и учебникам). Преимущества и недостатки. Характеристика.
2. Требования к таблеткам (внешний вид, свойства).
3. Классификация свойств порошкообразных веществ.
4. Технологические свойства порошкообразных лекарственных веществ.
5. Теории таблетирования.
6. Вспомогательные вещества, используемые в производстве таблеток (назначение, классификация).

Алгоритм занятия:

1. Обсуждение вопросов темы.
2. Выполнение практического задания.

Материалы для подготовки:

1. Лекционный материал.
2. *Фармацевтическая технология*. Промышленное производство лекарственных средств : учеб. : в 2 т. Т. 2 / И. И. Краснюк [и др.] ; под ред. И. И. Краснюка, Н. Б. Деминой. Москва : GEOTARD-Медиа, 2022. С. 265–275, 292–308.
3. *Технология* лекарств промышленного производства : учеб. : в 2 ч. / В. И. Чуешов. Новая книга, 2014. Ч. 1. С. 172–207, 243–248.

ПРАКТИЧЕСКОЕ ЗАДАНИЕ

Задание 1. Дайте определение.

Таблетки — это

Способы производства таблеток:

Задание 2. Укажите теории таблетирования.

Название теории	Сущность

Задание 3. Заполните таблицу «Технологические свойства».

Свойство	Определение	Формула (если есть)	Оборудование для определения	От чего зависит	На что влияет
Форма частиц					
Размер частиц					
Насыпная плотность до усадки					
Насыпная плотность после усадки					
Относительная плотность					
Пористость					
Коэффициент уплотнения (сжатия)					
Текучесть (сыпучесть)					
Прессуемость					
Сила выталкивания таблеток из матрицы					
Влажность					

Задание 4. Опишите вспомогательные вещества, используемые при производстве таблеток.

Группа / подгруппа	Рекомендуемое / нормируемое количество	Назначение	Пример
1. Наполнители			
2. Разрыхлители			
Газообразующие			
Набухающие			
Увеличивающие смачиваемость и проницаемость			
3. Склеивающие			
Сухие			
Увлажнители			
4. Антифрикционные			
Смазывающие			
Противоприлипающие			
Скользкие			
5. Корригенты			
Цвета			
Вкуса			
Запаха			
6. Пролонгаторы			

Задание 5. Заполните следующие таблицы.

Микрокристаллическая целлюлоза (МКЦ)

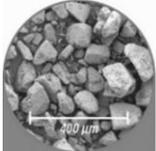
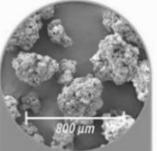
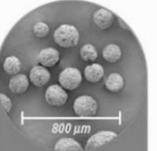
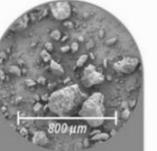
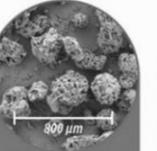
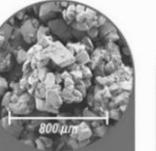
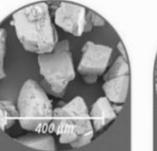
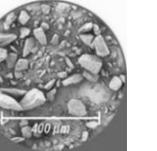
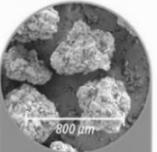
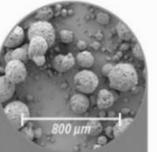
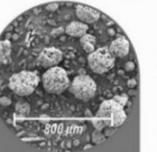
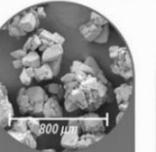
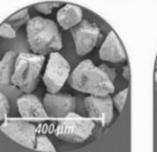
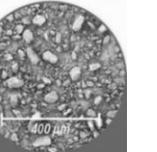
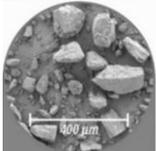
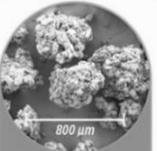
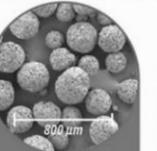
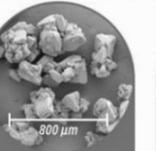
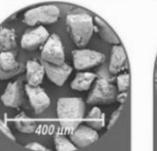
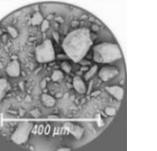
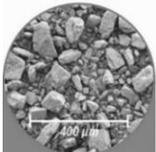
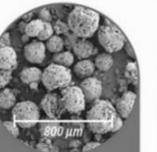
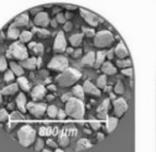
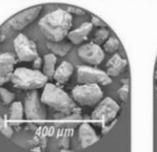
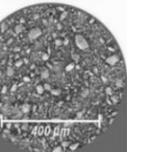
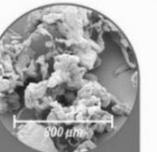
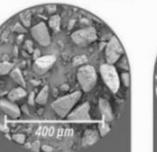
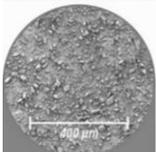
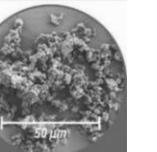
Микрокристаллическая целлюлоза за рубежом выпускается под торговой маркой Avicel®PH. В производстве таблеток используется несколько сортов МКЦ марки Avicel:

Марка (сорт)	Характеристика, особенности применения
Avicel PH-101 (с размером частиц 50 мкм)	
Avicel PH-102 (с размером частиц 90 мкм)	
Avicel PH-103	
Avicel PH-105	

Лактоза

Meggle (Германия) — одна из ведущих компаний мировой индустрии в производстве фармакопейной лактозы моногидрат и смесей для фармацевтической промышленности на ее основе

Марка (сорт)	Характеристика, особенности применения
Безводная лактоза	
Лактоза моногидрат	
Гранулированная без- водная лактоза	
Лактоза, высушенная распылением	

Tableting					Powder preparations	Dry powder inhalation	
Granulation	Direct compression				sieved	sieved	milled
milled	agglomerated	spray-dried	anhydrous	co-processed			
 GranuLac® 70	 Tablettose® 70	 FlowLac® 90	 DuraLac® H	 Cellactose® 80	 PrismaLac® 40	 InhaLac® 70	 InhaLac® 140
 GranuLac® 80	 Tablettose® 80	 FlowLac® 100		 MicroceLac® 100	 CapsuLac® 60	 InhaLac® 120	 InhaLac® 150
 GranuLac® 140	 Tablettose® 100			 StarLac®	 SacheLac® 80	 InhaLac® 160	 InhaLac® 180
 GranuLac® 200				 CombiLac®	 SpheroLac® 100	 InhaLac® 230	 InhaLac® 300
 GranuLac® 230				 RetaLac®		 InhaLac® 251	 InhaLac® 400
 SorboLac® 400				sustained release			 InhaLac® 500 micronized

Поливинилпирролидон (ПВП)

«Повидон»/«Поливидон» (растворим в воде) и «Кросповидон»/ «Сополивидон» (не растворим в воде).

ПВП выпускается под разными торговыми марками, а именно:

Плаздоны (водорастворимые), Полиплаздоны (водонерастворимые, ISP, США) и Коллидоны (как водорастворимые, так и водонерастворимые, BASF, Германия).

ПВП могут использоваться как в сухом виде, так и в виде растворов. Существует несколько типов Плаздонов в зависимости от константы «К» — величины, характеризующей вязкость раствора:

Тип повидона	К	Рекомендуемое содержание в таблетке, %	Особенности применения
Plasdone K-25			
Plasdone K 29/30			
Plasdone K-90			
Plasdone S-630			
Коллидон 25			
Коллидон 30			
Коллидон 90 F			



Примеры:

Примеры:

Рекомендуемые концентрации:

Рекомендуемые концентрации:

Механизм действия:

Механизм действия:

Характеристика основных супердезинтегрантов:

Супердезинтегрант	Характеристика вещества (определение по ГФ), механизм действия	Примеры торговых наименований
Кросповидон		
Натрия крахмал гликолят		
Кроскармеллоза натрия		

Способы введения разрыхляющих веществ в таблеточную массу

Способ введения	Особенности применения

Крахмал

Тип	Характеристика	Выполняемые функции	Особенности применения
Кукурузный			
Рисовый			
Картофельный			
Прежелатинизированный			

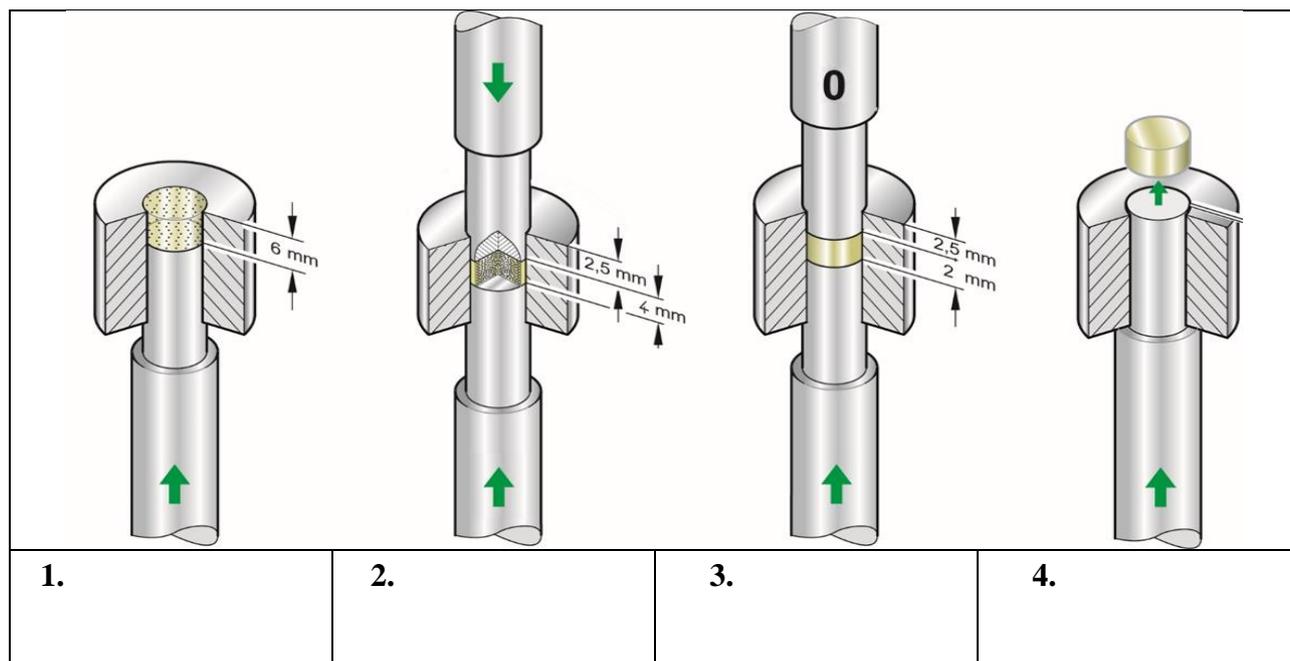
Антифрикционные вещества

Вещество	Характеристика	Нормируемое количество	Особенности применения
Кремния диоксид коллоидный (аэросил)			
Кальция стеарат			
Магния стеарат			
Стеариновая кислота			
Натрия стеарил фумарат			

Применение готовых комбинаций вспомогательных веществ

Торговое наименование	Состав (количество)	Функции компонентов	Применение	Примечание
Ludipress®				
Starlac®				
CombiLac®				
Di-Pac®				
PharmaBurst™500				

Задание 6. Подпишите основные стадии механической теории таблетирования.



Задание 7. Каждый студент выполняет в соответствии со своим номером в журнале. Из представленного списка берется лекарственное средство (ЛС):

1. Эутирокс.
2. Мальтофер таблетки жевательные.
3. Дюфастон.
4. Конкор.
5. Аспирин шипучие таблетки.
6. Кардиомагнил.
7. Канефрон таблетки.
8. Флемоксин Соллютаб.
9. Арифон ретард.
10. Фарматекс.
11. Но-шпа.
12. Престанс.
13. Гастал.
14. 5-НОК.

Для указанного ЛС приводится характеристика по следующему плану:

Описание ЛС в соответствии с инструкцией по медицинскому применению:

Показания к применению:

Состав таблеток в виде таблицы.

Ингредиент	Количество, мг	Процентное содержание	Выполняемая функция
Средняя масса таблетки (определяется экспериментально)			
Высота таблетки _____ мм, диаметр таблетки _____ мм (определяется экспериментально)			
Источник информации			

Массу ингредиентов укажите с точностью до второго знака после запятой. Массу вспомогательных веществ студент находит самостоятельно, пользуясь информацией на сайтах www.rceth.by/Refbank/; www.vidal.ru и www.rlsnet.ru или на других доступных ресурсах.

Занятие 4

ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ СХЕМЫ ПРОИЗВОДСТВА ТАБЛЕТОК. ЛАБОРАТОРНАЯ РАБОТА

Вопросы для самоподготовки:

1. Технологическая и аппаратурная схемы производства таблеток методом прямого прессования.
2. Технологическая и аппаратурная схемы производства таблеток с применением сухого гранулирования.
3. Технологическая и аппаратурная схемы производства таблеток с применением влажного гранулирования.
4. Таблетирование и таблеточные машины. Обеспыливание. Применяемое оборудование.
5. Фасовка. Упаковка (назначение, виды упаковки). Маркировка. Применяемое оборудование.

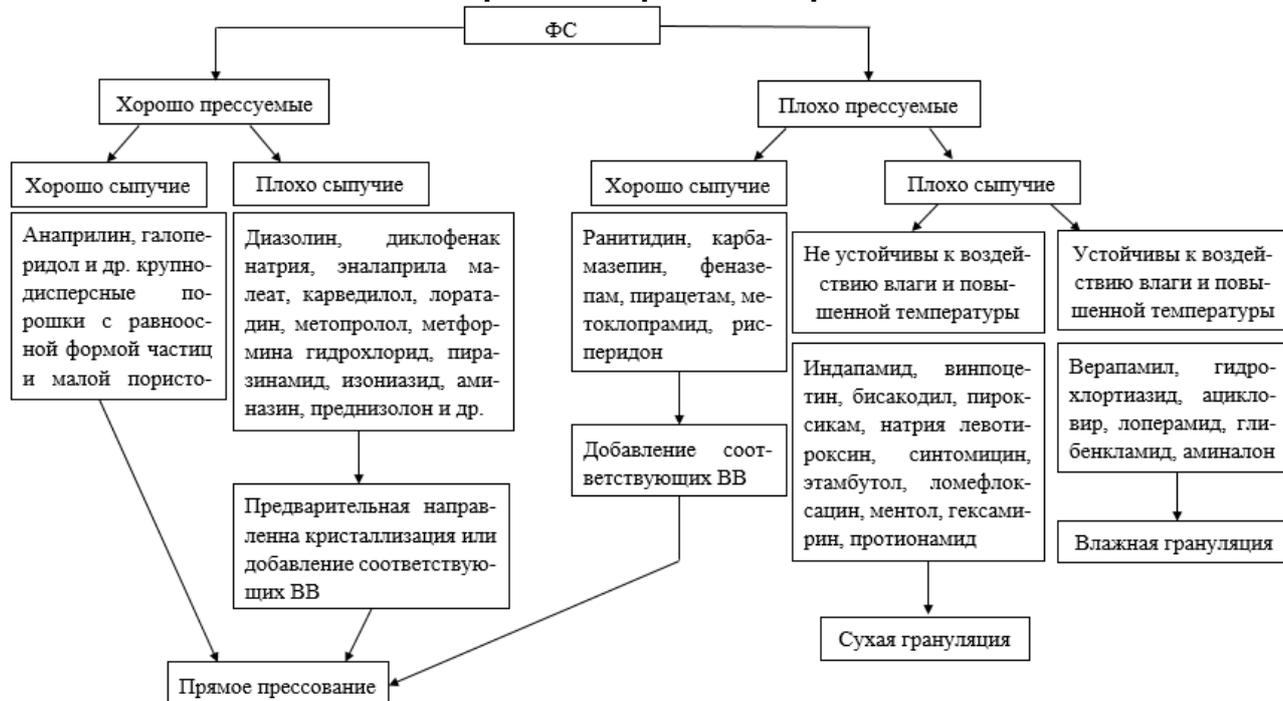
Алгоритм занятия:

1. Обсуждение вопросов темы.
2. Выполнение практического задания.
3. Выполнение лабораторной работы.

Материалы для подготовки:

4. Лекционный материал.
5. *Оборудование* в промышленной технологии лекарственных средств : учеб.-метод. пособие / Н. С. Голяк [и др.]. Минск: БГМУ, 2021. С. 54–60, 64–66.
6. *Фармацевтическая технология*. Промышленное производство лекарственных средств : учеб. : в 2 т. Т. 2 / И. И. Краснюк [и др.] ; под ред. И. И. Краснюка, Н. Б. Деминой. Москва : ГЕОТАРД-Медиа, 2022. С. 275–292, 308–315.
7. *Технология* лекарств промышленного производства : учеб. : в 2 ч. / В. И. Чуешов. Новая книга, 2014. Ч. 1. С. 207–241, 278–280.

Алгоритм выбора метода прессования



ПРАКТИЧЕСКОЕ ЗАДАНИЕ

Задание 1. Нарисуйте технологическую схему производства таблеток по указанию преподавателя. Рядом с каждой стадией/операцией укажите используемое оборудование.

Варианты технологических схем производства таблеток:

- методом прямого прессования, покрытые или не покрытые оболочками;
- методом сухого гранулирования, покрытые или не покрытые оболочками;
- методом влажного гранулирования, покрытые или не покрытые оболочками.

Задание 2. Перечислите технологические показатели, учитываемые при выборе способа изготовления таблеток.

Показатель	Требования к грануляту	Требования к массе для прямого прессования
Форма и размер частиц		
Соотношение фракций в таблеточной массе		
Сыпучесть		
Насыпная плотность		
Прессуемость		
Влажность		
Дополнительные показатели		

Задание 3. Перечислите отличия роторной таблеточной машины от кривошипной таблеточной машины.

Задание 4. Укажите, какие материалы используются для первичной упаковки. Приведите их в порядке возрастания эффективности защиты таблетки.

Ситуационная задача 1

В условиях промышленного производства необходимо получить таблетки с использованием фармацевтической субстанции эналаприла малеата. На основании изучения физических и технологических свойств было обнаружено, что сыпучесть субстанции составляет $2,0 \pm 0,3$ г/с, прессуемость 42 Н, частицы размером до 50 мкм составляют большую массу субстанции, частицы эналаприла представляют собой плоские пластинки с присутствием палочек и призм. На основании изученных свойств данной фармацевтической субстанции предложите технологию таблетирования, ответ обоснуйте.

Ситуационная задача 2

Вы аппаратчик таблетпресса. Каковы ваши действия после установки прессинструмента?

**ЛАБОРАТОРНАЯ РАБОТА
«ПРОИЗВОДСТВО ТАБЛЕТОК»**

Цель работы: приобрести навыки выполнения технологического процесса производства таблеток методом влажного гранулирования, определение технологических свойств порошков и контрольных показателей стадии «Таблетирование».

Реагенты, посуда, аппаратура: гранулы, полученные в лабораторной работе «Гранулирование», шпатели, капсуляторка пластмассовая, пестики, кисточка; сито (0,5 мм и 0,18 мм), лабораторные весы, таблет-пресс, флаконы с навинчивающимися пробками, штангенциркуль.

Выполнение лабораторной работы

1. Группа работает по подгруппам, в зависимости от используемого связывающего вещества (см. работу «Гранулирование»).

2. Провести регрануляцию: просеять гранулы через сито с размером отверстий 0,5 и 0,18 мм, выделяя фракцию от 0,18 до 0,5 мм и отсеивая пыль. Взвесить полученные фракции.

3. Изготовить таблетки на однопуансонном (одноматричный) ручном таблеточном пресс TDP-0T с давлением сжатия 1,5 КН.

4. Определить контрольные показатели стадии «Таблетирование»:

а) **Внешний вид.** Осмотреть таблетки. Обратит внимание на следующие позиции (выбрать нужный вариант или дописать свой):

– выступы (поверхность в выступах, с прилипшими частицами порошка)

– углубление (лунки, выкрошенные части таблетки)

– грязь или пыль на таблетке

– мраморность (неравномерный цвет, локальное, местное изменение цвета)

– сколы (отслоение или сколы таблетки, уменьшение толщины)

– крошение

– царапины по поверхности таблетки

По внешнему виду таблетки должны соответствовать требованиям НД: должны иметь круглую или иную форму (приложение) с плоскими или двояковыпуклыми поверхностями (указать внешний вид изготовленных таблеток) _____

_____, с целыми краями, поверхность должна быть гладкой и однородной, цвет _____ равномерным, если в частных статьях нет других указаний.

б) **Отношение высоты к диаметру.** Измерить штангенциркулем высоту (h) и диаметр (d) 10 таблеток. Рассчитать отношение высоты к диаметру в процентах (отношение высоты к диаметру должно составлять от 30–40 %), результат оформить в виде табл. 1.

Таблица 1

№ таб- летки	h, мм	d, мм	h/d × 100%	Вывод о соответствии
1				
2				
3				
4				
5				
6				
7				
8				
9				
10				

в) **Однородность массы для единицы дозированного ЛС** (статья 2.9.5 ГФ Республики Беларусь / статья 2.1.9.5 Фармакопеи Союза). Взвесить 20 таблеток вместе и полученный результат разделить на 20 для получения средней массы таблетки. Взвесить 20 таблеток по отдельности и массу каждой сравнить со значением средней массы таблетки.

Таблица 2

Расчет средней массы таблетки

№ таб- летки	Масса таблетки m, г	Средняя масса таблетки m _{ср} , г	Отклонение в массе отдельной таблетки Δm, г	Отклонение в массе, Δm/m × 100%	Вывод о соот- ветствии (+/-)
1					
2					
3					
4					
5					
6					
7					
8					
9					
10					
11					
12					
13					
14					
15					
16					
17					
18					
19					
20					

ЛС считают выдержавшим испытания, если не более 2 индивидуальных масс отклоняются от средней массы на величину, превышающее значение, указанное в табл. 3.

Таблица 3

Допустимые отклонения для таблеток без оболочки и покрытые пленочной оболочкой

Средняя масса	Допустимые отклонения, %
80 мг и менее	± 10
Более 80 мг, но менее 250 мг	$\pm 7,5$
250 мг и более	± 5

При этом ни одна индивидуальная масса не должна отклоняется от средней массы на величину, в два раза превышающую значение, указанное в табл. 3.

5. Рассчитать коэффициент уплотнения (сжатия) и прессуемость.

6. Фасовка, упаковка, маркировка. Таблетки поместить в стеклянный флакон и оформить этикетку.

Наименование ЛП (действующее вещество, дозировка) _____
Количество таблеток в упаковке _____
Номер серии ЛП _____
Дата изготовления _____
Срок годности _____
Условия хранения: _____ _____

7. Составить уравнение материального баланса на стадии «Таблетирование». Найти технологическую трату, выход и расходный коэффициент.

ЗАНЯТИЕ 5
ВЫСВОБОЖДЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ ИЗ ТАБЛЕТОК.
ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ТАБЛЕТОК. ЛАБОРАТОРНАЯ РАБОТА

Вопрос для самоподготовки:

1. Показатели качества таблеток. Применяемое оборудование.
 - Распадаемость.
 - Растворение.
 - Прочность таблетки без оболочки на истирание.
 - Прочность таблетки на сжатие.
 - Однородность массы.
 - Однородность дозированных единиц.
 - Однородность содержания.

Алгоритм занятия:

1. Обсуждение вопросов темы.
2. Выполнение лабораторной работы.
3. Решение задач.

Материалы для подготовки:

1. Лекционный материал.
2. *Оборудование* в промышленной технологии лекарственных средств : учеб.-метод. пособие / Н. С. Голяк [и др.]. Минск: БГМУ, 2021. С. 110–115.
3. *Государственная фармакопея Республики Беларусь (ГФ РБ II)* : в 2 т. Т.1 : Общие методы контроля качества лекарственных средств / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении ; под общ. ред. А. А. Шерякова. Молодечно : Победа, 2012. С. 417–419, 432–433, 420–422.
4. *Фармакопея Евразийского экономического союза*. Москва, 2020. С. 302–304, 306–308, 321–322.
5. *Фармацевтическая технология*. Промышленное производство лекарственных средств : учеб. : в 2 т. Т. 2 / И. И. Краснюк [и др.] ; под ред. И. И. Краснюка, Н. Б. Деминой. Москва : GEOTARD-Медиа, 2022. С. 340–352.
6. *Технология* лекарств промышленного производства : учеб. : в 2 ч. / В. И. Чуешов. Новая книга, 2014. Ч. 1. С. 266–278.

ПРАКТИЧЕСКОЕ ЗАДАНИЕ

Задание 1. Укажите номер статьи в ГФ РБ и Фармакопеи Союза

Название статьи	ГФ РБ	Фармакопеи Союза
Распадаемость		
Растворение		
Прочность таблетки на сжатие.		
Прочность таблетки без оболочки на истирание		
Однородность массы		
Однородность дозированных единиц.		
Однородность содержания		

Фармакопейные показатели качества таблеток

Показатель	Прибор. Условия проведения	Количество таблеток для анализа	Интерпретация результата / Исключения
Описание			
Подлинность			
Количественное определение действующих веществ			
Количественное определение примеси			
Содержание вспомогательных веществ			
Средняя масса			
Однородность массы			

Показатель	Прибор. Условия проведения	Количество таблеток для анализа	Интерпретация результата / Исключения
Распадаемость			
Растворение			

Показатель	Прибор. Условия проведения	Количество таблеток для анализа	Интерпретация результата / Исключения
Однородность содержания действующих веществ в единице дозированного ЛС			
Однородность дозированных единице			
Прочность таблетки без оболочки на истирание			

Показатель	Прибор. Условия проведения	Количество таблеток для анализа	Интерпретация результата / Исключения
Прочность таблетки на сжатие			
Органические растворители			
Потери в массе при высушивании или вода			
Дисперсность			
Микробиологическая чистота			
Упаковка			
Маркировка			
Хранение			
Срок годности			

ЛАБОРАТОРНАЯ РАБОТА «ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ТАБЛЕТОК»

Цель работы: приобрести навыки проведения фармацевтико-технологических испытаний таблеток.

Реагенты, посуда, аппаратура: таблетки папаверина гидрохлорид, полученные в предыдущей лабораторной работе, лабораторные весы, фриабилятор, кисточки, сито, вода очищенная, 0,1 М раствор HCl, концентрированная азотная кислота, мерный цилиндр на 1000 мл, тестер растворимости фирмы «Erweka» DT 800; мерная колба на 50,0 мл, стакан на 250 мл, мерная пипетка на 10 мл, спектрофотометр, кюветы 2 шт.; стандартный раствор папаверина гидрохлорид (0,02 г/л), электрическая плитка, предметные стекла.

Методические указания по выполнению лабораторной работы

Испытания таблеток проводятся согласно ГФ Республики Беларусь / Фармакопеи Союза.

1. Идентификация (подлинность) АФИ. 0,1 г порошка растертых таблеток папаверина гидрохлорид помещают в фарфоровую чашку, прибавляют несколько капель концентрированной азотной кислоты. Должно появиться желтоватое окрашивание, переходящее при нагревании в оранжевое.

! Проводится под тягой с соблюдением мер безопасности.

Результат анализа _____

2. Тест «Распадаемость» необходим для текущего контроля качества таблеток и капсул, обеспечения однородности внутри серий, оценки стабильности ЛС, разработки единых стандартов при получении ЛС от различных поставщиков.

Нормы распадаемости таблеток и капсул:

- для **желудочно-растворимых** таблеток **без оболочки** — не более 15 минут;
- время распада **желудочно-растворимых таблеток в пленочной оболочке** — 30 минут;
- **дражированные** таблетки должны распадаться в течение 60 минут;
- **кишечнорастворимые таблетки и капсулы** любого типа не должны распадаться в кислой среде в течение 2-х часов. Затем образцы промываются водой и помещаются в щелочную среду, где таблетка должна полностью распадаться не позже, чем через 60 минут;
- твердые и мягкие **желатиновые капсулы** — не более 30 минут.

Определение распадаемости таблеток не дает информации о количественном высвобождении лекарственных веществ из распавшейся лекарственной формы и не позволяет сделать заключение о их доступности.

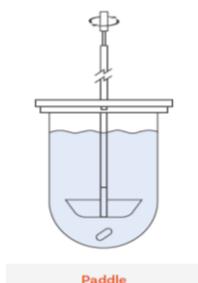
Более надежным контролирующим методом является «тест-растворение». При этом анализируется количество лекарственного вещества (в интервалах времени), диффундирующего из целых или распавшихся таблеток в растворяющую жидкость.

3. Тест «Растворение» позволяет определить высвобождение лекарственного вещества из лекарственной формы.

Под **степенью растворения** понимают количество действующего вещества в процентах от содержания, указанного в разделе «Состав», которое в условиях, описанных в частной статье, должно перейти в раствор.

Для проведения испытания используется **прибор** с лопастью-мешалкой. В качестве **среды** растворения использовать 500 мл 0,1 М раствор кислоты хлористоводородной. Температура среды растворения составляет $37,0 \pm 0,5$ °С.

Если проводится тест «Растворение», то тест на «Распадаемость» может не проводиться.



Выполнение работы

Испытание проводят на 6 таблетках. Отбор пробы — через 45 минут после начала испытаний отбирают пипеткой пробу раствора 25 мл и разбавляют в мерной колбе на 50,0 мл 0,1 М раствором HCl.

Измеряют оптическую плотность испытуемого (A_x) и стандартного ($A_{ст.}$) растворов на спектрофотометре в длине волны 330 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм, используя в качестве раствора сравнения 0,1 М раствор хлористоводородной кислоты.

Результаты измерений

№ опыта	1	2	3	Среднее значение
$A_{ст.}$				
A_x				

Содержание папаверина гидрохлорида $C_{20}H_{21}NO_4 \cdot HCl$ вычисляют по формуле:

$$C_x = \frac{C_{ст.} \cdot A_x}{A_{ст.}} =$$

Рассчитывают количество вещества, перешедшего в раствор (с учетом разбавления) в % от дозы. Содержание вещества в таблетке принимается за 100 %.

Интерпретация результатов

Проводится в соответствии с нижеприведенной таблицей для 1 группы — таблетки; таблетки, покрытые оболочкой; капсулы.

Интерпретация результатов испытания «Растворение» для твердых дозированных лекарственных форм 1 группы

Уровень	Количество испытуемых единиц	Критерии приемлемости
S_1	6	Для каждой испытуемой единицы: в среду растворения должно высвободиться не менее $Q + 5\%$ от номинального содержания действующего вещества
S_2	6	Среднее количество высвободившегося в среду растворения действующего вещества из 12 испытуемых единиц лекарственной формы ($S_1 + S_2$) должно быть не менее Q и не должно быть ни одной единицы, где в среду растворения перешло бы менее $Q - 15\%$ от номинального содержания действующего вещества
S_3	12	Среднее количество высвободившегося в среду растворения действующего вещества из 24 испытуемых единиц лекарственной формы ($S_1 + S_2 + S_3$) должно быть не менее Q ; только для 2 единиц может быть менее $Q - 15\%$, и ни для одной единицы не должно быть менее $Q - 25\%$ от номинального содержания действующего вещества

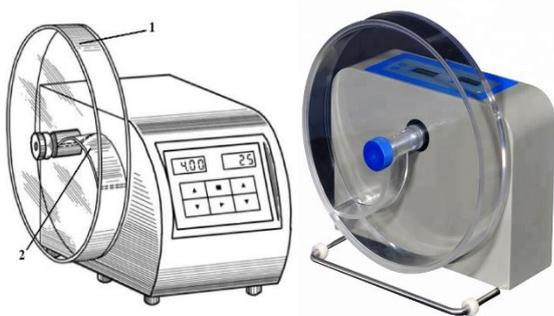
Примечание: Q — нормируемое общее количество растворившегося действующего вещества, выраженное в % от номинального содержания. Если нет других указаний в частной статье, то значение Q принимается равным 75 %.

Сравнить скорость растворения и распадаемости таблеток, полученных с использованием разных связывающих веществ.

Связующее	Растворение	Распадаемость

Вывод:

4. Прочность таблеток без оболочки на истирание. Определяют в специальном приборе (фриабиллятор), который позволяет определить повреждения поверхности таблеток под воздействием механического удара и истирания.



При массе одной таблетки более 650 мг для проведения теста берут 10 таблеток. При массе одной таблетки 650 мг или менее для испытания берут такое количество таблеток, чтобы их общая масса находилась как можно ближе к 6,5 г.

Таблетки помещают на сито и тщательно удаляют пыль с помощью мягкой кисточки. Таблетки взвешивают (точная навеска) и помещают в барабан. После 100 оборотов (на приборе задается время 5 мин при скорости вращения барабана 20 оборотов/мин) таблетки извлекают, обеспыли-

вают и взвешивают. Потеря в массе не должна превышать 1,0 %.

Если после испытания обнаруживают треснутые, расколотые или разбитые таблетки, то результат признают неудовлетворительным.

Если полученные результаты вызывают сомнения (имеются лишь единичные незначительные трещины или сколы, или потеря в массе незначительно превышает нормируемое значение) испытание повторяют еще дважды. Потеря в массе в каждом из дополнительных испытаний или средняя потеря в массе, вычисленная по результатам 3 испытаний, не должна превышать нормированное значение.

Результаты эксперимента:

$m_n =$

$m_k =$

Визуальный контроль внешнего вида таблеток _____

Потери в массе рассчитываются по формуле:

$$\Pi = \frac{m_n - m_k}{m_n} \cdot 100 \% =$$

5. Прочность таблеток на сжатие. Заполнить самостоятельно по аналогии с Ч. 3 данной работы.



Решение задач

1. Рассчитайте прочность таблеток анальгина на истирание, если начальная масса таблеток, загруженных во фриабильатор, составила 5,00 г, а масса таблеток после истирания — 4,55 г. Удовлетворяет ли полученный результат требованиям ГФ?

2. При анализе качества таблетки ацетилсалициловой кислоты 500 мг (средняя масса таблетки 0,65 г) имели мраморную поверхность, сколы. Отклонения в массе отдельных таблеток составили $\pm 5,2\%$, прочность на истирание равна 96 %, время распадаемости 10 мин, за 45 мин высвободилось 75 % лекарственного вещества. Сделайте аргументированный вывод о качестве таблеток. Укажите условия и аппаратуру проведения тестов.

Решение.

Описание

Средняя масса таблетки

Отклонение в массе

Прочность на истирание

Распадаемость

Вывод:

3. Сотруднику отдела контроля качества на анализ доставили таблетки парацетамола серии 010223. При оценке внешнего вида специалистом замечены черные точки и пятна на поверхности каждой из таблеток. Какие дальнейшие действия сотрудника? Что могло привести к такому дефекту таблеток?

Заполнить сертификат качества на изготовленные таблетки.

СЕРТИФИКАТ КАЧЕСТВА

Наименование продукции _____
Номер серии _____
Количество, ед. _____
Дата производства _____

Показатели контроля качества

Показатель	Требования НД	Результаты испытаний
Описание	Таблетки двояковыпуклые белого цвета с ровной гладкой поверхностью, без сколов и вкраплений	
Подлинность	Качественная реакция на папаверин. При взаимодействии с конц. азотной кислотой дает желтое окрашивание, при нагревании — переходит в оранжевое	
Однородность массы для единицы дозированного ЛС		
Средняя масса		
Распадаемость	Не более 15 минут	
Растворение	Не менее 75 % за 45 минут	
Количественное определение		
Примеси	Жидкостная хроматография любая примесь (не более 0,1 %) сумма примесей (не более 0,5 %)	
ВВ:	Тальк — не более ____% Стеариновая кислота — не более ____%	
Микробиологическая чистота	Папаверина гидрохлорид в условиях испытаний не обладает антимикробным действием Общее число аэробных бактерий в 1 г — не более 1000 Общее число грибов — не более 100 Escherichia coli — отсутствует	
Упаковка	В соответствии с ФСП. Стеклопластиковый флакон из темного стекла с навинчивающейся крышкой	
Маркировка	В соответствии с ФСП	
Хранение	В сухом, защищенном от света и влаги месте при температуре не выше 25 градусов	
Срок годности	5 лет	

Заключение

Подпись (укажите, кто подписывает сертификат качества)

ЗАНЯТИЕ 6
ПОКРЫТИЕ ТАБЛЕТОК ОБОЛОЧКАМИ. ДЕФЕКТЫ ТАБЛЕТОК.
ПРОИЗВОДСТВО ДРАЖЕ

Вопрос для самоподготовки:

1. Покрытие таблеток оболочками. Значение и цели.
2. Пленочные, прессованные и дражированные покрытия. Применяемое оборудование.
3. Дефекты таблеток.
4. Современные технологии производства таблеток.
5. Драже (определение, характеристика, достоинства, недостатки).
6. Технология получения. Оборудование, используемое для производства драже.
7. Микродраже. Способы получения.
8. Анализ рынка Республики Беларусь, ассортимент драже (доклад с презентацией).

Алгоритм занятия:

1. Обсуждение вопросов темы.
2. Выполнение практического задания.
3. Выполнение лабораторной работы.

Материалы для подготовки:

1. Лекционный материал.
2. *Оборудование* в промышленной технологии лекарственных средств : учеб.-метод. пособие / Н. С. Голяк [и др.]. Минск: БГМУ, 2021. С. 60–63
3. *Фармацевтическая технология*. Промышленное производство лекарственных средств : учеб. : в 2 т. Т. 2 / И. И. Краснюк [и др.] ; под ред. И. И. Краснюка, Н. Б. Деминой. Москва : GEOTARD-Медиа, 2022. С. 315–340, 352–363, 374–375.
4. *Технология* лекарств промышленного производства : учеб. : в 2 ч. / В. И. Чуешов. Новая книга, 2014. Ч. 1. С. 250–266, 280–290, 297–298.

ПРАКТИЧЕСКОЕ ЗАДАНИЕ

Задание 1. Укажите, с какой целью наносятся оболочки и какие требования к ним предъявляются.

Цель	Требования

Задание 2. Заполните таблицу «Виды покрытий».

Вид	Толщина покрытия	Используемое оборудование

Задание 3. Укажите вспомогательные вещества, применяемые для пленочного покрытия таблеток.

Группа	Назначение	Пример
Пленкообразователи		
Водорастворимые		
Желудочнорастворимые		
Кишечнорастворимые		
Нерастворимые		
Растворители для ...		
Водорастворимого покрытия		
Желудочнорастворимого покрытия		
Кишечнорастворимого покрытия		
Нерастворимого покрытия		
Пластификаторы		
Антиоксиданты		
Адгезивы		
Консерванты		
Пав		
Гидрофобизаторы		
Корригенты		
Вкуса		
Запаха		
Цвета		

Задание 4. Заполните таблицу по современным видам таблеточных покрытий.

Торговое наименование	Состав покрытия		Тип покрытия (применение)
	Компонент	Назначение	
Opadry® II			
Sepifilm® 752			
Eudragit® E			
Kollicoat® MAE 100P			
Opadry® EC			
Opadry® SGR			
Eudragit® RL			

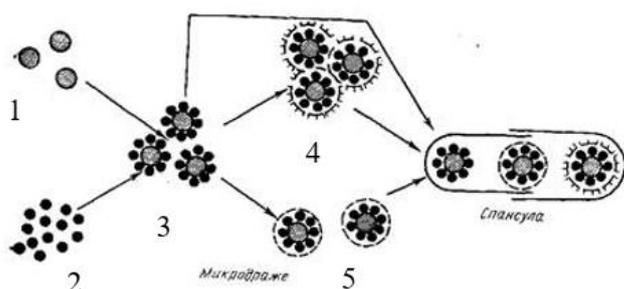
Задание 5. Дайте определение.

Драже (согласно ГФ Республики Беларусь) — это

Укажите способ получения драже:

Достоинства	Недостатки

Задание 6. Укажите, что получают данным способом и опишите каждую стадию.



Задание 7. Приведите примеры 6 ЛП в виде таблеток с пленочным покрытием и драже, выпускаемых фармацевтическими предприятиями Республики Беларусь.

Название предприятия	Название ЛП

Задание 8. Нарисуйте технологическую схему производства драже. Рядом с каждой стадией/операцией укажите используемое оборудование. Укажите показатели качества драже.

Задание 9. Определите дефекты таблеточных покрытий.

Дефект	Причина возникновения
	
	
	
	
	

Дефект	Причина возникновения
	
	
	
	
	

Дефект

Причина возникновения



ЗАНЯТИЕ 7

ПРОМЫШЛЕННОЕ ПРОИЗВОДСТВО КАПСУЛ. МИКРОКАПСУЛИРОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Вопросы для самоподготовки:

1. Капсулы (определение, достоинства, недостатки, классификация, номенклатура лекарственных форм Евразийского экономического союза).
2. Твердые желатиновые капсулы (форма, типоразмер, вместимость, комбинации наполнителей).
3. Мягкие желатиновые капсулы (форма, виды, размер, вместимость, наполнители).
4. Приготовление желатиновой массы (состав, характеристика основных и вспомогательных веществ, технологии получения).
5. Производство мягких желатиновых капсул (основные стадии, методы получения, оборудование).
6. Производство твердых желатиновых капсул (основные стадии, оборудование). Приведите примеры лекарственных средств, выпускаемые предприятиями РБ.
7. Оценка качества капсул.
8. Пути совершенствования капсул
9. Микрокапсулы (форма, размеры, цель, состав оболочек, методы микрокапсулирования) (доклад с презентацией).
10. Анализ рынка РБ, ассортимент мягких желатиновых капсул. Предприятия РБ, выпускающие капсулы (доклад с презентацией).
11. Анализ рынка РБ, ассортимент твердых желатиновых капсул. Предприятия РБ, выпускающие капсулы (доклад с презентацией).

Алгоритм занятия:

1. Обсуждение вопросов темы и работы оборудования.
2. Работа с технологическими и аппаратурными схемами производства капсул.
3. Просмотр видеороликов.
4. Выполнение практического задания.
5. Выполнение лабораторной работы.

Материалы для подготовки:

1. Лекционный материал.
2. *Оборудование* в промышленной технологии лекарственных средств : учеб.-метод. пособие / Н. С. Голяк [и др.]. Минск: БГМУ, 2021. С. 66–69.
3. *Фармацевтическая технология*. Промышленное производство лекарственных средств : учеб. : в 2 т. Т. 2 / И. И. Краснюк [и др.] ; под ред. И. И. Краснюка, Н. Б. Деминой. Москва : GEOTARD-Медиа, 2022. С. 375–399.
4. *Технология* лекарств промышленного производства : учеб. : в 2 ч. / В. И. Чуешов. Новая книга, 2014. Ч. 1. С. 316–355, 360–362.

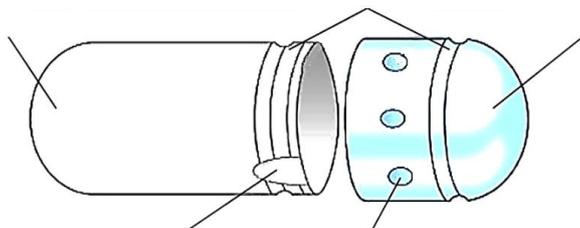
ПРАКТИЧЕСКОЕ ЗАДАНИЕ

Задание 1. Дайте определение.

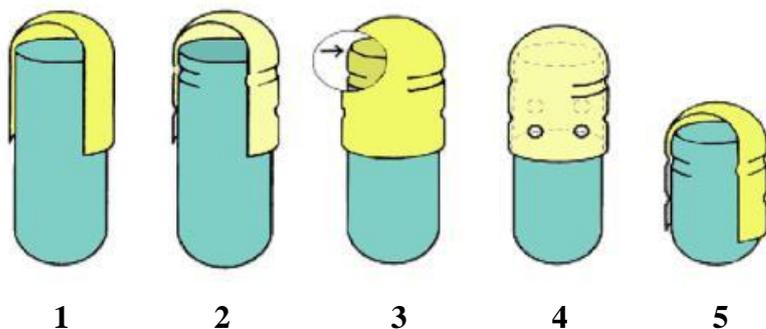
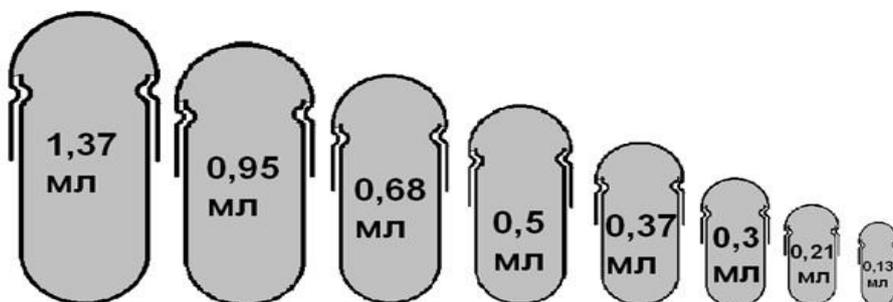
Капсула (согласно ГФ Республики Беларусь) —

Задание 2. Приведите классификацию капсул по технологии получения.

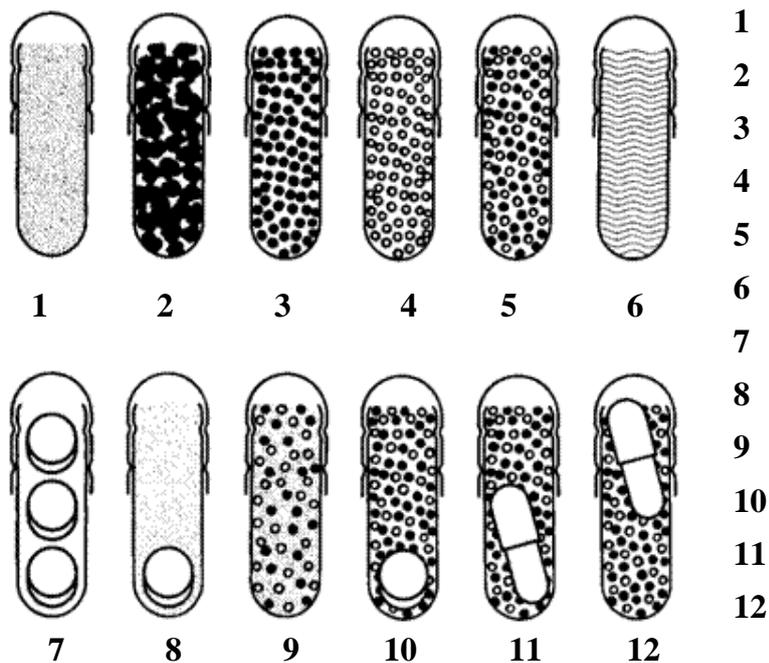
Задание 3. Укажите тип твердой желатиновой капсулы и подпишите названия частей.



Задание 4. Укажите типоразмер (нумерацию) твердых желатиновых капсул и виды капсул.



Задание 5. Укажите комбинации наполнителей для твердых желатиновых капсул.



Задание 6. Укажите форму и вместимость мягких желатиновых капсул, инкапсулируемую массу.



Задание 7. Укажите материалы для получения капсул (оболочек).

Группа	Пример
Пленкообразующие (основа)	
Растворители	
Пластификаторы	
Консерванты	

Группа	Пример
Корригенты вкуса цвета	
Замутнители	
Водопоглощающие агенты	
Дезинтегранты	
Скользящие	
ПАВ	
Вещества для нане- сения пленочного покрытия	

Задание 8. Укажите метод(ы) изготовления оболочек.

твердых желатиновых капсул	мягких желатиновых капсул

Задание 9. Приведите основные стадии изготовления желатиновой массы. Укажите, в производстве каких капсул применяется та или иная масса.

С набуханием желатина	Без набухания желатина

Задание 10. Приведите технологические схемы производства твердых и мягких желатиновых капсул.

Твердые желатиновые капсулы	Мягкие желатиновые капсулы
-----------------------------	----------------------------

Способ	Сущность
<i>Физический</i>	
<i>Физическо-химический</i>	
<i>Химический</i>	

Задание 13. Приведите примеры ЛП в капсулах, выпускаемых фармацевтическими предприятиями Республики Беларусь.

Название предприятия	Название ЛП

ЗАНЯТИЕ 8 КОНТРОЛЬНАЯ РАБОТА № 2

Вопросы для самоподготовки:

1. Классификация ЛФ по агрегатному состоянию.
2. Порошки (определение, достоинства, недостатки, классификации).
3. Технология промышленного изготовления порошков (технологическая схема производства, стадии, оборудование).
4. Дозирование и упаковка порошков. Принцип работы камерного вакуумного и шнекового дозаторов.
5. Стандартизация порошков по ГФ Республики Беларусь.
6. Сборы. Лекарственное растительное сырье. Достоинства. Недостатки. Классификация сборов.
7. Технология промышленного изготовления сборов (технологическая схема производства, стадии, оборудование).
8. Оценка качества сборов.
9. Перспективные формы выпуска сборов.
10. Гранулы (определение, характеристика, классификация, достоинства, недостатки).
11. Технология получения гранул.
12. Методы гранулирования. Механизм образования. Применяемое оборудование.
13. Сушка гранул. Применяемое оборудование.
14. Оборудование, позволяющие совместить технологические операции в одном аппарате.
15. Покрытие гранул оболочками.
16. Пеллеты.
17. Таблетки (определение, классификации (по применению, способу приготовления, составу, структуре строения таблетки, форме) по ГФ Республики Беларусь и учебникам). Преимущества и недостатки. Характеристика.
18. Требования к таблеткам (внешний вид, свойства).
19. Классификация свойств порошкообразных веществ.
20. Технологические свойства порошкообразных лекарственных веществ.
21. Теории таблетирования.
22. Вспомогательные вещества, используемые в производстве таблеток (назначение, классификация).
23. Технологическая и аппаратурная схемы производства таблеток методом прямого прессования.
24. Технологическая и аппаратурная схемы производства таблеток с применением сухого гранулирования.
25. Технологическая и аппаратурная схемы производства таблеток с применением влажного гранулирования.
26. Таблетирование и таблеточные машины. Обеспыливание. Применяемое оборудование.
27. Фасовка. Упаковка (назначение, виды упаковки). Маркировка. Применяемое оборудование.
28. Показатели качества таблеток (распадаемость, растворение, прочность таблетки без оболочки на истирание, прочность таблетки на сжатие, однородность массы, однородность дозированных единиц, однородность содержания). Применяемое оборудование.
29. Покрытие таблеток оболочками. Значение и цели. Пленочные, прессованные и дражированные покрытия. Применяемое оборудование.
30. Дефекты таблеток.
31. Современные технологии производства таблеток.

32. Драже (определение, характеристика, достоинства, недостатки).
33. Технология получения. Оборудование, используемое для производства драже.
34. Микродраже. Способы получения.
35. Капсулы (определение, достоинства, недостатки, классификация).
36. Твердые желатиновые капсулы (форма, типоразмер, вместимость, комбинации наполнителей).
37. Мягкие желатиновые капсулы (форма, виды, размер, вместимость, наполнители).
38. Приготовление желатиновой массы (состав, характеристика основных и вспомогательных веществ, технологии получения).
39. Производство мягких желатиновых капсул (основные стадии, методы получения, оборудование).
40. Производство твердых желатиновых капсул (основные стадии, оборудование).
41. Оценка качества капсул.
42. Пути совершенствования капсул.
43. Микрокапсулы (форма, размеры, цель, состав оболочек, методы микрокапсулирования).
44. Задачи.

ЗАНЯТИЕ 9 ЗАЧЕТНОЕ ЗАНЯТИЕ

Вопросы для самоподготовки:

1. Промышленное производство лекарственных средств и его основные задачи. Технологический процесс. Технологическая стадия. Технологическая операция. Технологическая и аппаратурная схемы.
2. Материальный баланс (технологический выход, трата, расходный коэффициент и расходные нормы). Энергетический и технико-экономический баланс.
3. Промышленное производство ЛС в Республике Беларусь: количество предприятий, предприятия государственной и частной формы собственности. Структура фармацевтического предприятия и цеховой принцип организации производства.
4. Нормативная документация, применяемая на фармацевтическом предприятии. Лицензия.
5. Компьютерные технологии на фармацевтическом производстве. Технология анализа производственных процессов.
6. Надлежащая практика производства ЕАЭС. Структура.
7. Персонал (принцип и общие требования, ключевой персонал фармацевтического предприятия и его обучение). Часть 1. Глава 2 «Надлежащей практики производства».
8. Помещения и оборудование (принцип и общие требования, зоны и оборудование). Часть 1. Глава 3 «Надлежащей практики производства».
9. Документация (принцип и общие требования, регламентирующая и регистрирующая документация, правила надлежащего документального оформления, хранение документов). Часть 1. Глава 4 «Надлежащей практики производства».
10. Производство (принцип и общие требования, прекращение перекрестной контаминации при производстве, исходные материалы, готовая продукция). Часть 1. Глава 5 «Надлежащей практики производства».
11. Досье производственной площадки. Часть 3. Глава 1.
12. Машина (определение, принципиальная схема, назначение составных частей). Приемно-передаточные механизмы, предназначенные для передачи вращательного движения (устройство, принцип работы).
13. Приемно-передаточные механизмы, предназначенные для преобразования вращательного движения в возвратно-поступательное (устройство, принцип работы).
14. Аппараты (определение, отличие от машины, требования, классификация по назначению).
15. Контрольно-измерительные приборы (назначение, классификация по признакам).
16. Основные процессы фармацевтической технологии (виды, характеристика, применение).
17. Измельчение (цели; задачи; характеристика процесса; классы и теории измельчения; степень измельчения; факторы, влияющие на процесс; способы измельчения; назначение многоступенчатой системы измельчения).
18. Классификация машин по степени измельчения. Типы машин, устройство и принцип их работы (корнерезки и траворезки, валковая дробилка/мельница, мельницы – молотковая, дисковые барабанная, вибрационная, струйная).
19. Просеивание (цели; характеристика процесса; виды классификации по размеру зерен).
20. Механическая классификация. Сита (требования к материалу, классификация сетки по способу получения, факторы, влияющие на производительность). Классификация сит по методу приведения в движение, устройство и принцип их работы. Техника безопасности при работе с ситами. Магнитный уловитель (назначение, места установки).

21. Смешивание (цели; характеристика процесса; факторы, влияющие на скорость и качество смешивания).
22. Смесительное оборудование (материал, используемый для изготовления; классификации по способу смешивания, по характеру протекания процесса, скорости вращения, по типу перемещения потока частиц). Устройство и принцип работы смесителей (барабанного, гравитационного-ударно-распылительного, шнекового, червячно-лопастного, с механическим и пневматическим псевдооживлением, вибрационного).
23. Гидромеханика. Гидростатика и гидродинамика. Значение в производстве ЛС.
24. Жидкость (газ). Характеристика, виды движения, профили скоростей, критическое число Рейнольдса. Гидродинамика псевдооживленных слоев.
25. Перемешивание в жидкой среде – назначение, характеристика, контроль качества, способы. Способы перемешивания (классификация, характеристика).
26. Оборудование для механического перемешивания: лопастные, якорные, рамные, планетарные, пропеллерные, дисковые, турбинные мешалки.
27. Разделение гетерогенных систем – назначение, методы, характеристики, влияющие выбор метода и условий разделения.
28. Отстаивание. Характеристика, назначение, движущая сила процесса, скорость, продолжительность и условия отстаивания.
29. Оборудование для отстаивания: отстойники периодического, полунепрерывного и непрерывного действия, одноярусный гребковый отстойник непрерывного действия, многоярусный отстойник с промежуточной промывкой осадка.
30. Фильтрация. Характеристика, назначение, движущая сила процесса, скорость. Фильтрующие перегородки – классификация, требования, выбор.
31. Оборудование для фильтрации: нутч-фильтры, друк-фильтры, рамный фильтр-пресс.
32. Центрифугирование. Характеристика, назначение, движущая сила процесса, технические приемы создания центробежных сил, фактор разделения, факторы, влияющие на выбор оборудования.
33. Оборудование для центрифугирования: фильтрующие и отстойные центрифуги, сверхцентрифуга трубчатая, циклон.
34. Скруббер.
35. Характеристика тепловых процессов фармацевтической технологии. Способы распространения тепла, механизмы.
36. Теплоносители: назначение, классификация, характеристика. Схемы движения теплоносителей.
37. Нагревание: назначение, теплоносители и их физические свойства, требования при выборе теплоносителей.
38. Водяной пар. Достоинства и недостатки. Рабочая температура. Насыщенный (влажный, сухой) и перегретый пар. Получение. Нагревание острым и глухим паром: применение, расчет расхода пара.
39. Горячая вода, топочные газы, минеральные масла, электрическая энергия: применение, рабочая температура, достоинства и недостатки.
40. Охлаждение. Теплоносители (вода, воздух, низкотемпературные (лед, рассолы)): применение, рабочая температура, достоинства и недостатки.
41. Конденсация (применение, виды, аппараты). Криопроецессы.
42. Теплообменные аппараты. Классификация и характеристика теплообменников. Правила выбора и условия применения теплообменников.
43. Принцип работы теплообменников: паровая рубашка, кожухотрубный теплообменник, теплообменник «труба в трубе», змеевиковый погружной теплообменник, калорифер, барботер.

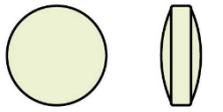
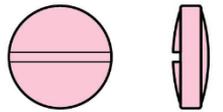
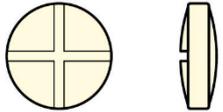
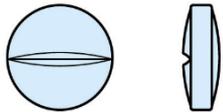
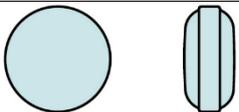
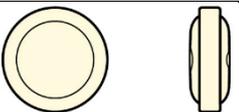
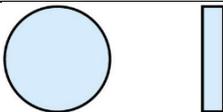
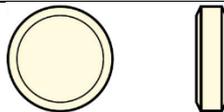
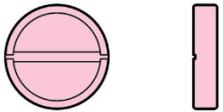
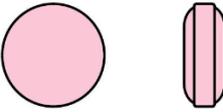
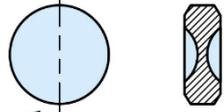
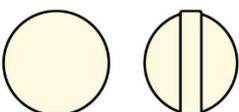
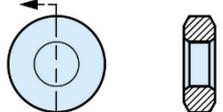
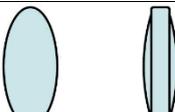
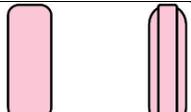
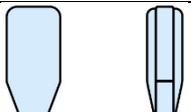
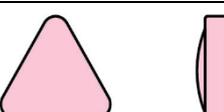
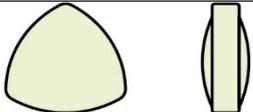
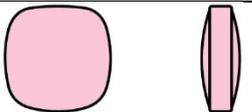
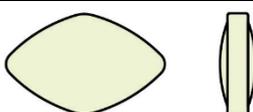
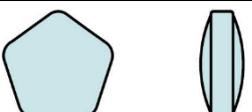
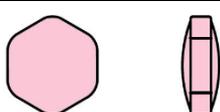
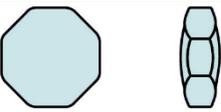
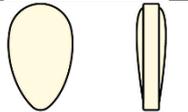
44. Массообменные процессы. Характеристика, классификация, применение. Массо-передача и массоотдача, схема процесса массопередачи.
45. Выпаривание (определение, применение, способы выпаривания, достоинства и недостатки, побочные явления и способы их преодоления).
46. Выпарные аппараты (выпарные чаши, вакуумные кубы, роторный прямоточный аппарат, пенный испаритель, вакуум-выпарная установка, однокорпусная выпарная установка, многокорпусная вакуум-выпарная установка, выпарная установка с термокомпрессией).
47. Сушка (определение, применение, отличие, факторы, влияющие на эффективность, сушильный агент и его свойства).
48. Теоретические основы сушки: статика и кинетика, уравнение массообмена, скорость сушки.
49. Способы сушки, классификация. Достоинства и недостатки сушилок.
50. Сушилки: вакуум-сушильный шкаф, вакуум-вальцовая, распылительная, сушилка с кипящим слоем, сублимационная, акустическая.
51. Классификация ЛФ по агрегатному состоянию.
52. Порошки (определение, достоинства, недостатки, классификации).
53. Технология промышленного изготовления порошков (технологическая схема производства, стадии, оборудование).
54. Дозирование и упаковка порошков. Принцип работы камерного вакуумного и шнекового дозаторов.
55. Стандартизация порошков по ГФ Республики Беларусь.
56. Сборы. Лекарственное растительное сырье. Достоинства. Недостатки. Классификация сборов.
57. Технология промышленного изготовления сборов (технологическая схема производства, стадии, оборудование).
58. Оценка качества сборов.
59. Перспективные формы выпуска сборов.
60. Гранулы (определение, характеристика, классификация, достоинства, недостатки).
61. Технология получения гранул.
62. Методы гранулирования. Механизм образования. Применяемое оборудование.
63. Сушка гранул. Применяемое оборудование.
64. Оборудование, позволяющие совместить технологические операции в одном аппарате.
65. Покрытие гранул оболочками.
66. Пеллеты.
67. Таблетки (определение, классификации (по применению, способу приготовления, составу, структуре строения таблетки, форме) по ГФ Республики Беларусь и учебникам). Преимущества и недостатки. Характеристика.
68. Требования к таблеткам (внешний вид, свойства).
69. Классификация свойств порошкообразных веществ.
70. Технологические свойства порошкообразных лекарственных веществ.
71. Теории таблетирования.
72. Вспомогательные вещества, используемые в производстве таблеток (назначение, классификация).
73. Технологическая и аппаратурная схемы производства таблеток методом прямого прессования.
74. Технологическая и аппаратурная схемы производства таблеток с применением сухого гранулирования.
75. Технологическая и аппаратурная схемы производства таблеток с применением влажного гранулирования.

76. Таблетирование и таблеточные машины. Обеспыливание. Фасовка. Упаковка (назначение, виды упаковки). Маркировка. Применяемое оборудование.
77. Показатели качества таблеток (распадаемость, растворение, прочность таблетки без оболочки на истирание, прочность таблетки на сжатие, однородность массы, однородность дозированных единиц, однородность содержания). Применяемое оборудование.
78. Покрытие таблеток оболочками. Значение и цели. Пленочные, прессованные и дражированные покрытия. Применяемое оборудование.
79. Дефекты таблеток.
80. Современные технологии производства таблеток.
81. Драже (определение, характеристика, достоинства, недостатки).
82. Технология получения. Оборудование, используемое для производства драже.
83. Микродраже. Способы получения.
84. Капсулы (определение, достоинства, недостатки, классификация).
85. Твердые желатиновые капсулы (форма, типоразмер, вместимость, комбинации наполнителей).
86. Мягкие желатиновые капсулы (форма, виды, размер, вместимость, наполнители).
87. Приготовление желатиновой массы (состав, характеристика основных и вспомогательных веществ, технологии получения).
88. Производство мягких желатиновых капсул (основные стадии, методы получения, оборудование).
89. Производство твердых желатиновых капсул (основные стадии, оборудование).
90. Оценка качества капсул.
91. Пути совершенствования капсул.
92. Микрокапсулы (форма, размеры, цель, состав оболочек, методы микрокапсулирования).
93. Задачи.

Перечень практических навыков

1. Изготовление сборов, гранул, таблеток, капсул.
2. Проведение фармацевтико-технологических испытаний сборов, порошков, гранул: описание, фракционный состав, насыпная плотность до и после усадки, сыпучесть, текучесть.
3. Проведение фармацевтико-технологических испытаний таблеток: описание, средняя масса, однородность массы для единицы дозированного лекарственного средства, распадаемость, растворение, прочность на истирание.
4. Проведение фармацевтико-технологических испытаний капсул: описание, однородность массы для единицы дозированного лекарственного средства, распадаемость, растворение.
5. Порядок переодевания персонала для работы в производственных помещениях класса чистоты «D» (с использованием симуляционного оборудования VR-завода).
6. Организация операции «Отбор проб исходных материалов» (с использованием симуляционного оборудования VR-завода).
7. Организация операции «Взвешивание» исходных материалов для производства серии лекарственного средства (с использованием симуляционного оборудования VR-завода).
8. Организация хранения материалов на складе фармацевтического предприятия (с использованием симуляционного оборудования VR-завода).
9. Организация производственного процесса таблеток (с использованием симуляционного оборудования VR-завода).

СТАНДАРТНЫЕ ФОРМЫ ТАБЛЕТОК

 Круглая выпуклая	 Круглая выпуклая с риской	 Круглая выпуклая с 2 рисками	 Круглая выпуклая с риской
 Круглая чашеобразная	 Круглая выпуклая с фаской и выемкой	 Круглая плоская	 Круглая плоская с фаской
 Плоская с фаской и риской	 Круглая плоская с фаской и 2 рисками	 Круглая выпуклая с фаской	 Круглая с выемкой
 Шарообразная с каймой	 Круглая с отверстием	 Капсуловидная	 Ромбовидная капсула
 Овальная	 Форма «пули»	 Стреловидная	 Треугольная
 Скругленный треугольник	 Квадратная	 Форма «подушки»	 Прямоугольная
 Скругленный прямоугольник	 Форма алмаза	 Пентагональная	 Гексагональная
 Октагональная	 Форма сердца	 D-образная форма	 Миндалевидная

СЕРТИФИКАТЫ КАЧЕСТВА ТВЕРДЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ



АО "Красногорсклекарства"

143444, Московская обл., г. Красногорск, мкр. Опалиха, ул. Мира, д. 25
Тел./факс: (495) 705-93-73, тел.: (495) 705-93-71
http://www.kris.ru E-mail: sales@kris.ru

ПАСПОРТ № ГПМ00000591

Контрольно-аналитическая и микробиологическая лаборатории ОКК

Арфазетин-Э 50 г.

Номер серии 20518 Дата выпуска 03.05.2018 г.
Количество в серии, шт 7 822
Годен до 01.06.2020 г.
Пробу отобрал Кривошеева Н.В.
Анализ выполнен по НД ЛС-000128-090211, изм.1,2

№	Наименование показателей	Требования НД	Результаты испытаний
1	Внешние признаки	Должны соответствовать НД	Соответствуют
2	Микроскопия	Должна соответствовать НД	Соответствует
3	Качественные реакции	Должны соответствовать НД	Подтверждены
4	Дубильных веществ, % не менее	2	3,2
5	Суммы органических кислот (в пересчете на яблочную кислоту), % не менее	3,5	4,1
6	Экстрактивных веществ, извлекаемых спиртом этиловым 40%, % не менее	23	24,3
7	Влажность, % не более	13	7,8
8	Зола общей, % не более	9	6,1
9	Зола, нерастворимой в 10% HCl, % не более	3	1,4
10	Частиц, не проходящих сквозь сито с отверстиями размером 5 мм, % не более	10	0
11	Частиц, проходящих сквозь сито с отверстиями размером 0,18 мм, % не более	10	1,7
12	Органической примеси, % не более	2	0,9
13	Минеральной примеси, % не более	1	0,2
14	Маркировка, упаковка	Должны соответствовать НД	Соответствуют
15	Масса содержимого упаковки	Должна соответствовать НД	Соответствует
16	Микробиологическая чистота	Должна соответствовать НД	Соответствует
17	Содержание радионуклидов цезия - 137 Бк/кг, не более	400	13,3
18	Содержание радионуклидов стронция - 90 Бк/кг, не более	200	22,4

Упаковка. Сбор измельченный. По 50г в пачки картонные с внутренним пакетом из бумаги термосвариваемой, ламинированной полипропиленом. Полный текст инструкции наносится на пачку.

Заключение: Отвечает требованиям НД ЛС-000128-090211, изм.1,2

Начальник ОКК Азаренкова Екатерина Сергеевна





АО "Красногорсклексредства"

143444, Московская обл., г. Красногорск, мкр. Опалиха, ул. Мира, д. 25
Тел./факс: (495) 705-93-73, тел.: (495) 705-93-71
http://www.krls.ru E-mail: sales@krls.ru

ПАСПОРТ № ГПМ00001044

Контрольно-аналитическая и микробиологическая лаборатории ОКК

Фитопектол® №2 (Грудной сбор №2) 35 г.

Номер серии 60918 Дата выпуска 06.09.2018 г.
Количество в серии, шт 9 951
Годен до 01.10.2021 г.
Пробу отобрал Лезина Г.А.
Анализ выполнен по НД ЛСР-004675/07-111207, изм.1

№	Наименование показателей	Требования НД	Результаты испытаний
1	Внешние признаки	Должны соответствовать НД	Соответствуют
2	Микроскопия	Должна соответствовать НД	Соответствует
3	Качественные реакции	Должны соответствовать НД	Подтверждены
4	Экстрактивных веществ, извлекаемых водой, % не менее	25	38,2
5	Влажность, % не более	13	8,4
6	Золы общей, % не более	20	13
7	Золы, нерастворимой в 10% HCl, % не более	5	1
8	Частиц, проходящих сквозь сито с отверстиями размером 0,2 мм, % не более	5	1,5
9	Органической примеси, % не более	1,5	0,7
10	Минеральной примеси, % не более	3	0,3
11	Маркировка, упаковка	Должны соответствовать НД	Соответствуют
12	Масса содержимого упаковки	Должна соответствовать НД	Соответствует
13	Микробиологическая чистота	Должна соответствовать НД	Соответствует
14	Содержание радионуклидов цезия - 137 Бк/кг, не более	400	0
15	Содержание радионуклидов стронция - 90 Бк/кг, не более	200	0

Упаковка. Сбор измельченный. По 35г в пачки картонные с внутренним пакетом из бумаги термосвариваемой, ламинированной полипропиленом. Полный текст инструкции наносится на пачку.

Заключение: **Отвечает требованиям НД ЛСР-004675/07-111207, изм.1**
Начальник ОКК Азаренкова Екатерина Сергеевна



Россия, 300004, г. Тула
Торховский проезд, д. 10
Тел./факс: (4872) 41-04-73

Лицензия № 00281-ЛС от 29 мая 2017 г. (выдана Министерством промышленности и торговли Российской Федерации)

ООО "ТУЛЬСКАЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ФАБРИКА"

ПАСПОРТ № 525

от « 07 » мая 2018 г.

Наименование лекарственного препарата	Магния сульфат, порошок для приготовления раствора для приема внутрь, 25 г
Регистрационный номер	ЛП-001628
Серия	50418
Количество	118972 пак.
Дата выпуска	май 2018 г.
Срок годности	апрель 2023 г.
Нормативный документ	ЛП 001628-060412

Наименование показателей качества по нормативному документу	Требования к качеству по нормативному документу	Результаты испытаний
Описание	Бесцветные призматические кристаллы, выветривающиеся на воздухе.	Бесцветные призматические кристаллы, выветривающиеся на воздухе.
Время растворения	Время растворения не более 10 мин.	6 мин
Подлинность	Характерная реакция на магний. Должен образовываться кристаллический осадок белого цвета. Характерная реакция на сульфаты. Должен образовываться осадок белого цвета	Образовывается кристаллический осадок белого цвета. Образовывается осадок белого цвета.
Прозрачность	Раствор должен быть прозрачным или выдерживать сравнение с эталоном I	Выдерживает сравнение с эталоном I
Цветность	Раствор должен быть бесцветным или выдерживать сравнение с эталоном В ₉	Выдерживает сравнение с эталоном В ₉
Кислотность	Не более 0,1 мл 0,01 М раствора натрия гидроксида	0,06 мл 0,01 М раствора натрия гидроксида
Тяжелые металлы	Не более 0,0005 %	Менее 0,0005 %
Потеря в массе при прокаливании	От 48,0 % до 52,0 %	51,0 %
Масса содержимого упаковки	25 г ± 3 % для одной упаковки ± 0,9 % для десяти упаковок	+ 1,3 % для одной упаковки + 0,5 % для десяти упаковок
Микробиологическая чистота	Категория 3А	Соответствует требованиям
Количественное определение	От 99,0 до 101,0 %	101,0 %
Упаковка	По 10 г, 20 г или 25 г в термосвариваемые пакеты из материала упаковочного из комбинированных материалов. Пакеты помещают в групповую упаковку с равным количеством	По 25 г в термосвариваемые пакеты из материала упаковочного из комбинированных материалов. Пакеты помещены в групповую упаковку с равным количеством



	инструкций по применению.	инструкций по применению.
<u>Маркировка</u>	На пакете указывают наименование производителя лекарственного препарата, его адрес, тел./факс, товарный знак, торговое наименование лекарственного препарата, МНН или химическое наименование, номер серии, номер регистрационного удостоверения, срок годности, лекарственную форму, состав, способ применения и дозы, массу препарата в граммах, условия отпуска, условия хранения, «Хранить в недоступном для детей месте», штрих-код.	На пакете указано: наименование производителя лекарственного препарата, его адрес, тел./факс, товарный знак, торговое наименование лекарственного препарата, МНН или химическое наименование, номер серии, номер регистрационного удостоверения, срок годности, лекарственная форма, состав, способ применения и дозы, масса препарата в граммах, условия отпуска, условия хранения, «Хранить в недоступном для детей месте», штрих-код.
<u>Хранение</u>	В сухом, защищенном от света месте при температуре не выше 25°C.	Соответствует требованиям.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: соответствует требованиям нормативного документа.

Уполномоченное лицо



МП

Крылова А.А.





СЕРТИФИКАТ АНАЛИЗА

Продукт: Антифлу Кидс порошок	Код продукта: 2949К
Количество в упаковке: 5	Серия: 043749
Тип упаковки: пакетики	Объем произведенной партии: 330 000 пакетиков
Дата производства: 07/2017	Годен до: 07/2020
Номер позиции: 1600482	
Заказчик: Байер Консьюмер Кэр	Страна-импортер: Россия
Лекарственная форма: Растворимый порошок	Номер регистрационного удостоверения: ЛС-000415
Номер протокола: 0817S013	Ссылка: QCTR Revision-00

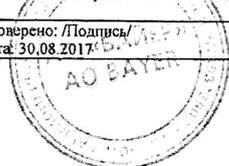
Тест		Спецификации	Результаты				
Описание		Белый или белый с желтоватым оттенком сыпучий порошок, включающий кристаллические частицы, с запахом малины.	Соответствует				
Растворимость		≤ 1 мин.	45 сек.				
Средняя масса содержимого		Содержимое 18 из 20 пакетиков не должно отклоняться более ± 5% от средней массы и содержимое одного пакетика не должно иметь отклонение от средней массы более чем на ± 10%	Соответствует				
Отклонение от средней массы		Допустимое отклонение: 12 г± 5% Предел: 11,4 г – 12,6 г	11,9 г				
		Метод					
Подлинность	Ацетаминофен	ТМ-014	Времена удерживания основных пиков на хроматограмме испытуемого раствора должны соответствовать временам удерживания пиков на хроматограмме стандартного раствора.			Соответствует	
	Хлорфенирамина малеат					Соответствует	
	Аскорбиновая кислота					Соответствует	
pH		ТМ-014	Предел: 2,5 – 4,0		3,1		
Однородность дозирования		ТМ-014	Однородность состава: Предел: AV: Макс. 15,0		Ацетаминофен Хлорфенирамина малеат Аскорбиновая кислота 3,2 2,7 2,5		
Количественное определение	Ацетаминофен	ТМ-014	Норма	160 мг	Пределы откл.	90 % - 110 % 144 мг - 176 мг	98,0 % 157 мг
				1 мг	Пределы откл.	90 % - 110 % 0,9 мг - 1,1 мг	98 % 1,0 мг
	Хлорфенирамина малеат		Норма	50 мг	Пределы откл.	95 % - 150 % 47,5 мг - 75 мг	120 % 60 мг
						ниже фиксируемого предела	
Идентифицируемые примеси ¹		ТМ-014	Предел: Макс. 0,1%				
Неидентифицируемые примеси ²	Ацетаминофен	ТМ-014	индивидуальный	Предел: Макс. 0,2%	ниже фиксируемого предела		
	Хлорфенирамина малеат	ТМ-014	общий	Предел: Макс. 2,0%	ниже фиксируемого предела		
			индивидуальный	Предел: Макс. 0,5%	ниже фиксируемого предела		
	Аскорбиновая кислота	ТМ-014	общий	Предел: Макс. 5,0%	ниже фиксируемого предела		
индивидуальный			Предел: Макс. 0,2%	ниже фиксируемого предела			
Микробиология ³	Общее количество аэробных бактерий	Фармакопея США <61>	Предел: ≤ 1000 КОЕ/г		соответствует		
	Общее количество дрожжевых и плесневых грибов	Фармакопея США <61>	Предел: ≤ 100 КОЕ/г		соответствует		
	Escherichia coli	Фармакопея США <62>	Предел: отсутствие/г		соответствует		

¹ Согласно гармонизированным требованиям к микробиологической чистоте Фармакопей США, Европейской фармакопей и Японской фармакопей

² Результаты фиксируются в отчете, если содержание идентифицируемых примесей ≥ 0,025%

³ Если неидентифицируемые примеси < 0,1%, это не регистрируется отдельно и не добавляется к общему количеству
если неидентифицируемые примеси ≥ 0,1%, это регистрируется отдельно с помощью RRT и включается в общее количество
0,1% был определен как отчетный порог на основе Максимальной суточной дозы ≤ 1 г

Рабочий стандарт: Том/Страница WV98/171; 862/181;856/158 CPC 20856 Партия № 172529	Дата: 29.08.2017
Настоящим подтверждаем, что вышеприведенная информация является достоверной и точной. Производство данной партии, включая процесс упаковки и контроля качества на вышеупомянутом заводе, находится в полном соответствии с требованиями GMP локальных регуляторных органов, а также в соответствии со спецификациями, указанными в нормативной документации импортирующей страны. Упаковка и анализ партии были проведены в соответствии с требованиями GMP. Отклонений не выявлено, что отражено в протоколе анализа.	
Проверено: /Подпись/ Дата: 30.08.2017	Утверждено: /Подпись/ Дата: 30.08.2017



Продукт / Product : Сертификат № / Certificate No. : Номер серии / Batch No. :	Нимесил®/ NIMESIL® 285049 81109
---	--

ПАРАМЕТР / PARAMETER	ТРЕБОВАНИЕ / SPECIFICATION	РЕЗУЛЬТАТЫ / RESULTS
КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ / ASSAY	От 95,0 до 105,0 мг / пакетик (95 %- 105 % от заявленного содержания) / From 95.0 to 105.0 mg / sachet (95 % - 105 % of the labelled claims)	98,9 мг / пакетик / mg/sachet (98,9 %)
ПОСТОРОННИЕ ПРИМЕСИ / IMPURITIES	Любая единичная примесь – не более 0,5 % / Any individual impurity – not more than 0.5 %	0,02 %
	Сумма примесей – не более 1,0 % / Total impurities – not more than 1,0 %	0,02 %
МИКРОБИОЛОГИЧЕСКАЯ ЧИСТОТА / MICROBIOLOGIC PURITY	Категория 3 A: Общее количество аэробных бактерий $\leq 10^3$ Грибов на г или мл $\leq 10^2$ E.coli отсутствуют / Category 3 A: $\leq 10^3$ total aerobic bacteria $\leq 10^2$ fungi per g or mL Absence of E.coli	Соответствует / Complies

Серия соответствует утвержденной спецификации и разрешена к выпуску уполномоченным лицом.
This batch complies with agreed specification and has been released by a Qualified Person

15/03/2018



Директор по качеству / Director of Quality



Санофи Винтроп Индустрия, Франция
196, Rue du Marshal Juin
45200 AMILLY-France

СЕРТИФИКАТ АНАЛИЗА

Депакин® Хроносфера, гранулы с пролонгированным высвобождением 250 мг N 30

Серия: **AM0031**

Дата изготовления: 08/02/2018
Годеи до: 02/2020
НД ЛСР-005197/08-030708

ТЕСТ	НОРМА	РЕЗУЛЬТАТЫ
Органолептические характеристики	Микрогранулы, без образования агломератов	Соответствует
Характеристики	Почти белого или слегка желтоватого цвета воскообразные микрогранулы, легко сыпучие	Соответствует
Подлинность IR-метод Метод ВЭЖХ	Положительно Положительно	Положительно Положительно
Средняя масса (мг)	720-796	772 мг
Однородность массы	Удовлетворительно	Соответствует
Растворение - Через 1 час (%) - Через 3 часа (%) - Через 8 часов (%) - Через 24 часа (%)	23-43 43-63 63-83 Не менее 80 %	39 % 61 % 80 % 94 %
Посторонние примеси*	Гептана-4 – не более 0,2% любой неидентифицированной примеси - не более 0,2%	Соответствует Соответствует
Микробиологическая чистота*	Изменение № 3, категория 3 А.	Соответствует
Количественное определение	От 31,4% до 34,7% (м/м) вальпроата натрия в препарате	32,1

*- Показатели введены согласно требованиям ИСКЛС. Фирма гарантирует качество по данным показателям.

Настоящим сертификатом, что данная информация соответствует действительности. Эта серия была произведена и упакована в полном соответствии с требованиями GMP и местных контролируемых органов. Данный препарат соответствует торговой марке зарегистрированной в импортируемой стране. Серия произведена, упакована, проанализирована и зарегистрирована в соответствии с GMP.

Решение: Выпущен 24/05/2018

Уполномоченное лицо: Caroline GRILLON

АО «Санофи Россия»
Адрес: 125009, Москва, ул. Тверская, 22. Тел.: (495) 721-1400. Факс: (495) 721-1411. www.sanofi.ru



Маркировка	В соответствии с НД
Хранение	Хранить в защищенном от света месте, при температуре не выше 25 ⁰ С.
Срок годности	5 лет.

Образец соответствует требованиям НД № П N012812/01-290109, изм. №1, изм.№2, изм №3

Контроль качества продукции
Плива Хрватска д.о.о.

Фамилия

M. Velikanović, 22. 08. 2018

ПОДПИСЬ
ШТАМП

PLIVA CROATIA Ltd
Quality Zagreb
Qualified Person
Marta Velikanović

Сертификат о качестве № 412 89181/1
выдан: 30.07.2018 г.

Наименование товара: ТРИХОПОЛ® таблетки вагинальные 500 мг блистеры 10 № 1

Серия		10618
Дата изготовления		06.2018
Срок годности		06.2021
Количество упаковок в серии		41953 x 10 табл.
Показатели	Требования	Результат испытания
Описание	Продолговатые, двояковыпуклые таблетки белого с желтоватым оттенком цвета	соответствует
Подлинность Спектрофотометрически	УФ-спектр поглощения испытуемого раствора в области от 230 до 350 нм должен иметь максимум при 277 ± 2 нм	соответствует
ВЭЖХ	Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания основного пика на хроматограмме стандартного раствора II	соответствует
Средняя масса и отклонение от средней массы	0,700 г \pm 5 % (средняя масса) 18/20 \pm 5%; 2/20 \pm 10% (отклонения от средней)	0,700 г соответствует
Распадаемость	Не более 30 мин	менее 30 мин.
Посторонние примеси ВЭЖХ	2-метил-4-нитроимидазола – не более 0,2% Единичной примеси – не более 0,2% Сумма примесей – не более 1,0%	менее 0,05 % менее 0,05 % менее 0,05 %
Микробиологическая чистота	ГФ XI Изменение № 3, категория 2	соответствует
Количественное определение ВЭЖХ	От 95% до 105% от заявленного количества в таблетке	98,7 %

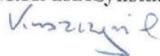
Указанный в настоящем сертификате товар по качеству соответствует требованиям:

П N0 14703/02-180809, Изм. № 1, № 2, № 3

Разработал:
J.Kusch



Проверил:
M.Kruszczyńska



Утвердил:
Руководитель Департамента
Контроля Качества

Beata Moys

Szef Departamentu KJ

Санофи Индия Лимитед / Sanofi India Limited

Address: Sanofi India Limited, India

Адрес: Санофи Индия Лимитед, Индия

**СЕРТИФИКАТ АНАЛИЗА
ANALYTICAL REPORT**

№ : 008

Date/Дата : 14.05.2018

Продукт: Трентал® 400, таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой, 400 мг № 10×2

Product: Trental® 400, extended release film-coated tablets 400 mg № 10×2

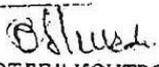
Номер серии Batch number	8NA0009	Дата производства Manufacturing date	04/2018		
Отдел Department	Pharmaceuticals	Годен до Use before date	04/2022		
Размер партии Batch size	4,00,000 Tabs.	Получено Received on	02.05.2018		
Показатели: TESTS	Результаты: RESULTS		Нормы: SPECIFICATION		
Описание Description	Продолговатые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета. С одной стороны таблетки гравировка «АТА» White oblong film-coated tablets with "ATA" code word embossed on one side and plain on the other side		Продолговатые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета. С одной стороны таблетки гравировка «АТА» White oblong film-coated tablets with "ATA" code word embossed on one side and plain on the other side		
Подлинность пентоксифиллина Identification Pentoxifylline TLC	Соответствует Complies		Соответствует Complies		
Средняя масса таблеток Average weight	577,1 мг 577,1 mg		От 565,0 до 595,0 мг 565,0 to 595,0 mg		
Отклонение в массе Uniformity of weight	570,7	576,8	573,3	572,3	Не менее 90% (18/20) таблеток могут иметь отклонения не более ± 5% от средней массы таблеток, и не более 10% (2/20) таблеток могут иметь отклонение не более ± 10% от средней массы таблеток Out of 20 tablets not less than 90%(18/20) of tablets deviate from average tablet weight by ± 5% and not more than 10% (2/20) of tablets deviate from average weight by ±10%
	575,8	573,6	577,4	581,6	
	571,4	580,0	584,4	578,7	
	573,4	578,1	577,3	582,9	
	578,8	577,5	582,2	575,4	
Растворение: In Vitro Dissolution test:					
Через 1 час After 1 hour	16%		На более 30% Maximum 30%		
Через 4 часа After 4 hours	40%		От 30 до 50% 30 to 50%		
Через 8 часов After 8 hours	64%		От 55 до 75% 55 to 75%		

Продукт: Трентал® 400, таблетки пролонгированного действия, покрытые плёночной оболочкой, 400 мг № 10×2
 Product : Trental® 400, extended release film-coated tablets 400 mg № 10×2

Номер серии / Batch number: **8NA0009**

Посторонние примеси Organic Impurities (TLC)	< 0,3% < 0,5%	Любой неидентифицированной примеси – не более 0,3%; Сумма примесей – не более 0,5%
Количественное определение пентоксифиллина Assay	400 мг/табл 400 mg / tablet	От 380 мг до 420 мг/табл. 380 to 420 mg / tablet
Микробиологическая чистота: Microbiological purity:		
Общее число аэробных бактерий Aerobic bacteria	20 КОЕ /г 20 CFU/g	Не более 10 ³ КОЕ /г ≤10 ³ CFU/g
Дрожжевые и плесневые грибы Yeasts and molds	< 10 КОЕ /г < 10 CFU/g	Не более 10 ² КОЕ /г ≤10 ² CFU/g
Escherichia coli (в 1 г) Escherichia coli (in 1 g)	Отсутствие/г Absent /g	Отсутствие/г Absent /g

ПРИМЕЧАНИЕ: ОБРАЗЕЦ СООТВЕТСТВУЕТ ТРЕБОВАНИЯМ КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА.
 REMARKS: THE SAMPLE COMPLIES WITH REQUIRED STANDARD OF QUALITY.
 Production of above mentioned batch was in accordance of Good Manufacturing Practice (GMP) requirements.


 ПОДПИСЬ, ОТДЕЛ КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА
 AUTHORISED SIGNATORY, QUALITY CONTROL

Sanofi India Limited
 Plot No. 3501, 3503-15, 6310 B-14
 GIDC Estate, P. B. No.-136,
 Ankleshwar - 396 002.

R. S. Trivedi
 Фамилия ответственного
 Name of Authorised Signatory

Печать
 Company Stamp



Байер Биттерфельд ГмбХ контроль качества 06731 Биттерфельд- Вольфен	Сертификат Анализа	Дата 29.06.2018
Материал 01221381	Аспирин - С таблетки шипучие , 10 шт. Аспирин - С таблетки шипучие 400 мг/240 мг №10	
Серия: BTALN71	Страна	РФ
Дата производства: 14.05.2018	№ поставки	115039551
Годен до: 14.05.2021	№ заказа	702900816
Испытание № 040001892810	Исп. проведение контроля:	Т. 02.02 - 12
	Спецификация:	Т. 02.01 - 8

Испытание	Спецификация	Ед. изм.	Результат
Лекарственная форма	Таблетки		Таблетки
Цвет	Белый		Белый
Маркировка верхней стороны таблетки	Логотип Байер		Логотип Байер
Маркировка нижней стороны таблетки	Отсутствует		Отсутствует
Упаковка	Должно соответствовать		Соответствует
Подлинность (ТСХ)	Должно соответствовать		Соответствует
Подлинность (ВЭЖХ)	Должно соответствовать		Соответствует
Распадаемость	Макс. 3	мин.	*)
рН	5,3 – 5,8		*)
Внешний вид раствора:			
Прозрачность	Прозрачный		Прозрачный
Цветность	Бесцветный		Бесцветный
Относительная влажность	Макс. 12,0	%	3,3
Герметичность упаковки	Должно соответствовать		Соответствует
Количественное определение			
Аскорбиновая кислота	228 – 252	мг/таб.	240
Однородность дозированных единиц, показатель приемлемости (n=10), Аскорбиновая кислота	Макс. 15,0	%	1,7
Однородность дозированных единиц, показатель приемлемости (n=30), Аскорбиновая кислота	Макс. 15,0	%	--
Однородность дозированных единиц, мин. (на основании М), Аскорбиновая кислота	Мин. 75,0	%	--
Однородность дозированных единиц, макс. (на основании М), аскорбиновая кислота	Макс. 125,0	%	--
Свободная салициловая кислота	Макс. 3	%	0,1
Количественное определение			
Ацетилсалициловая кислота	360 – 420	мг/таб.	399
Однородность дозированных единиц, показатель приемлемости (n=10), ацетилсалициловая кислота	Макс. 15,0	%	2,9





Байер Биттерфельд ГмбХ контроль качества 06731 Биттерфельд- Вольфен	Сертификат Анализа	Дата 29.05.2018
Материал 01221381	Аспирин - С таблетки шипучие , 10 шт. Аспирин - С таблетки шипучие 400 мг/240 мг №10	
Серия: BTALN71	Страна РФ	
Дата производства: 14.05.2018	№ поставки 115039551	
Годен до: 14.05.2021	№ заказа 702900816	
Испытание № 040001892810	Исп. проведение контроля:	Т. 02.02 - 12
	Спецификация:	Т. 02.01 - 8

Испытание	Спецификация	Ед. изм.	Результат
Однородность дозированных единиц, показатель приемлемости (n=30), ацетилсалициловая кислота	Макс. 15,0	%	--
Однородность дозированных единиц, мин. (на основании М), ацетилсалициловая кислота	Мин. 75,0	%	--
Однородность дозированных единиц, макс. (на основании М), ацетилсалициловая кислота	Макс. 125,0	%	--
Микробиологическая чистота			
Общее число аэробных бактерий	Макс. 1000	КОЕ/г	*)
Общее число грибов	Макс. 100	КОЕ/г	*)
Escherichia coli	Отсутствие в 1г		*)

*)Тест проводится выборочно. Подтверждаем соответствие данной серии установленным спецификациям и требованиям.

Данная партия соответствует спецификациям и произведена согласно руководству ЕС по надлежащей производственной практике (GMP) для медицинской продукции и требованиям, содержащимся в регистрационном досье препарата.

Сертификат подписан ответственным сотрудником.

Сертификат подписан ответственным сотрудником.

Выпуск партии подтвержден электронной подписью:

Дата / Время:

Проверенная партия:

Кетрин Бучнер

08.06.2018 01:27:37 (UTC + 1 час)

040001892810

Сертификат анализа распечатан автоматически.



ОАО "Фармстандарт-УфаВИТА", 450077, Уфа, ул. Худайбердина, 28, тел./факс (347) 272 92 85	Начальник ОКК	Тел/факс (347) 272-46-14 e-mail<emgoryacheva@pharmstd.ru>	Аттестат № РОСС RU 0001 22ФЛ21	Выдан Федеральным агентством по техническому регулированию и метрологии 15.10.2010 г
	Директор по качеству	Тел (347) 272-35-34 e-mail<srandreyshtina@pharmstd.ru>		
			Действителен до 15.10.2015г	

ПАСПОРТ № 12

Наименование продукции по НД _____ Диазолин драже 100 мг
 Номер партии (серии) _____ 121012 _____ Годен до 05 2016
 Количество (масса, объем), ед. _____ 30429 упаковок _____
 Дата выпуска продукции _____ 14.11.2012 _____
 Испытания (анализы) проведены по ЛС-000982-240310, изм. №1-2

Дата испытаний (анализов)	Наименование показателей	Требования нормативной документации	Результаты испытаний (анализов)
08.11.2012- 14.11.2012	Описание	Драже белого или белого с желтоватым оттенком цвета шарообразной формы. На поперечном разрезе драже белого или белого со слегка кремоватым или слегка зеленоватым оттенком цвета	Драже белого цвета шарообразной формы. На поперечном разрезе драже белого цвета
	Подлинность	Температура плавления выделенного мебгидролина основания должна быть от 92 °С до 97 °С Спектрофотометрический метод	95 °С Подтверждается
	Средняя масса драже, мг	332,5-367,5	357,5
	Отклонение в массе отдельных таблеток, %	от -15 до +15	от -5,6 до +4,2
	Тальк, %	Не более 3,0	0,5
	Растворение мебгидролина нападизилата за 45 мин, %	Не менее 55 (Q)	105
	Посторонние примеси, %	Единичной примеси - не более 1,0 Две другие единичные примеси каждая - не более 0,5 Суммарное содержание примесей не должно превышать более 2,0	Подтверждается
			Подтверждается
	Микробиологическая чистота	ГФ XII, ч. 1, с. 160, кат. 3А Общее число аэробных бактерий: не более 1000 КОЕ/г Общее число грибов: не более 100 КОЕ/г Не допускается наличие Escherichia coli в 1 г	90
			Менее 10
	Количественное определение, мг	85,0-115,0	Отсутствуют
	Упаковка	По 10 драже в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной. 1 или 2 контурные упаковки вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в пачку из картона	По 10 драже в контурной ячейковой упаковке из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной. 1 или 2 контурные упаковки вместе с инструкцией по медицинскому применению помещены в пачку из картона
Маркировка	ЛС-000982-240310, изм. №1-2	Соответствует	
Хранение	В защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С		
Срок годности	3 года 6 месяцев	Годен до 05 2016	

Заключение ОКК: препарат соответствует требованиям ЛС-000982-240310, изм. №1-2
 Руководитель микробиологической лаборатории ОКК _____ Ермолаева Е. К.
 Руководитель группы контролеров ОКК _____ Зубарева Ю. В.
 Руководитель лаборатории твердых лекарственных форм ОКК _____ Рыбалова В. С.
 Начальник ОКК _____ Горячева Е. М.



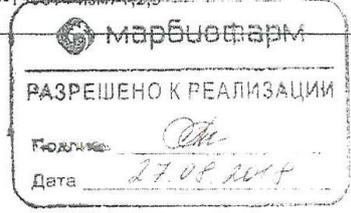
ПАСПОРТ № 1217

Наименование продукции по НД **Аевит капсулы**
 Номер серии **220818**
 Количество (уп., масса, объем), ед. измерения 19173
 Дата выпуска продукции **27 августа 2018**
 Анализ выполнен по **ФСП ЛП 002589-190814 изм. 1, 2, 3**
 (наименование, индекс и номер нормативной документации)

№ п/п	Наименование показателей	Требования нормативной документации	Результаты испытаний
1.	Описание	Мягкие желатиновые капсулы шарообразной формы со швом от темно-желтого до светло-коричневого цвета, заполнены маслянистой жидкостью от светло-желтого до темно-желтого цвета, без прогорклого запаха. По внешнему виду капсулы должны соответствовать требованиям ГФ XIII, ОФС.1.4.1.0005.15 «Капсулы»	Мягкие желатиновые капсулы шарообразной формы со швом темно-желтого цвета, заполнены маслянистой жидкостью желтого цвета, без прогорклого запаха. Соответствует
2.	Подлинность	1. ВЭЖХ 2. Качественные реакции	Подтверждается
3.	Однородность массы содержимого капсул, г и отклонение от средней массы, %	0,2±10% (от 0,18 до 0,22) ±10	0,205 3,8 - -0,0
4.	Распадаемость, мин	Не более 20	
5.	Метилпарагидроксибензоат, г считая на среднюю массу одной капсулы	Не более 0,00029	0,00027
6.	Микробиологическая чистота	Соответствие ГФ XIII, кат.3 А	Соответствует
7.	Содержание в одной капсуле: - ретинола пальмитата, МЕ (г) - альфа – Токоферола ацетата, г (МЕ), считая на среднюю массу содержимого одной капсулы	От 85000 до 115000 (от 0,04678 до 0,06329) От 0,085 до 0,115 (от 85 до 115)	8,101 (101)
8.	Упаковка	Соответствие ФСП ЛП 002589-190814	10 капсул в контурной ячейковой упаковке. 2 контурные ячейковые упаковки вместе с инструкцией по применению в пачке из картона
9.	Маркировка	Соответствие ФСП ЛП 002589-190814 изм. 1	Соответствует
10.	Срок годности	2 года	до 09 2020

Хранение: В сухом, защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С

Заключение ОКК. Соответствует требованиям ФСП ЛП 002589-190814 изм. 1,2,3

Начальник ОКК    

РАЗРЕШЕНО К РЕАЛИЗАЦИИ

Подпись 

Дата 27.08.2018



ГЕДЕОН РИХТЕР

Основано в 1901 году

СЕРТИФИКАТ КАЧЕСТВА

НАИМЕНОВАНИЕ ПРОДУКТА: **ВЕРОШПИРОН капсулы, 50 мг**
ПРОИЗВОДИТЕЛЬ: **ОАО «Геден Рихтер», Будапешт, Венгрия**
№ СЕРИИ: **T74259A**
ДАТА ПРОИЗВОДСТВА: **04 2017**
ГОДЕН ДО: **04 2022**

ТЕСТЫ	ТРЕБОВАНИЯ	ДАнные АНАЛИЗА
ОПИСАНИЕ:	Содержимое капсулы: мелкозернистая гранулированная порошкообразная смесь белого цвета. Капсула: твердая желатиновая, размером № 3; Крышечка: непрозрачная, желтого цвета; Корпус: непрозрачный, белого цвета	соответствует
ПОДЛИННОСТЬ:	Методом УФ-спектрофотометрии	соответствует
СРЕДНЯЯ МАССА СОДЕРЖИМОГО КАПСУЛ:	225,0 мг ± 10% (от 202,5 мг до 247,5 мг)	227,8 мг
РАСПАДАЕМОСТЬ:	Не более 15 мин.	3 мин.
РАСТВОРЕНИЕ:	Не менее 80% (Q) спиронолактона должно перейти в раствор через 60 мин.	101%
ПОСТОРОННИЕ ПРИМЕСИ: (ВЭЖХ)	Канренон: не более 0,5% Любая единичная неидентифицированная примесь: не более 0,2% Сумма примесей: не более 1,0%	0,06% < 0,10% 0,06%
МИКРОБИОЛОГИЧЕСКАЯ ЧИСТОТА:	Категория 3А	соответствует
ОДНОРОДНОСТЬ ДОЗИРОВАНИЯ:	Критерий приемлемости $AV \leq 15$ ($n = 10$), если условие не выполняется, то $AV \leq 15$ ($n = 30$), и для 30/30 капсул количественное содержание спиронолактона должно находиться в интервале $0,75 \times M - 1,25 \times M$.	$AV = 2,7$
КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ:	Спиронолактон: 45,00 – 52,50 мг/капс. (от 90,0% до 105,0% от заявленного количества)	49,48 мг/капс. 99,0%

Качество препарата соответствует требованиям, указанным в НД № П N011953/01-011216

16 мая 2017 г.

2
Кун-Дёрдь-Петерфи Тюдде
Уполномоченное лицо

Маринорски Теодор
Специалист по обеспечению качества

ОАО «ГЕДЕОН РИХТЕР»

H-1103 BUDAPEST, GYÖMRŐI ÚT 19-21. ВЕНГРИЯ • ПОЧТОВОЕ ОТДЕЛЕНИЕ: H-1475 BUDAPEST 10. PF. 27.

ТЕЛЕФОН: (361) 431-4000 • ТЕЛЕФАКС: (361) 260-6650, 260-4891 • www.richter.hu

РЕГИСТРАЦИОННЫЙ С/Я БУДАПЕШТСКОГО СТОЛИЧНОГО ТРИБУНАЛА № 01/10/04044

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие.....	3
Занятие 1. Технология промышленного производства твердых лекарственных средств. Промышленное производство порошков и сборов. Лабораторная работа.....	5
Занятие 2. Промышленное производство гранул. Лабораторная работа	15
Занятие 3. Таблетки (характеристика, виды, требования, вспомогательные вещества, теоретические основы таблетирования). Таблеточные машины.....	22
Занятие 4. Технологические схемы производства таблеток. Лабораторная работа.....	32
Занятие 5. Высвобождение Лекарственных Веществ из таблеток. Оценка качества таблеток. Лабораторная работа	39
Занятие 6. Покрытие таблеток оболочками. Дефекты таблеток. Производство драже.....	49
Занятие 7. Промышленное производство капсул. Микрокапсулирование лекарственных средств	57
Занятие 8. Контрольная работа № 2	64
Занятие 9. Зачетное занятие	66
Приложение 1. Стандартные формы таблеток.....	70
Приложение 2. Сертификаты качества твердых лекарственных форм	71

Учебное издание

Голяк Наталья Степановна
Шакуро Наталия Фёдоровна
Сушинская Ольга Александровна

ПРОИЗВОДСТВО ТВЕРДЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ

Практикум для студентов фармацевтического факультета

Ответственная за выпуск Н. С. Голяк
Компьютерная вёрстка А. В. Янушкевич

Подписано в печать 10.11.23. Формат 60×84/8. Бумага «Снегурочка».
Ризография. Гарнитура «Times».
Усл. печ. л. 10,69. Уч.-изд. л. 4,11. Тираж 120 экз. Заказ 617.

Издатель и полиграфическое исполнение: учреждение образования
«Белорусский государственный медицинский университет».
Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/187 от 01.11.2023.
Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.