

ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«ПЕРМСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ АКАДЕМИЯ»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

**ИВАНОВА НАТАЛИЯ АЛЕКСАНДРОВНА**

**РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ ПРОИЗВОДСТВА МЯГКИХ  
ЖЕЛАТИНОВЫХ КАПСУЛ С ГИДРОФИЛЬНЫМИ НАПОЛНИТЕЛЯМИ  
РОТАЦИОННО - МАТРИЧНЫМ МЕТОДОМ**

14.04.01 - технология получения лекарств

Диссертация на соискание ученой степени кандидата  
фармацевтических наук

Научный руководитель:  
доктор фармацевтических наук, профессор  
Вихарева Елена Владимировна  
Научный консультант:  
доктор фармацевтических наук, профессор  
Сульдин Александр Владимирович

Пермь – 2013

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>ВВЕДЕНИЕ</b> .....	стр. 6
<b>ГЛАВА 1. ОСОБЕННОСТИ ПРОИЗВОДСТВА МЯГКИХ ЖЕЛАТИНОВЫХ КАПСУЛ (Обзор литературы)</b> .....	11
1.1. Анализ современного состояния производства капсулированных препаратов .....	11
1.2. Актуальные вопросы формирования состава мягких желатиновых капсул .....	15
1.2.1. Состав оболочки мягких желатиновых капсул .....	16
1.2.2. Компоненты содержимого мягких желатиновых капсул и их свойства .....	23
1.2.2.1. Фармацевтические субстанции .....	24
1.2.2.2. Жидкости в составе наполнителя капсул в качестве растворителей для фармацевтических субстанций .....	26
1.2.2.3. Жидкие наполнители – суспензии фармацевтических субстанций .....	28
1.3. Основные факторы, влияющие на стабильность мягких желатиновых капсул .....	31
Выводы по главе 1 .....	37

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

<b>ГЛАВА 2. ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ</b> .....	39
2.1. Объекты исследования .....	39
2.2. Методы исследования .....	43
<b>ГЛАВА 3. РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ ПРОИЗВОДСТВА МЯГКИХ ЖЕЛАТИНОВЫХ КАПСУЛ С ЖИДКИМИ ГИДРОФИЛЬНЫМИ НАПОЛНИТЕЛЯМИ РОТАЦИ- ОННО - МАТРИЧНЫМ МЕТОДОМ</b> .....	49
3.1. Разработка состава оболочки мягких желатиновых капсул при изготовлении методом погружения и ротационно- матричным методом .....	49
3.1.1. Экспериментальное изготовление капсул в лабораторных	

	условиях методом погружения . . . . .	49
3.1.2.	Опытное производство капсул ротационно-матричным методом	56
3.2.	Исследования по выбору пластификаторов оболочки . . . . .	58
3.2.1.	Изучение динамики миграции влаги в капсулах, изготовленных из желатиновой массы, содержащей пластификатор глицерин . . . . .	59
3.2.2.	Исследование динамики миграции влаги в капсулах при частичной или полной замене глицерина другими пластификаторами . . . . .	61
3.3.	Кинетическое моделирование процесса сушки мягких желатиновых капсул . . . . .	63
3.4.	Выбор оптимального окрашивающего компонента желатиновой массы для получения капсул с гидрофильными наполнителями . . . . .	67
3.5.	Влияние влажности оболочки на прочностные характеристики мягких желатиновых капсул с гидрофильными наполнителями . . . . .	72
3.6.	Оптимизация состава наполнителя мягких желатиновых капсул с холина альфосцератом по содержанию воды . . . . .	76
3.6.1.	Миграция влаги в процессе сушки капсул с холина альфосцератом, содержащих 25,0 % воды . . . . .	77
3.6.2.	Миграция влаги в процессе сушки капсул с холина альфосцератом, содержащих 20,0 % воды . . . . .	80
3.7.	Изучение стабильности мягких желатиновых капсул с холина альфосцератом при хранении . . . . .	84
	Выводы по главе 3 . . . . .	87
	<b>ГЛАВА 4. РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИЯ ПРОИЗВОДСТВА</b>	
	<b>МЯГКИХ ЖЕЛАТИНОВЫХ КАПСУЛ С СУСПЕНЗИЯМИ</b>	
	<b>НА ОСНОВЕ ГИДРОФИЛЬНЫХ НАПОЛНИТЕЛЕЙ . . . . .</b>	<b>88</b>
4.1.	Разработка состава и технологии получения гидрофильных суспензий для капсулирования . . . . .	88
4.1.1.	Суспензия кальция гопантената в растворе холина альфосцерата для капсулирования . . . . .	89

4.1.1.1.	Определение размера частиц кальция гопантената в суспензии	90
4.1.1.2.	Исследование реологических параметров гидрофильной суспензии	94
4.1.1.3.	Исследование влияния вспомогательных компонентов, влияющих на параметры вязкости и текучести	106
4.1.2.	Технология изготовления суспензий пелоидов (лечебных грязей) для капсулирования	117
4.2.	Выбор оптимального состава желатиновой массы для капсулирования гидрофильных суспензий	119
4.2.1.	Исследования по выбору оптимального состава пластификаторов оболочки мягких желатиновых капсул препарата «Глиацефен»	120
4.2.2.	Исследования по подбору оптимального состава пластификаторов оболочки мягких желатиновых капсул с лечебными грязями	129
4.3.	Технологическая схема производства МЖК «Глиацефен»	130
4.4.	Контроль качества и исследование стабильности мягких желатиновых капсул с гидрофильной суспензией «Глиацефен»	132
Выводы по главе 4		137
<b>ГЛАВА 5. ОПРЕДЕЛЕНИЕ МАТЕРИАЛЬНЫХ ЗАТРАТ НА ПРОИЗВОДСТВО ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА «ГЛИАЦЕФЕН 650» И «ГЛИАЦЕФЕН 325»</b>		139
5.1.	Экономическая характеристика предприятия, специализирующегося на выпуске лекарственных препаратов в желатиновых капсулах	139
5.2.	Расчет цены нового комплексного препарата	141
5.3.	Расчет точки безубыточности при производстве препарата «Глиацефен 650 и 325»	145
Выводы по главе 5		148
Общие выводы		149
Библиографический список		151
Приложения		167

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

БАД	Биологически активные добавки к пище
б/в	безводный
B <sub>5</sub>	Пантотеновая кислота, витамин
ВМВ	Высокомолекулярные вещества
ВОЗ	Всемирная Организация Здравоохранения
ВФС	Временная фармакопейная статья
ВЭЖХ	Высокоэффективная жидкостная хроматография
ГАМК	Гамма-аминомасляная кислота
ГЛФ	Готовая лекарственная форма
ГФ	Государственная фармакопея
ЛД <sub>50</sub>	Среднесмертельная доза
ЛП	Лекарственный(е) препарат(ы)
ЛС	Лекарственное средство
ЛФ	Лекарственная форма
МЖК	Мягкие желатиновые капсулы
М.м.	Молекулярная масса
НД	Нормативная документация
ОВ	Относительная влажность
ОФС	Общая фармакопейная статья
ПЭГ	Полиэтиленгликоль
ТЖК	Твердые желатиновые капсулы
ТСХ	Тонкослойная хроматография
УП	Унитарное предприятие
ФС	Фармакопейная статья
ФСП	Фармакопейная статья предприятия
ХАСЦ	Холина альфосцерат
ЦНС	Центральная нервная система
ЯМР	Ядерный магнитный резонанс

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность темы исследования.** Развитие фармацевтической индустрии в рамках «Стратегии развития фармацевтической промышленности Российской Федерации на период до 2020 года», утвержденной приказом № 956 Министерства промышленности и торговли РФ 23.10.2009 г., ставит одной из задач современной фармацевтической науки «стимулирование разработки и производства инновационных лекарственных средств». В рамках проекта актуально развитие производства лекарственных препаратов в мягких желатиновых капсулах (МЖК).

Ротационно-матричный метод производства получил развитие в России в конце XX века в связи с возросшим уровнем оснащения фармацевтических предприятий высокотехнологичным оборудованием для капсулирования (Минск, Обнинск, Волгоград, Томск и др.). Ранее мягкие желатиновые капсулы получали, в основном, капельным методом, который позволяет капсулировать только масла и масляные растворы. В отличие от капельного, ротационно-матричным методом можно также получать капсулы с гидрофильными наполнителями. Последние, попадая в желудочно-кишечный тракт, легко смешиваются с его содержимым, что способствует обеспечению их высокой биологической доступности.

За рубежом производятся и поступают в Россию лекарственные средства в МЖК с гидрофильными наполнителями «Глиатилин», «Нурофен» и «Этопозид». Однако, информация по технологии их производства практически отсутствует. Поэтому разработка состава и технологии производства МЖК с гидрофильными наполнителями является актуальной задачей, так как позволяет расширить использование производственных мощностей и увеличить номенклатуру продукции, выпускаемой российскими компаниями.

Поскольку оболочка и наполнитель МЖК имеют гидрофильные свойства, при разработке состава капсул необходимы исследования как по выбору оптимального состава пластификаторов оболочки, так и вспомогательных веществ наполнителя. При использовании суспензии в качестве гидрофильного наполнителя для ее точного дозирования необходимы исследования реологических свойств и гранулометрического состава. В связи с возможным взаимодействием наполнителя и

оболочки в процессе сушки и хранения необходимо изучение закономерностей миграции низкомолекулярных веществ (вода, глицерин и др.) между оболочкой, наполнителем и окружающей средой.

**Целью работы** является проведение комплекса исследований по разработке оптимального состава и технологии производства мягких желатиновых капсул с гидрофильными наполнителями ротационно-матричным методом.

### **Основные задачи исследования**

1. Провести анализ литературных данных о состоянии современного производства мягких желатиновых капсул, видах и свойствах входящих в их состав компонентов для выявления факторов, влияющих на условия производства и стабильность капсул с гидрофильными наполнителями.
2. Теоретически и экспериментально обосновать оптимальный состав желатиновой массы для последующего капсулирования гидрофильными наполнителями.
3. Изучить динамику миграции влаги в процессе сушки и хранения капсул с гидрофильными наполнителями, содержащими холина альфосцерат, полиэтиленгликоль 400, воду очищенную, глицерин.
4. Оптимизировать состав наполнителя мягких желатиновых капсул с холина альфосцератом и составить проекты нормативной документации на препарат «Холина альфосцерат капсулы 400 мг».
5. Разработать состав и технологию производства капсул с суспензией пелоидов (лечебных грязей).
6. Разработать состав и технологию производства мягких желатиновых капсул с суспензией кальция гопантената в холина альфосцерате и составить проекты нормативной документации на препарат «Глиацефен 325 и 650 капсулы».
7. Определить материальные затраты на производство капсул «Глиацефен».

**Научная новизна.** На основании комплексного изучения капсул с холина альфосцератом, полиэтиленгликолем 400, глицерином по показателям внешний вид, прочность и проницаемость оболочки, распадаемость, время достижения равновесной влажности (время сушки), гигроскопичность, стабильность при хранении, установлено, что равновесное содержание воды в составе наполнителя может

составлять до 12% - 25 % от массы содержимого.

Замещение в составе пластификаторов оболочки 50 % - 75 % глицерина на сорбитол повышает устойчивость МЖК к воздействию влаги гидрофильного наполнителя в процессе сушки и последующего хранения.

Установлены закономерности миграции влаги из оболочки мягких желатиновых капсул в исследуемые гидрофильные наполнители и окружающую среду в зависимости от содержания и типа пластификаторов и пигментных красителей. Для прогнозирования параметров сушки предложено использовать кинетическое уравнение первого порядка.

В активный период сушки капсул с холина альфосцератом установлено повышение влажности наполнителя вследствие миграции влаги из оболочки. Предложено снизить исходное содержание воды в наполнителе с 25 % до 19-20 %, что ускоряет процесс сушки и снижает вероятность деформации капсул.

При разработке технологии капсулирования суспензии кальция гопантената в холина альфосцерате изучено влияние температуры, концентрации дисперсной фазы и вспомогательных веществ на реологические показатели наполнителя. Оптимальная степень измельчения кальция гопантената в коллоидной мельнице установлена на уровне около 10 мкм, не более 40 мкм для отдельных частиц.

При разработке технологии капсулирования суспензии с пелоидами показано, что введение полиэтиленгликоля 400 в состав наполнителя в количестве до 25 % от общей массы суспензии обеспечивает стабильность получаемых капсул в процессе производства и хранения.

### **Практическая значимость работы, внедрение результатов исследования**

На основании проведенных исследований разработаны:

- стабильные при хранении капсулы с холина альфосцератом 400 мг;
- технология получения и промышленный регламент производства мягких желатиновых капсул «Холина альфосцерат капсулы 400 мг» ПР 59271071-21-12 (акт внедрения от 18.12.2012 г., ЗАО «Березовский фармацевтический завод», г. Березовский, Свердловская обл.);
- проект ФСП «Холина альфосцерат капсулы 400 мг»;



- стабильные при хранении мягкие желатиновые капсулы с кальция гопантенатом 125 и 250 мг в холина альфосцерате 200 и 400 мг (акт внедрения от 07.07.2010 г. УП «Минскинтеркапс», г. Минск, Республика Беларусь; акт внедрения от 11.10.2011 г. ЗАО НПО «Европа-Биофарм», г. Волгоград);
- технология получения и промышленный регламент на производство мягких желатиновых капсул «Глиацефен» ПР 59271071-22-12 (акт внедрения от 19.12.2012 г. ЗАО «Березовский фармацевтический завод», г. Березовский Свердловская обл.);
- проект ФСП «Глиацефен 325 и 650 капсулы» (холина альфосцерата 200 мг, кальция гопантената 125 мг; холина альфосцерата 400 мг, кальция гопантената 250 мг);
- стабильные при хранении капсулы с пелоидами 1,5 г (акт внедрения от 06.12.2010 г. ООО «Межрегиональный медицинский центр», г. Ессентуки; акт апробации от 19.10.2012 г. ЗАО «РеалКапс», пгт. Свердловский, Московская обл.).

**Апробация работы.** Основные результаты исследований доложены и обсуждены на X международном конгрессе «Здоровье и образование в XXI веке», Москва, 2009 г; 75-й юбилейной итоговой Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием «Молодежная наука и современность», посвященной 75-летию КГМУ, 2010 г; Российской научно–практической конференции «Создание лекарственных средств на основе продуктов природного происхождения», Пермь, 2010; XVIII Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство», Москва, 2011 г; II Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Ученые Урала и Сибири – развитию отечественной фармации: от синтеза до инновационных лекарственных средств», посвященной 300-летию М.В. Ломоносова, Новосибирск, 2011 г; Российской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 75-летию ПГФА «Актуальные проблемы науки фармацевтических и медицинских ВУЗов: от разработки до коммерциализации», Пермь, 2011 г; XIX Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство», Москва, 2012 г; III съезде Российского общества медицинской элементологии, Москва, 2012 г; Российской научно-практической конференции студентов и молодых ученых «Современные проблемы фармацевтической науки», посвященной 75-летию ПГФА, Пермь, 2012.

**Личное участие автора в получении научных результатов.** Автор лично участвовала в планировании и проведении экспериментов, разработке составов оболочки и наполнителей мягких желатиновых капсул и технологических режимов их капсулирования, статистической обработке и интерпретации результатов исследований, подготовке научных публикаций.

**Публикации.** По теме диссертации опубликовано 13 печатных работ, в том числе 5 в изданиях, рекомендованных ВАК.

**Исследования выполнены в соответствии с** планом научно-исследовательских работ ГБОУ ВПО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, номер государственной регистрации 01.9.50 007426.

#### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Состав желатиновой массы для капсулирования гидрофильных наполнителей.
2. Динамика миграции влаги в процессе сушки и хранения мягких желатиновых капсул с гидрофильными наполнителями (на примере полиэтиленгликоля 400 и холина альфосцерата).
3. Реологические свойства и гранулометрический состав суспензии кальция гопантената в холина альфосцерате.
4. Состав и технология производства мягких желатиновых капсул с суспензией кальция гопантената в холина альфосцерате.

**Соответствие диссертации паспорту научной специальности.** Научные положения диссертации соответствуют формуле специальности 14.04.01 - технология получения лекарств. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, конкретно пунктам 2, 3, 4 паспорта специальности – технология получения лекарств.

**Объем и структура диссертации.** Диссертационная работа изложена на 166 страницах машинописного текста, содержит 56 таблиц, 38 рисунков; включает введение, обзор литературы (глава 1), экспериментальную часть (главы 2-5), список цитируемой литературы, содержащий 134 библиографических источника, из которых 41 на иностранных языках, приложения.

## **ГЛАВА 1. ОСОБЕННОСТИ ПРОИЗВОДСТВА МЯГКИХ ЖЕЛАТИНОВЫХ КАПСУЛ (Обзор литературы)**

### **1.1. Анализ современного состояния производства капсулированных препаратов**

В настоящее время среди дозированных лекарственных форм (ЛФ) промышленного производства препараты в капсулах занимают третье место после таблеток и растворов в ампулах. Современное производство сосредоточено в странах Европы, США, Канаде, а также Республике Корея и Мексике. Доля капсул в номенклатуре лекарственных средств (ЛС), выпускаемых в странах с развитой фармацевтической промышленностью составляет 9 – 12% (США – 11 %, Германия – 12 %, Франция – 9 %, Италия – 17 %) [68]. Среди более чем 20 000 ЛС, зарегистрированных в Российской Федерации, всего 1073 (5,28 %) представлены в виде ЛФ «капсулы» [76]. Таким образом, доля фармацевтического рынка, занимаемая капсулированными препаратами в России, отстает от мирового уровня. В связи с этим, разработка ЛС в форме капсул является актуальной задачей фармацевтической науки.

Под капсулами подразумевают как готовые дозированные формы, состоящие из полимерной оболочки, наполненной различными веществами, так и незаполненные емкости заданных размеров, предназначенные для капсулирования. Согласно определению, приведенному в ГФ XI изд., вып.2, капсулы являются дозированной лекарственной формой, состоящей из лекарственного средства, заключенного в оболочку [29]. Зарубежные фармакопеи приводят более подробные определения капсул. Согласно фармакопее Великобритании [99], а также ГФ Республики Беларусь [26], капсулы являются ЛС с твердой или мягкой оболочкой разной формы и вместимости, содержащими одну дозу действующего вещества и предназначенные для орального применения. В фармакопее США [119] капсулы рассматриваются в качестве растворимого контейнера или «оболочки», в которую заключается ЛС.

В зависимости от технологии получения, содержания пластификаторов [26,29,99,113] и физических характеристик оболочки [22], капсулы классифи-

цируются на твердые и мягкие. Мягкие капсулы могут быть разделены на шовные, с капельной запайкой и бесшовные [21,109]. Следует отметить, что ЛС в форме мягких желатиновых капсул (МЖК) представлены в меньшей степени по сравнению с препаратами в твердых желатиновых капсулах (ТЖК), т.к. имеют более сложный процесс производства. В процессе изготовления МЖК наполнитель помещается в мягкую, эластичную оболочку. В ходе технологического процесса эластичность оболочки МЖК частично, а иногда и полностью, утрачивается [112].

Для МЖК характерны следующие функциональные и коммерческие преимущества перед другими ЛФ: 1) повышенная (по сравнению с таблетками и ТЖК) скорость высвобождения биологически активных соединений, связанная с тем, что капсулы быстро высвобождают содержимое из оболочки, особенно при температуре тела человека [109,110,112,114,124,128]; 2) точность дозирования, однородность содержимого для субстанций с малой растворимостью в воде [112] путем растворения или диспергирования их в масле или смешивающихся с водой гидрофильных жидкостях в составе наполнителя, а также точность дозирования неоднородных, жидких биологически активных соединений [67,109,110,124]; 3) возможность применения ЛС в более низких дозах (за счет повышенной биодоступности), что является способом снижения затрат на сырье [112]; 4) обеспечение стабильности легкоокисляющихся соединений путем растворения или диспергирования их в маслах или гидрофильных жидкостях содержимого капсулы, а также в связи с наличием герметичной желатиновой оболочки, являющейся мощным кислородным барьером при низкой относительной влажности [109,110,112]; 5) минимизация потенциального образования пыли при производстве МЖК за счет использования жидких и пастообразных составов [105,112,128]; 6) защита от несанкционированного вскрытия без разрушения оболочки и вытекания состава, что является препятствием к возможности их фальсификации [112]; 7) возможность маскировки оболочкой капсулы неприятного вкуса и запаха фармацевтически активных соединений [112]; 8) обеспечение идентификации и дифференциации

продукта за счет гибкости в выборе размеров, форм и цвета МЖК, возможностью нанесения печати на капсулу [112].

Однако, как уже было отмечено, процесс получения МЖК не является простым в исполнении и легким в технологическом отношении из-за ряда технологических ограничений: 1) длительность процесса капсулирования по сравнению с таблетированием из-за медленной сушки капсул [112]; 2) необходимость тщательного и частого инспектирования капсул в связи с возможностью возникновения потенциальных дефектов (протекание, деформации и/или склеивание капсул) [112]; 3) наличие неавтоматизированных операций в процессе капсулирования (контроль прочности шва, толщины и веса мокрой оболочки капсулы) [112]; 4) высокое содержание влаги в оболочке МЖК до сушки, способствующее возможности повышенного взаимодействия между оболочкой и наполнителем [112]; 5) высокая доля отходов (до 30 %) в процессе производства оболочек капсул [112]; 6) необходимость в опытном, подготовленном персонале для управления капсульными машинами, что увеличивает себестоимость капсул [112]; 7) несовместимость некоторых субстанций с компонентами оболочки, накладывающая ограничения при разработке составов капсул [109]; 8) гигроскопичность и возможность контаминации желатиновой оболочки микроорганизмами, что требует применения консервирующих агентов и соблюдения определенных условий хранения [109].

Данные технологические ограничения в производстве МЖК уменьшают возможности выбора **метода промышленного производства капсул**.

Консолидация производства в промышленных условиях произошла после изобретения капсульных машин разного типа и в начале XX века ручной труд по изготовлению капсул был вытеснен машинами [95,99,100,112]. В настоящее время в усовершенствованном виде используются три метода: погружения, капельный и прессования.

Сущность **метода погружения (макания)** заключается в изготовлении оболочек капсул при помощи специальных «макальных» рам со штифтами, отображающими форму капсул. Штифты опускаются в нагретую желатино-

вую массу, которая застывает на них тонкой оболочкой, после чего оболочка снимается, заполняется и формируется [67]. На сегодняшний день данный метод используется в производстве ТЖК, автоматические линии для производства которых выпускают фирмы «Elanco», «Parke-Davis», «Colton» (США), «Capsule Technology International» (Канада), «Robert Bosch GmbH», «Harro Hofliger GmbH» (Германия), «IMA Zanasi Division» (Италия) и другие [67,101,109].

**Капельный метод** заключается в выдавливании под давлением из концентрической трубчатой форсунки одновременно оболочки и наполнителя. Ограничениями метода являются использование гидрофобного жидкого наполнителя с плотностью и вязкостью, близкому к маслу, и малый верхний предел дозирования (до 0,3 мл). Автоматическая линия для производства МЖК капельным методом выпускается фирмой «Globex» (Нидерланды) [67].

**Метод прессования** заключается в штамповке капсул из двух желатиновых лент под прессом или на валках сразу после их заполнения и запайки [67,128]. Полученные капсулы имеют горизонтальный шов. Современной модификацией является **ротационно-матричный** метод [112,128], принцип которого представлен на рис. 1.1.

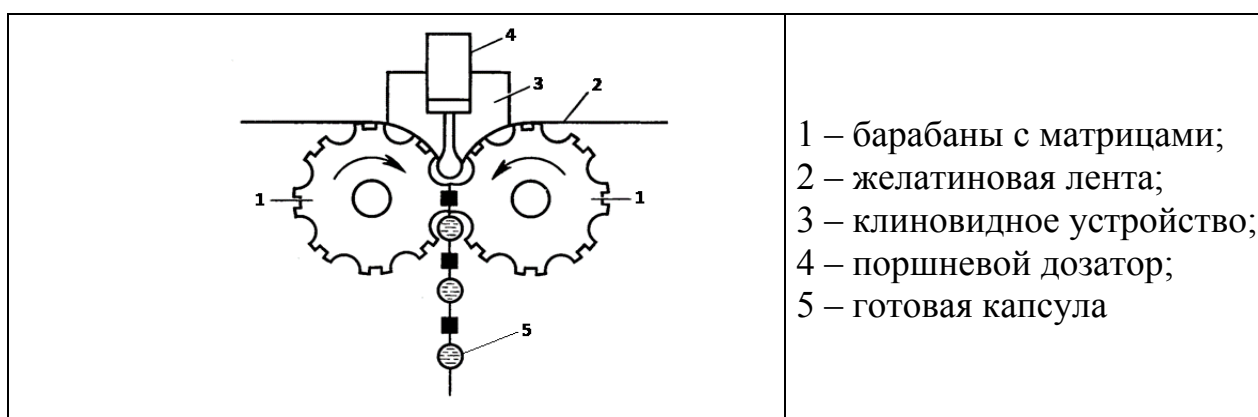


Рис. 1.1. Принцип получения капсул ротационно-матричным методом

Ротационно-матричные автоматы характеризуются высокой точностью наполнения капсул ( $\pm 3\%$ ), большой производительностью (18–92 тысяч капсул/час), возможностью производства капсул различной формы, широкого диапазона вместимости и с наполнителями различной консистенции (преимущественно жидкими и пастообразными). Автоматы по изготовлению кап-

сул данным методом производятся компаниями «Pharmagel» (Италия), «Capsule Technology International» (Канада), «Lucky Gold Star» (Республика Корея) и другими [67].

Как показал анализ развития технологии капсулирования, из трех существующих способов получения капсул наиболее перспективным является ротационно-матричный метод. Рост доступности оборудования для капсулирования, широкие возможности капсулирования данным методом позволяют снизить технологический барьер для производства МЖК. Так, в настоящее время в США число автоматов для капсулирования достигает 250 единиц [112].

Первое производство МЖК методом прессования в странах Содружества Независимых Государств появилось в Минске (Республика Беларусь, УП «Минскинтеркапс») в начале 90-х годов XX века. В настоящее время в России производство капсул ротационно-матричным методом осуществляется в Волгограде (ЗАО НПО «Европа-Биофарм»), Мурманске (ЗАО «БиоКонтур»/ ООО «Полярис»), Москве (ОАО «Верофарм», ЗАО «ФармФирма «Сотекс»), Московской области (ЗАО «РеалКапс»), Калужской области (ЗАО «Обнинская химико-фармацевтическая компания» / ООО «Мир-фарм»), Томске (ООО «Артлайф»). Номенклатура данных предприятий преимущественно состоит из капсул, наполненных масляными растворами и суспензиями. Только МЖК холина альфосцерата, выпускаемые ЗАО «ФармФирма «Сотекс» и ОАО «Верофарм», представляют собой капсулы, содержащие гидрофильный наполнитель на основе ПЭГ 400.

Таким образом, в России имеются производственные мощности для получения мягких желатиновых капсул ротационно-матричным методом, но для развития производства МЖК необходимо проведение научных исследований по разработке как состава оболочки, так и наполнителя капсул.

## **1.2. Актуальные вопросы формирования состава мягких желатиновых капсул**

Как уже было отмечено ранее, МЖК состоят из ЛС, заключённого в оболочку, которая выступает в роли носителя, высвобождающего содержи-

мое под воздействием пищеварительных соков, то есть в качестве «биоразлагаемого контейнера» для ЛС. Ротационно-матричный метод формирования капсул предполагает использование жидкого наполнителя, комбинации смешиваемых жидкостей, растворов или суспензий фармацевтических субстанций [112].

Одним из фармакопейных требований к содержимому капсул является отсутствие взаимодействия между наполнителем и оболочкой [26,98]. Данное требование успешно реализуется в случае наполнения капсул традиционным масляным содержимым. Однако, все большее распространение получают неводные наполнители, смешиваемые с водой [119], при использовании которых необходим тщательный подбор компонентов, входящих в состав оболочки и наполнителя капсул. В связи с этим существует необходимость рассмотрения компонентного состава оболочки и наполнителя МЖК.

### **1.2.1. Состав оболочки мягких желатиновых капсул**

Оболочка капсул представляет собой водный желатиновый гель с добавкой пластификаторов, консервантов и, при необходимости, красителей. Согласно требованиям большинства фармакопей [26,29,98,107,119], основным компонентом оболочек капсул является желатин. Капсулы содержат также воду и различные вспомогательные вещества, разрешенные к медицинскому применению [29]. В фармакопеях стран Европы [26,98], а также США [119] и Японии [107] приводится возможность изготовления оболочек капсул из крахмала или других подходящих веществ, однако широкого практического применения эти вещества не нашли [107]. В связи с этим желатин остается основным материалом для изготовления оболочки капсул.

**Желатин** – продукт частичного кислотного (тип А) или щелочного (тип Б) гидролиза коллагена [41] из костей и шкур крупного рогатого скота, свиной кожи, иногда кожи домашней птицы и рыб [26,33,37,109]. Желатин почти полностью состоит из аминокислот, соединенных амидными связями и формирующими линейный полимер молекулярной массой 15 000 – 250 000 [67,97,103]. В студнях желатин типа А (изоэлектрическая точка при рН 6,3 –



9,2) способствует пластичности и упругости, а желатин типа Б (изоэлектрическая точка при рН 4,7-5,2) – высокой прочности студня в смеси, поэтому в фармацевтической промышленности часто сочетают оба типа желатина [26,97,98].

Свойства и требования к желатину, описанные в фармакопеях разных стран [97,107,119] являются общими и применимы для производства разных лекарственных форм. Специфические физико-химические свойства желатина, критичные для производства МЖК ротационно-матричным методом и влияющие на свойства готового продукта, описаны в паспортах качества его производителей. Так, особое внимание уделяется значению прочности геля по шкале Блюма и вязкости желатина [125].

Прочностью студня по шкале Блюма считается масса вещества (г), требуемого для вдавливания стандартного поршня диаметром 12,7 мм на глубину 4 мм в поверхность студня 6,67 % водного раствора желатина при температуре  $10 \pm 0,1$  °С [2]. Данный показатель является функцией молекулярной массы желатина, его концентрации в геле и значения рН геля. Прочность по Блюму возрастает при увеличении концентрации желатина в студне, с увеличением средней молекулярной массы желатина и при приближении рН студня к нейтральному [109]. Чем выше прочность используемых желатинов, тем стабильнее оболочка капсул, тем легче и правильнее она формируется при прочих равных условиях. Однако, если этот показатель будет очень высоким (свыше 300 блюм-грамм), оболочки капсул получаются толстыми и будут иметь не соответствующую требованиям НД распадаемость. Желатины, прочность гелей которых низкая (менее 150 блюм-грамм), нерациональны для использования в производстве оболочек желатиновых капсул [67]. Желатин с прочностью по Блюму около 150 – 200 является оптимальным для производства мягких желатиновых капсул. Обычно для удовлетворения технических условий по прочности студня заводы – изготовители смешивают различные партии желатина [109].

Структурная вязкость и застудневание растворов желатина определя-

ются спиральной формулой его макромолекулы, существующей при температуре 20 – 25 °С [67], способностью образовывать суперспираль и связываться в трехмерную структуру за счет сохранения большинства химических и физических свойств коллагена [103,123]. Вязкость используемого желатина определяет структурно-механические свойства желатиновых масс и, следовательно, самих желатиновых капсул. Вязкость желатина, пригодного для формирования желатиновой ленты при капсулировании должна находиться в интервале 2,5 – 4,5 сПуаз. Желатиновая лента, сформированная из желатина с более низкой вязкостью, характеризуется недостаточной прочностью и низкой температурой спайки. Полученные капсулы требуют более длительного времени сушки, оболочки отличаются липкостью и тусклостью. Желатиновая лента, изготовленная из желатина с вязкостью более 4,5 сПуаз., характеризуется повышенной прочностью, требует высокой температуры для запайки, а капсулы получаются жесткими и хрупкими [67].

Таким образом, зная физико-химические свойства используемых желатинов, можно прогнозировать качество желатиновой массы.

#### ***Вспомогательные компоненты оболочек мягких желатиновых капсул***

Кроме желатина, в составе оболочек МЖК присутствует целый ряд вспомогательных ингредиентов, таких, как пластификаторы, непрозрачные наполнители, консерванты, подсластители, красители, ароматизаторы и другие добавки; поверхность капсул может быть маркирована [26,98]. Вспомогательные вещества выполняют различные функции и обеспечивают технологичность ведения процесса изготовления капсул, стабильность получаемых препаратов, потребительские свойства готового ЛС.

***Пластификаторы*** – низкомолекулярные, олигомерные или полимерные вещества, вводимые в полимер для изменения структуры и свойств последнего [40].

***Вода*** является естественным пластификатором биополимеров и их полусинтетических производных. Содержание воды в оболочке капсулы регламентировано лишь в фармакопее США [119] и составляет 6 – 13 %. Желатин

в зависимости от влажности воздуха содержит 5 – 15% (в соответствии с ГОСТ [4] до 16 %) воды [129]. Вода служит растворителем и способствует переводу полимера из стеклообразного состояния в высокоэластичное с образованием сетчатой структуры [40] при температуре 60-70 °С. В процессе изготовления желатиновой массы соотношение воды и желатина безводного может варьироваться от 0,7 до 1,3, в зависимости от необходимой вязкости получаемого раствора желатина. Большая часть воды удаляется при сушке, остаточная влажность мягких желатиновых капсул составляет 4-10% [128].

В дополнение к воде для формирования эластичных и механически прочных оболочек МЖК требуется нелетучий пластификатор. Его введение уравнивает напряжения, возникающие в связи со снижением пластифицирующего эффекта воды при сушке и усадкой оболочки капсулы [128]. В качестве пластификаторов практическое применение нашло ограниченное количество многоатомных спиртов, разрешенных фармакопеей [29]: глицерин (85 % и 98 %), специальные марки некристаллизующегося водного сорбита, раствор сорбитола в сорбитане и различные их комбинации. Кроме того, используются пропиленгликоль, сахароза (до 5 % [119]) и низкомолекулярные ПЭГ (например, ПЭГ 200) [67,128,129]. В связи с назначением капсул, соотношение пластификаторов и желатина составляет от 0,3 до 1,0 (в пересчете на б/в желатин) [129] (табл. 1.1) и определяет жесткость оболочки [26,98,119], хрупкость и параметры растворимости капсулы [109], влияет на приспособление к условиям окружающей среды и характеру содержимого [119].

*Глицерин* является эффективным пластификатором для капсул с липофильным содержимым. Его пластифицирующая способность в основном проявляется в результате сильного межмолекулярного взаимодействия гидроксильных групп глицерина с гидрофильными группами желатина; лишь незначительно за счет собственной гигроскопичности глицерина обеспечивается дополнительный косвенный увлажняющий эффект [112,128].

**Регулирование содержания пластификаторов в оболочке мягких желатиновых капсул в связи с их назначением**

Соотношение глицерин:желатин (в частях на 1 ч. желатина, в пересчете на б/в)	Характеристика получаемых капсул
0,35	Пероральные капсулы с масляным наполнителем, когда капсула после высушивания должна стать твердой
0,46	Пероральные капсулы с масляным наполнителем, когда капсула должна быть достаточно эластичной
0,55 – 0,65	Капсулы, содержащие масло с добавлением поверхностно-активных веществ, когда требуется быстрое растворение оболочки или капсулы с гидрофильными жидкими наполнителями
0,76	Капсулы для перорального применения, где требуется жевательная оболочка

В классическом составе желатиновой массы [101] содержится:

желатина 41 – 47 %

воды очищенной 28 – 35 %

глицерина 17 – 30 %.

При этом глицерин частично или полностью может быть заменен на другие пластификаторы. Глицерин препятствует испарению воды, сохраняет однородность геля, однако, способствует поглощению влаги из окружающего воздуха [101], а также, в больших количествах, может растворять желатиновую оболочку [112].

Следует отметить, что глицерин, в случае использования в качестве пластификатора для капсул с гидрофильными композициями на основе ПЭГ, может мигрировать в наполнитель из оболочки капсулы, вследствие чего последние становятся хрупкими [125], то есть теряют эластичность. Для предотвращения этого процесса, в капсулах с гидрофильными наполнителями глицерин обычно используется в комбинации с некристаллизующимся раствором сорбитола.

**Сорбит**, в отличие от глицерина, является косвенным пластификатором, действует в основном, как увлажняющий агент и более эффективен в присутствии воды [128], повышая ее пластифицирующую эффективность

[106]. При этом сорбит менее гигроскопичен, имеет более высокую молекулярную массу по сравнению с глицерином, менее растворим в ПЭГ, в связи с чем, меньше перемещается из оболочки в наполнитель капсулы [112,128,130]. В литературных источниках [98,119] приведены виды фармацевтически приемлемых сорбитов. Для целей капсулирования предпочтительно использование растворов сорбита некристаллизующегося вместо кристаллического сорбита, в связи с тенденцией к рекристаллизации последнего на поверхности капсул в виде белого налета [112]. Сорбит некристаллизующийся представляет собой смесь сорбита и ангидридов сорбита (сорбитанов) и/или гидрированных олигосахаридов, которые и способствуют снижению температуры затвердевания желатина, не препятствуя образованию центров кристаллизации [113]. Эффективность такого сорбита в качестве пластификатора зависит от типа и концентрации дополнительных компонентов, их взаимодействия с желатином, и в меньшей степени от содержания сорбита в продукте [113,128].

Использование сорбитов с высоким содержанием сорбитана позволяет сохранять оболочку капсулы мягкой и гибкой. Это особенно важно при формировании МЖК с наполнителями на основе ПЭГ. Среди специализированных сорбитов следует отметить Karion 83/70, Anidrisorb 85/70 и Sorbitol Special™. Из-за высокого содержания гидрогенизированных олигосахаридов Karion 83/70 может использоваться только в сочетании с глицерином [113], сорбиты с высоким содержанием сорбитана, такие как Anidrisorb 85/70 и Sorbitol Special™, могут эффективно заменять глицерин [113,130], при этом время сушки капсулы снижается на 10-20 %. В [130] приведена рецептура желатиновой массы с использованием Sorbitol Special:

желатина 150блюм	42%
sorbitol special	30%
красителя	q.s. [ $< 1\%$ ]
воды	28%.

Рецептура может меняться в зависимости от типа желатина, размера

капсулы, количества и типа наполнителя (гидрофобный или гидрофильный).

**Консерванты** – вещества, предотвращающие возможность микробной контаминации желатиновых капсул. Для обеспечения антимикробной устойчивости оболочек в состав желатиновой массы вводят калия метабисульфит (до 0,2%), кислоту бензойную и натрия бензоат (0,05—0,1%), кислоту салициловую (до 0,12%), нипагин и нипазол в соотношениях 7:3, 5:1 и других в количестве 0,1—0,5% [17]. В вязких средах, таких как желатиновая масса, указанная смесь наиболее эффективна при концентрации 0,2 % [86].

**Красители**, используемые в настоящее время для светозащиты наполнителя, а также для придания капсулам более эстетического вида подразделяются на вещества природного происхождения (хлорофилл,  $\beta$ -каротин и др.), неорганические пигменты (желтая, красная и черная окись железа, двуокись титана), а также органические красители (эритрозин, индигокармин и хинолиновый желтый, амарант кислый, тартразин, кислотный красный 2С, тропеолин 0 и другие [108,115,120]). Красители должны быть разрешены к медицинскому применению и использоваться в количестве не более 50 мкг на одну капсулу [67]. Выбор красителя должен решаться с учетом свойств наполнителя: компоненты красителя не должны мигрировать из оболочки капсулы в наполнитель, что может привести к изменению интенсивности цвета, цвет оболочки должен быть темнее наполнителя [108].

Следует отметить, что пигменты - это высокодисперсные порошкообразные красящие вещества, практически нерастворимые (в отличие от красителей) в воде, органических растворителях, пленкообразователях и других окрашиваемых средах [16]. Введение пигментов в смеси для окрашивания должно сопровождаться их равномерным распределением с образованием устойчивой микрогетерогенной системы. При этом необходимо полное смачивание поверхности пигментов компонентами окрашиваемой среды, наличие адсорбционного взаимодействия с дисперсионной средой, формирование межфазных адсорбционно-сольватных слоев достаточной толщины для стабилизации дисперсий пигментов от повторного сближения частиц, коагуля-

ции и флокуляции [16,32,45]. В связи с этим, пигменты, как правило, растворяются или диспергируются в присутствии воды, других низкоплавких органических веществ с большой смачивающей способностью [45] (глицерин, комбинации пластификаторов) и добавляются в желатиновую массу в виде раствора или суспензии [108].

Для формирования непрозрачной оболочки используют мелкодисперсную суспензию диоксида титана, концентрация которого в желатиновой массе может достигать 0,5 %, реже гидроксид алюминия, карбонат кальция [67,108]. Особенно важно применение замутнителей при капсулировании суспензий и для предотвращения фотодеградации наполнителей [108]. Диоксид титана может быть использован в качестве единственного окрашивающего агента для получения капсул с белой непрозрачной оболочкой или в сочетании с другими пигментами для получения МЖК с цветной непрозрачной оболочкой [122].

### **1.2.2. Компоненты содержимого мягких желатиновых капсул и их свойства**

Содержимое (наполнитель) капсулы состоит из фармацевтических субстанций и вспомогательных веществ [26,29,98]. Наполнитель не должен разрушать оболочку, оболочка, напротив, под воздействием пищеварительных соков должна высвобождать содержимое капсулы [26,98]. Считается, что невозможность использования в качестве наполнителей водных и некоторых других жидкостей, смешивающиеся с водой и одновременно являющихся летучими (этиловый спирт и некоторые эмульсии) является одним из ограничений при создании препаратов в форме МЖК в связи с разрушением оболочки [67]. Излишнее содержание влаги в составе наполнителя также приводит к разрушению оболочек капсул.

Особо следует выделить группу жидких наполнителей МЖК в связи с их широким использованием их при роторно-матричном методе производства капсул [76,109,112] (рис. 1.2).



Рис.1.2. Классификация жидких наполнителей мягких желатиновых капсул при изготовлении ротационно-матричным методом

*Жидкие наполнители мягких желатиновых капсул*, согласно рис. 1.2, могут представлять собой фармацевтические субстанции, их растворы и суспензии. Гидрофобность или гидрофильность данных веществ в содержимом капсулы является основным фактором, определяющим степень сложности капсулирования в связи с возможным взаимодействием наполнителя с материалом оболочки. В сравнении с липофильными наполнителями, композиции с гидрофильными веществами являются более сложными для капсулирования, в связи с возможным взаимодействием их с оболочкой капсулы [128].

#### 1.2.2.1. Фармацевтические субстанции в первую очередь представлены

1) *жирами и маслами*, а также их комбинациями [109]. Капсулирование жиров и масел, а также их комбинаций не представляет особых затруднений. Касторовое масло, рыбий жир, полиненасыщенные жирные кислоты омега-3, растительные масла непосредственно помещаются в капсулы и используются в качестве лекарственных средств (Адживита рыбий жир (Аджио Фармацевтикалз Лтд), Витрум® кардио ОМЕГА-3 (Юнифарм), Омакор (Эббот Продактс Гмбх), Рыбий жир (Тева), Тыквеол (НПО Европа-Биофарм)) [75] и БАД к пище (рыбий жир «Кусалочка», Льняное масло, Тыквенное мас-



ло (РеалКапс) [84]).

2) Среди неразбавленных фармацевтических субстанций следует также отметить *смешивающиеся с водой жидкие фармацевтические субстанции* или сиропы и их комбинации [109]. Одним из ярких представителей этой группы является холина альфосцерат гидрат (ХАСЦ), представляющий собой вязкую, прозрачную, бесцветную или слегка окрашенную субстанцию-жидкость. Указанные свойства данной субстанции создают сложности при ее таблетировании. В связи с этим, оптимальным для субстанции ХАСЦ является помещение ее в мягкие желатиновые капсулы. По структуре ХАСЦ представляет собой аминоэтиловый спирт, содержащий у атома азота три метильные группы, хорошо растворим в воде и этаноле 96 %. Содержание воды в субстанции составляет 13,0-20,0 %, что больше регламентированного содержания влаги в оболочке капсулы (6 – 13 % [119]) и способно оказывать влияние на свойства оболочки капсулы.

Субстанция и капсулы холина альфосцерата в фармакопеях не описаны [18,27,28,29,98,107,119]. В настоящее время в РФ зарегистрированы пять лекарственных препаратов холина альфосцерата в дозировке 400 мг в форме мягких желатиновых капсул, среди которых оригинальным препаратом является «Глиатилин» [75]:

Глиатилин	Italfarmaco S.p.A./Фармакор (Италия/Россия)
Делецит	Catalent Italy S.p.A. (Италия)
Церебро	ОАО «Верофарм» (Россия)
Церетон	ЗАО «ФармФирма Сотекс» (Россия)
Холитилин	УП «Минскинтеркапс»/ ЗАО «Канонфарма Продакшн» (Республика Беларусь/Россия).

Необходимо отметить, что в процессе производства лекарственных средств на основе холина альфосцерата наблюдается большой процент бракованной продукции, в том числе деформирования капсул и появления выпота («росы») на поверхности оболочки капсул, протекания содержимого.

Холин и его производные, такие как холина хлорид, лецитин, фосфати-

дилхолин, холина альфосцерат обладают нейропротективным действием: возбуждают преимущественно центральные холинорецепторы, стимулируют холинэргическую нейротрансмиссию (влияет на синтез и высвобождение ацетилхолина) [85,72,133], входят в группу препаратов, усиливающих холинэргические процессы [23,111,132]. По содержанию холина среди его эфиров выделяется холина альфосцерат, в составе которого содержится 40,5% метаболитически защищенного холина [126]. Метаболическая защита способствует повышению биодоступности холина. В организме человека холина альфосцерат расщепляется на холин и глицерофосфат [74,127,121,126,134]. Холин используется для биосинтеза ацетилхолина в головном мозге. Глицерофосфат является предшественником фосфатидилхолина – важнейшего фосфолипида нейрональных мембран, который поддерживает их пластичность, обеспечивая функционирование рецепторов и облегчая синаптическую передачу [93,74]. Одним из преимуществ эфиров холина является их низкая токсичность и хорошая переносимость [74].

**1.2.2.2. Жидкости** в составе наполнителя МЖК часто используются **в качестве растворителей для фармацевтических субстанций**(рис. 1.2). Среди данной группы необходимо выделить **1) масляные растворители**. Так, в [109] приведены масляные растворители – носители лекарственных веществ. В первую очередь, это рафинированные растительные масла (арахисовое, хлопковое, кукурузное, оливковое, кунжутное, соевое, подсолнечное). На их основе выпускаются препараты жирорастворимых витаминов (Ретинола пальмитат, Токоферола ацетат, Аевит, Витаминель) и других жирорастворимых лекарственных средств [75]. В форме БАД выпускаются масляные растворы коэнзима Q<sub>10</sub>, прополиса и другие [84]. Также в качестве растворителей для фармацевтических субстанций можно использовать триглицериды жирных кислот со средней длиной цепи и их эфиры [101,109], такие как триглицериды каприловой/каприновой кислоты (AkomedE, AkomedR, Миглиол 810 и Captex 355), среднецепочечные триглицериды (Labrafac CC), полиэтиленгликолевый диэфир каприловой/каприновой ки-

слоты (LabrafacPG), ПЭГ монолаурат (LauroglycolFCC), фракционированное кокосовое масло (Миглиол 812), среднепочечные диэфиры пропиленгликоля (Миглиол 840) и другие.

2) Растворителями для фармацевтических субстанций могут являться также *неводные жидкости, смешивающиеся с водой* (гидрофильные жидкости), такие, как полиэтиленгликоли с низкой молекулярной массой (до 1000 [14]). ПЭГ 400 является одним из наиболее часто используемых носителей в мягких желатиновых капсулах [116].

Одним из отличительных свойств ПЭГ является его растворимость в воде. Свойства водных растворов ПЭГ во многом определяются структурой, которая формируется в результате комплексных взаимодействий типа ПЭГ – ПЭГ, ПЭГ – вода [60]. ПЭГ способны удерживать до 20 % воды [70]. При введении более 20 % воды происходит значительное разрушение структуры ПЭГ и, соответственно, резкое уменьшение пластической вязкости раствора. При добавлении воды около 10 % наблюдается укрепление структуры ПЭГ, что объясняется образованием водородных связей между водой и ПЭГ [14]. Результаты исследований методом ЯМР-спектроскопии показали, что у ПЭГ связывается по две молекулы воды с кислородом эфирной группы и по одной – с концевыми гидроксильными группами. Авторами [36] установлено, что с увеличением молекулярной массы и концентрации ПЭГ вязкость растворов увеличивается, следовательно, тем более стабилизирующее воздействие на структуру воды оказывает ПЭГ. Это, согласно [52], объясняется уменьшением подвижности молекул воды, когда всё большее их количество оказывается связанным с молекулами ПЭГ. Интенсификация взаимодействия ПЭГ с молекулами растворителя происходит с увеличением молекулярной массы полимера, но ослабевает с ростом температуры. Интенсивность взаимодействия между макромолекулами ПЭГ 400 и молекулами воды возрастает в интервале температур 20 – 40 °С [71].

Выбор ПЭГ в качестве растворителя обоснован его растворяющими свойствами, смешиваемостью и интенсивностью взаимодействия с водой в

интервале температур 20 – 40 °С, инертностью по отношению к фармацевтическим субстанциям и компонентам оболочки МЖК, повышением фармакологической активности ЛП в растворе ПЭГ [14], малой токсичностью жидких ПЭГ [116]. Приведенные выше особенности ПЭГ позволяют считать данное вспомогательное вещество перспективными для разработки составов МЖК, в частности, с гидрофильными наполнителями.

**1.2.2.3.** Жидкие наполнители для МЖК также могут быть суспензиями фармацевтических субстанций, где жидкость является дисперсионной средой, а фармацевтическая субстанция – дисперсной фазой (см. рис 1.2). Суспензии для капсулирования могут содержать до 30 % дисперсной фазы; содержание нерастворимых частиц ограничивается лишь вязкостью суспензии и возможностью наполнения капсул. Вязкость суспензии в процессе капсулирования можно снизить подогреванием ее до 35 °С.

Суспензионные наполнители отличаются гидрофильными или гидрофобными свойствам дисперсионной среды. Среди **1) масляных суспензий** следует отметить суспензии фармацевтических субстанций в маслах или в смесях масел и восков [109], например, Роаккутан (суспензия изотретиноина + масло соевых бобов +масло соевых бобов гидрированное и частично гидрированное), Рокальтрол (кальцитриол + среднецепочечные триглицериды), Утрожестан (микронизированный прогестерон + арахисовое масло [20,72, 75]).

**2) Гидрофильные суспензии** состоят из фармацевтических субстанций, распределенных в гидрофильных носителях, ПЭГ, в частности [109]. Дисперсионная среда в таких системах часто представлена низкомолекулярным ПЭГ, дисперсная фаза - порошкообразным веществом, смачиваемым дисперсионной средой [124]. Одной из фармацевтических субстанций, представляющих интерес для капсулирования в виде гидрофильной суспензии, является кальция гопантенат, растворимый в воде, но не растворимый в ПЭГ.

Гопантенная кислота (в форме кальциевой соли) в РФ выпускается по ФС 42-2391-99 «Пантогам», ВФС 42-3627-00 «Кальция гопантенат», ВФС

42-3324-99 «Таблетки кальция гопантената 0,25 и 0,5 г» [75]. Оригинальным препаратом является «Пантогам». Субстанция и лекарственные формы кальция гопантената в фармакопеях [18,27,28,29,98,107,119] не описаны.

По химической структуре кальция гопантенат является высшим гомологом D(+)-пантотеновой кислоты (витамина B<sub>5</sub>), в которой β-аланин замещен на ГАМК. Гопантеная кислота является естественным метаболитом ГАМК в нервной ткани, но, в отличие от ГАМК, благодаря наличию в молекуле пантоильного радикала, обладает способностью проникать через гематоэнцефалический барьер и оказывать выраженное воздействие на функциональную активность мозга, также оказывает активирующее влияние на синтез ацетилхолина [21]. Кальция гопантенат обладает ноотропным и противосудорожным действием: оказывает стимулирующее действие на ЦНС на фоне церебральной недостаточности экзогенно-органического генеза, повышает устойчивость мозга к гипоксии и воздействию токсических веществ, стимулирует анаболические процессы в нейронах, сочетает умеренное седативное действие с мягким стимулирующим эффектом, уменьшает моторную возбудимость, активирует умственную и физическую работоспособность [21,48,53,73,86].

В связи с различным воздействием на ЦНС препаратов холина и препаратов гопантеноевой кислоты, рациональным является их комбинирование в составе одного ЛС. В данном случае интересна комбинация холина альфосцерата и кальция гопантената в составе комбинированного препарата в мягких желатиновых капсулах, обладающего ноотропным действием.

Среди наполнителей, являющихся гидрофильными суспензиями, представляет интерес рассмотреть лечебные грязи (пелоиды), применяемые в бальнеологии.

*Лечебные грязи* – природные коллоидальные органо-минеральные образования (иловые, торфяные, сопочные и другие), оказывающие на организм человека лечебное воздействие благодаря своей пластичности, высокой теплоемкости и медленной теплоотдачи, содержанию биологически активных

веществ (солей, газов, витаминов, ферментов, гормонов и других) и живых микроорганизмов [78]. Иловые грязи представляют собой пластическое густое коллоидное вещество черно–серого цвета, вязкую массу, состоящую из жидкой фазы (грязевого раствора), кристаллического скелета и коллоидного комплекса [62]. Пелоиды озера Тамбуканское (Ставропольский край) являются сильносульфидными, среднеминерализованными, состоят из сульфатов, карбонатов, хлоридов натрия, кальция, магния, а также содержат  $\text{Fe}(\text{HS})_2$ , имеют мягкую консистенцию, мазеподобны, пластичны, слабо засорены растительными остатками. Тонкодисперсная структура, однородность и мазеподобная консистенция позволяет применять пелоиды в нагретом состоянии в лечебных целях в виде ванн и местных аппликаций [35].

В физико-химическом отношении лечебные грязи представляют собой гетерогенную систему, состоящую из двух фаз – жидкой и твердой, находящихся между собой в равновесии. Жидкая фаза представляет собой грязевый раствор, содержащийся в пелоиде; твердая фаза состоит из грубодисперсной части (остова, или кристаллического скелета) и тонкодисперсной части (гидрофильного коллоидального комплекса). Капсулирование пелоидов является одним из перспективных направлений их использования в бальнеологических целях, а именно для ректального и / или вагинального применения после курса грязевых ванн и местных аппликаций.

Таким образом, формирование состава для производства мягких желатиновых капсул ротационно-матричным методом должно осуществляться с учетом физико-химических свойств входящих в состав капсулы фармацевтических субстанций и вспомогательных веществ, путем разработки оптимальной формы жидкого наполнителя капсулы и оптимального состава оболочки капсулы.

Гидрофобность или гидрофильность содержимого капсулы является основным фактором, определяющим степень сложности процесса капсулирования в связи с возможным взаимодействием наполнителя с материалом оболочки.

Композиции с гидрофильными веществами являются более сложными для капсулирования, чем с гидрофобными наполнителями. Выбор ПЭГ в качестве наполнителя МЖК обоснован его растворяющими свойствами, смешиваемостью с водой, инертностью по отношению к фармацевтическим субстанциям и компонентам оболочки МЖК.

Расширение возможностей для капсулирования гидрофильных наполнителей достигается частичной, либо полной заменой пластифицирующих компонентов желатиновой массы.

### 1.3 Основные факторы, влияющие на стабильность мягких желатиновых капсул

Под термином «стабильность» понимают устойчивое состояние ЛС. Для МЖК выделяют химическую стабильность как сохранение способности фармацевтической субстанции или вспомогательных веществ не вступать в различные химические реакции, так и физическую – сохранение исходных физических свойств (цвет, форма, растворимость и т.д.). Причиной природной лабильности свойств МЖК является присутствие пластификаторов в оболочке и остаточная влажность капсульной оболочки. Таким образом, МЖК являются более динамичной системой, чем таблетки, что описано в исследованиях James W. McGinity, Linda A. Felton (рис. 1.3) [110].

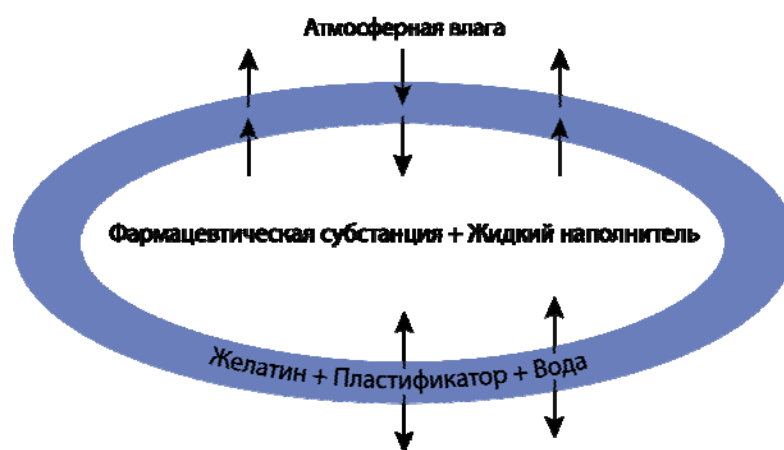


Рис. 1.3. Динамическая природа мягкой желатиновой капсулы (цит. по James W. McGinity, Linda A. Felton, 2003 [110])

В соответствии с рис.1.3, атмосферная влага может проникать в оболочку капсулы и/или в жидкий наполнитель. Фармацевтическая субстанция и/или жидкий наполнитель могут мигрировать в оболочку капсулы, в то же

время пластификатор и/или остаточная вода, находящиеся в оболочке капсулы, потенциально могут мигрировать в наполнитель. Летучие компоненты МЖК могут мигрировать в атмосферу [110].

Следует отметить, что критическим периодом для диффузионного обмена между оболочкой и наполнителем является производственный процесс [128], так как содержание влаги в оболочке капсул до сушки составляет около 40%, а уровень равновесной влажности достигается через несколько дней от начала процесса сушки. Таким образом, в процессе производства и сушки первоначальный состав оболочки и наполнителя может претерпевать изменения под влиянием различных факторов.

В связи с этим, представляет интерес рассмотреть **факторы**, оказывающие влияние на стабильность МЖК:

- **влага** (сюда относятся влажность окружающей среды, остаточная влажность оболочки капсул и наполнителя, гигроскопичность капсул);
- **температура** (температурные режимы производства, сушки и хранения капсул);
- **природа** содержимого капсулы (гидрофильные или гидрофобные свойства, вязкость, измельченность дисперсной фазы суспензии).

**Влага.** Известно, что содержание влаги является критичным для стабильности структурных и механических свойств желатина. Согласно [101,97,131] оболочка ТЖК обычно содержит воду в количестве 13-16 %, но может варьировать в диапазоне 12 – 18 %, так как это слабо влияет на изменение ее физических свойств. Упругая жесткость и усилие на растяжение ТЖК при этом находятся в пределах 157-174 Н/мм и 177-230 Н/мм соответственно [131]. Такие капсулы могут безопасно храниться в интервале относительной влажности воздуха 40 – 60 %. Однако изменения в содержании влаги в оболочке при смене условий хранения могут привести к нежелательным изменениям органолептических свойств капсул. Так, при повышении содержания воды в капсулах до 18-19 % происходит уменьшение упругой жесткости и усилия на растяжение, с одновременным увеличением пластической



деформации до достижения точки разрыва. При увеличении влагосодержания выше 18 % капсулы отсыревают, смягчаются и деформируются. Таким образом, высокий уровень влажности отрицательно влияет на способность капсул к сохранению формы [97,101,131].

Снижение содержания влаги в ТЖК приводит к увеличению упругой жесткости и усилия на растяжение. При содержании воды в оболочке ниже 8% капсулы становятся такими хрупкими, что упругая жесткость и усилие на растяжение начинают уменьшаться [131].

Следует отметить, что в доступных библиографических источниках подобная информация по МЖК отсутствует, либо находится в условиях сохранения коммерческой тайны.

Не только содержание влаги, но и *миграция влаги между окружающей средой, оболочкой капсулы и ее содержимым* может быть одной из причин изменений свойств МЖК при ротационно-матричном методе производства и последующем хранении. В связи с этим особенно значимым является исследование баланса по влаге в процессе производства МЖК с гидрофильными наполнителями, в частности, в процессе сушки, а также исследование кинетики процесса сушки данных капсул.

Сушка – удаление жидкости (чаще всего воды, реже – иных жидкостей) из веществ и материалов тепловыми способами. Осуществляется путем испарения жидкости и отвода образовавшихся паров с помощью теплоты посредством сушильных агентов (нагретый воздух, инертные газы, перегретый пар) [66]. В МЖК присутствует как свободная (механически связанная вода), так и связанная (осмотическая) влага [46,66]. Преобладание осмотической формы связи влаги с материалом в желатиновой капсуле объясняет значительное изменение размеров капсулы при ее удалении [46].

Кинетика процесса сушки отражает изменения во времени средних значений влагосодержания и температуры по всему объему высушиваемого материала. Знание кинетики сушки позволяет рассчитать время сушки материала от начального до конечного влагосодержаний. Исследование кинетики

сушки мягких желатиновых капсул с гидрофильными наполнителями не проводилось.

Обеспечение стабильности капсул при хранении также зависит от *гигроскопических свойств материалов* [66]. Гигроскопические свойства веществ характеризует влага, которая может быть поглощена из воздуха. Известно, что вещество может храниться без наличия герметичной тары в случае, когда при предельном содержании влаги в веществе его гигроскопическая точка не выше, чем среднегодовая относительная влажность воздуха в регионе [63]. Для МЖК, в особенности для капсул, содержащих гидрофильный наполнитель, важно решение вопроса стабильности при хранении в условиях повышенной влажности в связи с гигроскопичностью оболочки и наполнителя капсулы.

*Влияние температуры* в основном связано с термообратимостью растворов желатина: при охлаждении раствора до 35-40 °С формируется студень или гель, при температурах более 40 °С система существует в виде раствора [97]. Следовательно, все процессы, связанные с производством МЖК ротационно-матричным методом, процессы определения стабильности методом ускоренного хранения, а также непосредственно хранения и использования МЖК следует вести при температуре не выше 35-40 °С.

*Тип наполнителя.* Гидрофильность или гидрофобность фармацевтической субстанции влияет на выбор вспомогательных компонентов наполнителя. В случае, если фармацевтическая субстанция растворима в воде, и для ЛС предпочтительно быстрое высвобождение действующего вещества, то вспомогательные вещества должны быть водорастворимыми. Скорость высвобождения водорастворимой фармацевтической субстанции можно уменьшить при использовании вспомогательных веществ гидрофобной природы. В случае с нерастворимыми в воде фармацевтическими субстанциями гидрофильные вспомогательные вещества будут уменьшать время высвобождения ЛС из оболочки, а гидрофобные – увеличивать.

***Влияние гидрофильного наполнителя (ПЭГ 400, этанола, пропиленгликоля и их смесей) на механические свойства капсул.*** Растворители и системы растворителей в наполнителе капсулы играют важную роль в обеспечении стабильности капсулы. Интерес представляет исследование влияния отдельных гидрофильных растворителей, таких как пропиленгликоль, ПЭГ 400, этанол, на механические свойства оболочки капсулы. В доступной литературе приведена информация только для ТЖК. В отличие от гидрофобных растворителей, все гидрофильные растворители способны оказывать значительное влияние на механические свойства ТЖК. Так, некоторые растворители, такие как ПЭГ 400, могут приводить к жесткости и твердости оболочки капсулы с увеличением параметров упругой жесткости и усилия на разрыв за счет гигроскопичности и способности ПЭГ 400 извлекать воду из оболочки капсулы. Другие растворители, в частности пропиленгликоль и этанол, обладают пластифицирующими свойствами, снижая упругую жесткость и усилия на растяжение желатиновой оболочки капсулы, таким образом, размягчая ее. Это связано со способностью низкомолекулярных спиртов проникать в оболочку капсулы и замещать химически связанную воду, стабилизирующую тройную спиральную структуру желатина [131].

Таким образом, совместимость оболочки ТЖК и наполнителя, содержащего гидрофильные растворители, может быть потенциально оптимизирована выбором соответствующей комбинации этих растворителей. Контроль механических свойств капсул должен иметь решающее значение в определении совместимости материала наполнителя и оболочки капсулы.

***Влияние вязкости*** (свойства жидкости оказывать сопротивление необратимому перемещению одной ее части относительно другой при сдвиге, растяжении и других видах деформации) особенно необходимо учитывать при формировании суспензионного наполнителя для капсул. Известно, что вязкость влияет на агрегативную и седиментационную устойчивость суспензии, которая, в свою очередь, помогает избежать осаждения твердых частиц и поддерживать однородность суспензии во время капсулирования. В целом, ротационно-

матричным методом можно получить капсулы, наполненные суспензией, содержащей до 30 % твердой фазы. Основным ограничивающим фактором для концентрации суспензии является вязкость. Для уменьшения параметров вязкости суспензию можно нагреть до 35 °С. В случае, когда вязкость необходимо увеличить, в суспензиях для капсулирования используют воски в концентрации 4 – 10 % для гидрофобных суспензий и высокомолекулярные ПЭГ в концентрации 0,5 – 15 % для гидрофильных суспензий. Однако, при введении вспомогательных компонентов, увеличивающих вязкость суспензии, необходимо избегать чрезмерного ее сгущения. В каждом случае количество вспомогательных веществ, увеличивающих вязкость, индивидуально и требует специального изучения.

При изучении вопросов вязкости суспензии для капсулирования, необходимо рассматривать последние в качестве неньютоновских жидкостей, обладающих тиксотропными (от греческого *thixis* – прикосновение, *trope* – поворот, изменение) свойствами, т. е. способных к обратимому изменению физико-механических свойств полимерных и дисперсных систем при механическом воздействии в изотермических условиях [47,66]. Тиксотропные свойства для жидких сред проявляются в снижении вязкости при течении и постепенном повышении вязкости после прекращения течения.

Таким образом, вязкость оказывает большое влияние на физическую стабильность суспензии для капсулирования, а, следовательно, и самих капсул, и требует специального изучения при создании каждого нового лекарственного препарата.

**Максимальная однородность частиц суспензии** подлежит обязательному контролю. Так, источник [128] указывает, что размер частиц должен быть не более 200 мкм, в то время, как [109] приводит значения менее или равно 170 мкм, а также отсутствие волокон. В целом, частицы суспензии должны удовлетворять требованиям, предъявляемым к наимельчайшим порошкам для предотвращения засорения тонких каналов трубок оборудования для капсулирования во время наполнения капсул.

Вышеизложенные исследования проведены либо для ТЖК, либо для МЖК с масляными (гидрофобными) наполнителями. В доступной нам литературе аналогичных исследований для МЖК с гидрофильными наполнителями не было обнаружено.

Таким образом, основными факторами, влияющими на свойства МЖК и требующими изучения при разработке технологии производства МЖК роторно-матричным методом, являются: влажность окружающей среды и остаточная влажность оболочек капсул и наполнителя, способность капсул поглощать влагу из окружающей среды (гигроскопичность), температурный режим производства, сушки и хранения, а также физические свойства наполнителя: сродство к воде (гидрофобность или гидрофильность), его реологические характеристики, размер частиц дисперсной фазы суспензии гидрофильного наполнителя.

### **Выводы по главе 1**

Анализ литературных данных позволил сделать следующие выводы:

1. В РФ имеются необходимые производственные мощности для получения МЖК ротационно-матричным методом. Для развития производства МЖК необходимы научные исследования по разработке состава оболочки и наполнителя капсулы.
2. Композиции с гидрофильными наполнителями являются наиболее сложными для капсулирования. Выбор в качестве растворителя для содержимого капсулы ПЭГ обусловлен его растворяющими свойствами, смешиваемостью с водой, инертностью по отношению к фармацевтическим субстанциям и компонентам оболочки МЖК. Частичная либо полная замена пластификаторов, входящих в состав желатиновой массы, расширяет возможности для капсулирования гидрофильных наполнителей МЖК.
3. К факторам, оказывающим влияние на свойства и стабильность МЖК,

относятся: влажность окружающей среды, остаточная влажность оболочек капсул и наполнителя, вязкость наполнителя и механические свойства оболочки, гигроскопичность капсул, температурный режим производства, сушки и хранения.

4. В связи со значительным влиянием вышеуказанных факторов на свойства и стабильность капсул, при разработке технологии МЖК необходимо исследование природы наполнителя и его вязкости, динамики миграции влаги между окружающей средой, оболочкой капсулы и ее содержимым, а также температурного режима сушки и хранения капсул.

## ГЛАВА 2. ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В данной главе представлены объекты исследования, использованные в работе оборудование и реактивы, а также методы исследования.

### 2.1. Объекты исследования

В качестве объектов исследования при разработке технологии производства МЖК ротационно-матричным методом использованы фармацевтические субстанции и вспомогательные вещества, разрешенные к медицинскому применению и отвечающие требованиям соответствующей нормативной документации (табл. 2.1).

Таблица 2.1.

#### Использованные в работе фармацевтические субстанции и вспомогательные вещества

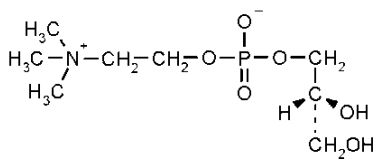
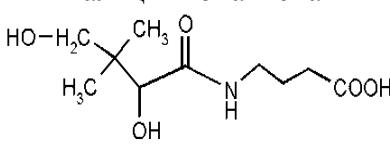
Наименование	НД	Производитель	Серия
Холина альфосцерат	ФСП 42-9513-08 Изм. № 1, № 2	ООО «Бион», Россия	040310
Кальция гопантентат	ФСП 42-0144568304 Изм. № 1, № 2, № 3	ЗАО «Обнинская химико-фармацевтическая компания», Россия	040408
Желатин медицинский	ГОСТ 23058-89, USP NF, или BP, или Eur. Ph.	WEISHARDT INTERNATIONAL B.P.259, Франция	081070087
Глицерин	USP NF, или BP, или Eur. Ph.	Glaconchemie GmbH, Германия	AZ-10-1053
Вода очищенная	ФС 42-0324-09, ГФ XII, ч.2	-	-
Полиэтиленгликоль 400	ФС 42-1242-96 или USP NF, или BP, или Eur. Ph.	Merck, KGaA, Germany	K42549903144
Полиэтиленгликоль 6000	USP-NF, BP, Ph. Eur., PRS-Codex	Panreac Quimica S.A.U., Barcelona, Espania	0000286181
Титана диоксид	ФС 42-0104-03, или USP NF, или BP, или Eur. Ph., или директива 95/45/EC	PRECHEZA a.s., Чехия	1372127
Оксид железа (III) желтый	ФС 42-0102-03, или директива 95/45/EC, или FAO/WHO Food Drug and Nutrition paper 52/1 & 2	MAP Technologies Limited, Великобритания	77492
Хинолиновый желтый	USP NF, или BP, или Eur. Ph.	Neelikon, Индия	I/11-12/0270
Метил-4-гидрокси-	USP NF, или BP, или Eur. Ph.	SHARON Laboratories, Израиль	210709

бензоат			
Пропил-4-гидрокси-бензоат	USPNF, или BP, или Eur. Ph.	SHARON Laboratories, Израиль	110509
D-сорбит	USPNF или BP, или Eur. Ph.	Sorini Agro Asia, Индонезия	804233852
Раствор D-сорбита	USPNF	Sorini Agro Asia, Индонезия	906211824
Сорбитоло-сорбитановый раствор	USPNF	SPIPharma, Inc., США	10-08
Миглиоол 812	USPNF или JPE, или Eur. Ph.	Sasol GmbH, Германия	090422

Физико–химические свойства указанных выше веществ представлены в табл. 2.2.

Таблица 2.2

### Физико-химические свойства использованных в работе веществ

Наименование	Основные физико-химические свойства
Холина альфосцерат 	(9R)-9,10-дигидрокси-2,2-диметил-6-оксо-5,7-диокса-2-азония-6λ5-фосфадекан-6-олат полигидрат. Вязкая, прозрачная, бесцветная или слегка окрашенная жидкость, легко растворима в воде и этаноле 95 %. Удельное вращение 10 % раствора в воде (в пересчете на б/в) от – 2,0 до – 3,5°, рН 25 % водного раствора 5,0 – 7,0. Содержание воды в субстанции от 13,0 до 20,0 %, содержание холина альфосцерата в пересчете на б/в вещество – не менее 98,0 % [8,10,134].
Кальция гопантенат 	(R)-4-(2,4-дигидрокси-3,3-диметил-1-оксобутил) аминобутановая кислота (в виде кальциевой соли). Белый кристаллический порошок без запаха, или со слабым специфическим запахом, легко растворим в воде, очень мало растворим в спирте 95 %, практически не растворим в хлороформе. Удельное вращение от + 22 до + 25°, рН от 7,0 до 9,0, содержание воды не более 2,5 %, кальция гопантената в пересчете на б/в вещество – не менее 96,5 % [21].
Желатин медицинский	Прозрачные листы, гранулы, или порошок от бесцветного до светло-желтого цвета, без запаха и вкуса. Не растворим в ацетоне, хлороформе, 95 % этаноле и метаноле. Растворим в глицерине, кислотах и щелочах, под действием сильных кислот или оснований осаждается. Ограниченно набухает в 5 – 10 частях холодной воды, в горячей воде растворяется. При охлаждения до 35 – 40 °С формирует студень или гель. [67,96,122].
Глицерин CH <sub>2</sub> ОНСНОНСН <sub>2</sub> ОН	1,2,3-пропантриол, бесцветная, вязкая, очень гигроскопичная сиропообразная жидкость, сладкого вкуса, без запаха. М.м. – 92,10. Во всех соотношениях смешивается с водой, этанолом, метанолом, ацетоном, почти не растворим в эфире. Поглощает влагу из воздуха до 40 % по массе. [17,65].
Вода очищенная	Бесцветная прозрачная жидкость без запаха, рН от 5,0 до 7,0 [1]
Полиэтиленгликоль 400	НОСН <sub>2</sub> –[–СН <sub>2</sub> ОСН <sub>2</sub> –] <sub>n</sub> –СН <sub>2</sub> ОН, где n – количество оксиэтилено-



	вых групп, для ПЭГ 400 – 8,7. Вязкая бесцветная гигроскопичная жидкость со слабым характерным запахом. ПЭГ 400 малочувствителен к введению электролитов, не совместим с йодом, фенолом, резорцином, крезолом, салициловой кислотой, танином, солями тяжелых металлов, не растворим в эфире; хорошо растворим в спирте, хлороформе, ацетоне, бензоле, мало чувствителен к изменениям pH в широком интервале, устойчив к действию высоких температур, стабилен при хранении, не токсичен [14,70, 116,117].
Полиэтиленгликоль 6000	$\text{HOCH}_2-[\text{-CH}_2\text{OCH}_2\text{-}]_n\text{-CH}_2\text{OH}$ , где n – количество оксиэтиленовых групп. Степень полимеризации от 140 до 170. Воскообразные чешуйки белого цвета, температура плавления 60 – 63 °C [106].
Титана диоксид	$\text{TiO}_2$ , Бесцветные кристаллы, желтеющие при нагревании или белый или почти белый порошок, практически нерастворим в воде, не растворяется в разбавленных минеральных кислотах, но медленно растворяется в горячей концентрированной серной кислоте. М.м. 79,9 [108].
Оксиды железа (III) желтый, красный	Порошки от желтого до красно-коричневого цвета, практически не растворимы в воде, содержат не менее 95-97,0 % железа (III) оксида в пересчете на б/в вещество [106].
Хинолиновый желтый	$(\text{C}_{18}\text{H}_9\text{NO}_8\text{S}_2\text{Na}_2)$ , 2-(2-Хинолил)-1,3-индандиондисульфоновой кислоты динатриевая соль, синтетический азокраситель от золотисто-желтого до желто-зеленого цвета, органическое соединение гетероциклического ряда. М.м. 477,38 г/моль, температура плавления 150 °C [106].
Метил-4-гидрокси-бензоат	$(\text{C}_8\text{H}_8\text{O}_3)$ , нипагин, метилпарабен, кристаллический порошок белого или почти белого цвета или бесцветные кристаллы без запаха. Очень мало растворим в воде, легко растворим в 96% этаноле, метаноле. Температура плавления: от 125°C до 128°C [17].
Пропил-4-гидрокси-бензоат	$\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_3$ , нипазол, кристаллический порошок белого цвета. М.м. 180,2 [17].
D-сорбит	Бесцветные сладкие кристаллы (кристаллизуется с 0,5 или 1 молекулой воды); М.м. 182,17; для безводного D- сорбита температура плавления 112 °C; $[\alpha]_D$ — 1,8° (в воде); хорошо растворим в воде (235 г в 100 г воды при 25 °C), мало – в холодном этаноле и уксусной кислоте. Кислотной обработкой сорбита получают 1,4-ангидро-D-сорбит (1,4-сорбитан) [68].
Раствор D-сорбита (сорбитол некристаллизующийся)	Сладкий, бесцветный или слегка желтоватый густой раствор, содержащий не менее 64,0 % D-сорбита, смешивающийся с водой; удельный вес (20 °C) г/мл 1,303; индекс рефракции (20 °C) 1.4595; pH 5,0 – 7,5; содержание воды от 28,5 до 31,5 % [106]
Сорбитоло-сорбитановый раствор	Водный раствор, содержащий не менее 25,0 % безводного D-сорбита ( $\text{C}_6\text{H}_{14}\text{O}_6$ ) и не менее 15,0 % безводного 1,4-сорбитана ( $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_5$ ); густая бесцветная вязкая жидкость, смешивающаяся с водой; pH от 4,0 до 7,0 (14,0 % раствор сорбитол-сорбитана в воде, свободной от диоксида углерода); содержание воды составляет не более 31,5 % [130].
Вазелиновое масло	Не растворимо в воде и 90 % этаноле; неограниченно растворяется в эфире и хлороформе; смешивается с растительными маслами, кроме касторового [106].
Миглиол	Жирное масло, экстрагированное из твердой высушенной фракции эндосперма кокосовой пальмы, полученное гидролизом, фракционированием полученных жирных кислот и реэтерификацией. Со-

	стоит из смеси триглицеридов жирных кислот с исключительно короткой и средней цепью, в которых насыщенные кислоты, октановая (каприловая) кислота C 8 и декановая (каприновая) кислота C 10, составляют не менее чем 95% [77]. Бесцветная или слегка желтоватая маслянистая жидкость, практически не имеющая ни запаха, ни вкуса, обладает эмульгирующими свойствами, но при контакте с водной средой образует гетерогенную и грубую эмульсию[81]
Лечебная грязь (пелоиды)	Природные коллоидальные органо-минеральные образования озера Большой Тамбукан (Ставропольский край) с содержанием воды 40-70% [78].

Использовавшееся в работе оборудование приведено в табл. 2.3.

Таблица 2.3.

### Оборудование, использованное в работе

Наименование	Модель	Основные характеристики	Производитель
Аналитические весы Vibra	AF-R220CE	Класс точности – специальный. Наибольший предел взвешивания – 220,0 г; наименьший предел взвешивания – 0,01 г. Дискретность – 0,0001 г.	«SHINKODENSHICO, LTD», Япония
Лабораторный идентификатор процесса распадаемости	545-АК 7	Число качаний корзинки – 28-32 накл/мин; амплитуда качаний корзинки– 50-60 мм; температура жидкости в сосуде – $37 \pm 2$ °С; число таблеток в корзине (по одной в стеклянной трубке)– 6 шт.	НПК «НАТА», г. Мариуполь, Украина
Жидкостной хроматограф	-	стальная колонка 250 x 4,6 мм Lichrosorb NH2, (5 мкм); рефрактометрический детектор	Shimadzu LC Prominence, Япония
Ротационный вискозиметр RHEOTEST	RHEOTEST RV 2.1	Диапазоны: вязкости $8 - 4 \cdot 10^8$ мПа*с; сдвигающих напряжений $40 - 2 \cdot 10^3$ Па; скорости сдвига $0,56 - 4860$ с <sup>-1</sup> ; числа оборотов $1/36 - 243$ мин <sup>-1</sup> ; температур от – 60 °С...+150 °С	«RHEOTESTMessgerateMedingenGmbH», ФРГ
Ротационный вискозиметр Brookfield	Brookfield RVDV-II+	Диапазон измерений вязкости $100 - 40 \cdot 10^6$ мПа*с; число оборотов 0,01 – 200 об/мин;	«BrookfieldEngineeringLaboratories, Inc.», США
Лабораторный микроскоп с окулярным микрометром МОВ – 1	Биомед 6	Увеличение, крат: $40^x - 1600^x$ ; Объективы: Ахроматы: 4x0,1 10x0,25 40x0,65 100x1,25МИ Широкопольные окуляры: WF10x/18мм, WF16x/12мм*	ООО «НПЦ Биомед», РФ
Реактор для варки желатина с электрической рубашкой	HJG 100-I	100 кг, макс. температура 90 – 100 °С	«Sunking Pharmaceutical Machinery Co., Limited», Китай

Капсулятор мягких-желатиновых капсул (Soft Gelatin Encapsulation Machine)	RGY-100SB	макс. скорость вращения 5rpm;	«Sunking Pharmaceutical Machinery Co., Limited», Китай
Реактор для варки желатина с электрической рубашкой	CS 1000-I	1000 кг; макс. температура 90 – 100 °С	«Changsung Softgel System LT», Южная-Корея
Бак для хранения желатиновой массы	-	300 л; макс. температура 70 – 90 °С	«Changsung Softgel System LT», Южная-Корея
Капсулятор мягких-желатиновых капсул (Soft Gelatin Encapsulation Machine) с барабанной сушилкой	CS-J1-500R CS-TM-6	Роторные матрицы 6 дюймов в диаметре и 10 дюймов в длину; макс. скорость вращения 5rpm; макс. загрузка 64 кг на отделение (40 000 капсул облонг 20)	«Changsung Softgel System LT», Южная-Корея
Реактор для подготовки наполнителя	-	300 л	«Changsung Softgel System LT», Южная-Корея
Бак (резервуар) для хранения наполнителя	-	300 л	«Changsung Softgel System LT», Южная-Корея
Коллоидная мельница	JTM80-I	Скорость – 3500 rpm; Вместительность – 100-700 л	«Changsung Softgel System LT», Южная-Корея

## 2.2. Методы исследования

### *Определение средней массы капсул и массы оболочки капсул*

Среднюю массу капсул и массу оболочек капсул определяли в соответствии с ОФС «Капсулы» ГФ XI изд., вып. 2, стр. 143 [29]. Для анализа использовали 20 капсул. После определения массы каждой наполненной капсулы её осторожно разрезали на две части с помощью сухого режущего инструмента, тщательно удаляли содержимое, оболочку промывали ацетоном с последующим удалением растворителя на воздухе и проводили определение массы оболочки капсулы. По разности массы капсулы и массы обработанной оболочки находили массу содержимого.

При определении средней массы капсул и массы оболочки в процессе производства капсул с конвейера отбирали 20 наполненных капсул и определяли их массу. Далее перекрывали подачу наполнителя и получали полые капсулы, не содержащие наполнитель. Полученные полые капсулы отбирали и взвешивали.

По разнице масс наполненных и полых капсул рассчитывали массу наполнителя.

**Определение распадаемости** проводили в соответствии с приложением 3 к ОФС «Таблетки» ГФ XI изд, вып. 2, стр. 158 [29].

**Определение времени растворения** проводили в соответствии с требованиями ГФ XI изд, вып. 2, стр. 144 [29] и ОФС 42-0003-04 [9] на основе методики, описанной в Фармакопее США [119] для мягких желатиновых капсул циклоспорина. Прибор – «Лопастная мешалка». Среда растворения – вода, объем среды растворения – 500 мл, скорость вращения лопастной мешалки – 50 об/мин, время растворения – 30 мин.

**Определение толщины (линейных размеров) оболочки капсул** проводили с использованием штангенциркуля контактным методом. Толщину оболочки каждой капсулы из выборки после удаления наполнителя измеряли в пяти местах, далее высчитывали среднее значение.

**Определение воды титриметрическим методом с использованием реактива К. Фишера** проводили в соответствии с методикой ГФ XI изд., вып. 1, с. 177-179 [28].

**Исследование процессов миграции низкомолекулярных веществ в капсулах косвенным гравиметрическим методом.**

**Методика.** После определения массы капсул с наполнителем оболочки вскрывали, удаляли их содержимое, промывали ацетоном, высушивали в токе теплого воздуха и взвешивали. Массу наполнителя рассчитывали по разности в массе капсулы и оболочки. Каждое измерение повторяли 5 раз, определяя средний результат. Измерения проводили непосредственно после получения капсул, а также через 0,25, 0,5, 1,0, 1,5 и 2,0 часа в процессе активного высушивания и полировки во вращающемся барабане при температуре 19-25 °С и влажности воздуха 20-28%. Далее капсулы высушивали на поддонах в статическом режиме в течение 3 сут [24,79].

На основе полученных данных оценивали влажность материала как отношение содержащейся в материале влаги к общему количеству материала [86]. Расчет производили по формуле:

$$\varphi = \frac{m_k}{M_k} \cdot 100, \% \quad (1)$$

где  $M_k$  – масса материала с водой в данный момент времени,  $m_k = m_0 \pm (M_0 - M_k)$  – масса воды,  $m_0$  – масса воды в начальный момент времени,  $M_0$  – масса материала в начальный момент времени.

**Определение скорости сушки**  $K_{сушки}^{акт,насс}$ . Скорость сушки определяли как количество влаги, удаляемой в единицу времени (в %/ч или в 1/ч) путем графического дифференцирования кривой сушки или разбивкой ее на равные по времени участки, с последующим делением величины убыли влаги в этих отрезках на продолжительность процесса [46], т.е.

$$\frac{d\varphi}{dt} = -K_{сушки}^{акт,насс}, \quad (2)$$

где  $\varphi$ , %/час – влажность,  $t$ , час – время.

Данное уравнение интегрировали методом разделения переменных, откуда

$$K_{сушки}^{акт,насс} = -\left(\frac{\varphi - \varphi_0}{t - t_0}\right), \quad (3)$$

где индекс “0” обозначает влажность и время в начале периода сушки.

**Исследование реологических свойств суспензии кальция гопантената для капсулирования** проводили с помощью ротационного вискозиметра «Реотест-2.1» (Германия), содержащего конус-плиту, состоящую из измерительного конуса, направляющей плиты, измерительной плиты и органа для измерения температуры при различных температурных режимах. Данные реологических параметров получали методом непрерывного всевозрастающего разрушения структуры, как функции напряжения сдвига [47]. Анализируемый образец наносили на измерительную плиту. После этого измерительную плиту двигали вверх до упора в направляющей плиты и фиксировали ее зажимным кольцом. Затем устанавливали с помощью термостата необходимую температуру и с помощью микрометрического винта с делением 0,01 мм придвигали измерительный конус к измерительной плите. При этом измеряемое вещество равномерно распределялось в клинообразном зазоре и поддерживалось в этом положении капиллярными силами. Измерение проводили при 12 последовательно увеличивающихся и убывающих скоростях, регистрируя показатель индикаторного прибора. По результатам полученных данных рассчитывали величины каса-

тельного напряжения, градиента напряжения на срез, динамическую вязкость.

*Сдвигающее напряжение* рассчитывали по формуле:

$$\tau = c * \alpha, \quad (4)$$

где  $\tau$  - касательное напряжение, (дн/см<sup>2</sup>);  $c$  – константа конуса (дн/см<sup>2</sup> \* деление шкалы);  $\alpha$  – отсчитанное значение со шкалы индикаторного прибора.

*Скорость сдвига, D (сек<sup>-1</sup>)* рассчитывали по формуле:

$$D_k = D * v / 50, \quad (5)$$

где  $D_k$  – скорректированная скорость сдвига, (сек<sup>-1</sup>);  $D$  – скорость сдвига согласно таблице ступеней, (сек<sup>-1</sup>);  $v$  – частота сети, (Гц).

*Динамическую вязкость* рассчитывали по формуле:

$$\eta = \tau / D * 100, \quad (6)$$

где  $\eta$  – динамическая вязкость, (Н\*с/м<sup>2</sup>);  $\tau$  – сдвигающее напряжение, (дн/см<sup>2</sup>);  $D$  – скорость сдвига, (сек<sup>-1</sup>).

***Определение механических свойств оболочки капсул*** проводили путем растяжения образцов оболочек капсул на машине Zwick / Roell 100N5A WN:155186 с помощью ведущего научного сотрудника, д. ф.- м. н. Адамова А.А. в ИМСС УрО РАН (г. Пермь) по ГОСТ 270 со скоростью 10 мм/мин до разрыва образца [1].

***Определение степени дисперсности частиц в суспензии*** кальция гопантената для капсулирования проводилось методом микроскопии согласно ГФ СССР XI изд., вып. 2, стр. 146 [29].

***Подлинность и количественное определение холина альфосцерата*** проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) по сопоставлению времен удерживания основных пиков на хроматограммах испытуемого раствора и стандартного раствора на жидкостном хроматографе Shimadzu LC Prominence (Япония), оборудованном стальной колонкой 250 x 4,6 мм Lichrosorb NH2 (5 мкм) и рефрактометрическим детектором. (Эксперименты проводили с помощью сотрудников ЗАО «Березовский фармацевтический завод» при участии автора). Условия хроматографирования: подвижная фаза: вода для ВЭЖХ; скорость потока – 1 мл/мин; температура колонки – 35 °С; объем пробы – 10 мкл; полярность – отрицательная; поглощение – х 4; давление – около 70 атм.

Время удерживания холина альфосцерата около 3,6 мин. Хроматографическая система считается пригодной при наличии числа теоретических тарелок не менее 1500; относительное стандартное отклонение площади пика холина альфосцерата не более 2,0 %.

Содержание холина альфосцерата в одной капсуле в миллиграммах (X) рассчитывали по формуле:

$$X = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot 25 \cdot P \cdot b}{S_0 \cdot a_1 \cdot 25 \cdot 100} = \frac{S_1 \cdot a_0 \cdot b \cdot P}{S_0 \cdot a_1 \cdot 100}, \quad (7)$$

где  $S_1$  - площадь основного пика на хроматограмме испытуемого раствора;  $S_0$  - площадь основного пика на хроматограмме стандартного раствора;  $a_1$  - навеска препарата в миллиграммах;  $a_0$  - навеска стандарта холина альфосцерата в миллиграммах;  $b$  - средняя масса содержимого капсул в миллиграммах;  $P$  - содержание холина альфосцерата в пересчете на безводное вещество в стандарте в процентах.

**Подлинность кальция гопантената** определяли реакцией А на кальций – ион (ГФ XI, вып.1, с. 159 [28]) и методом тонкослойной хроматографии. Около 650 мг (точная навеска) содержимого капсулы помещали в мерную колбу вместимостью 25 мл, растворяли в спирте 70 %, доводили объем раствора тем же растворителем до метки и перемешали. На линию старта пластинки Kieselgel 60 F<sub>254</sub> "Merck" с толщиной слоя 0,25 мм, размером 20 x 20 см наносили 2 мкл (20 мкг) испытуемого раствора и 2 мкл (20 мкг) стандартного раствора. Пластинку высушивали на воздухе, затем помещали в камеру, предварительно насыщенную в течение 3 ч смесью растворителей н-пропанол – вода 7:3 и хроматографировали восходящим методом. По достижении фронта подвижной фазы 10 см, пластинку вынимали из камеры, высушивали в токе холодного воздуха в течение 15 мин, помещали в камеру для хлорирования на 15 мин, выветривали в токе холодного воздуха для удаления избытка хлора 30 мин и опрыскивали раствором о-толоидина. Идентификацию кальция гопантената проводили в сравнении с пятном на хроматограмме стандартного раствора. На хроматограмме испытуемого раствора должно наблюдаться основное пятно на уровне основного пятна стандартного раствора ( $R_f$  0,75 – 0,77). В условиях проведения испытания кальция

гопантенат обнаруживался в виде пятна с фиолетовой окраской.

**Количественное определение кальция гопантената** осуществляли титриметрическим методом (комплексометрическое титрование) с параллельным проведением контрольного опыта. Около 600 мг (точная навеска) предварительно тщательно перемешанного содержимого 20 капсул помещали в коническую колбу вместимостью 100 мл, прибавляли 20 мл воды, встряхивали до полного растворения, прибавляли 5 мл аммиачного буферного раствора, 0,1 г индикаторной смеси эриохром черного специального и титровали 0,05 М раствором трилона Б до синего окрашивания.

Содержание кальция гопантената в одной капсуле в миллиграммах (X) рассчитывали по формуле:

$$X = \frac{V \cdot K \cdot T \cdot b}{a}, \quad (8)$$

где V – объем титранта, израсходованный на титрование испытуемого раствора; K – поправочный коэффициент; T – титр по определяемому веществу, 25,23 мг/мл; a – навеска препарата, в миллиграммах; b – средняя масса содержимого капсулы, в миллиграммах.

**Определение соответствия капсул показателю «Описание»** проводили органолептическим методом в процессе экспериментального хранения капсул при температуре  $25 \pm 2^\circ\text{C}$  и относительной влажности  $60 \pm 5\%$ . Изменение внешнего вида капсул оценивали по появлению деформации, нарушению геометрических параметров капсул, появлению вмятин и других изменений, а также выделению капель жидкости на поверхность капсул («плач» или «роса»).

**Статистическую обработку результатов** осуществляли согласно требованиям ГФ XI, вып. 1, с. 199 [28] методами математической статистики с использованием программы «Microsoft Office Excel». Достоверность различий между группами оценивали с помощью t-критерия Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Результаты определений представляли в виде среднего арифметического значения, его ошибки ( $M \pm m$ ) и коэффициента корреляции (r).



### **ГЛАВА 3. РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ ПРОИЗВОДСТВА МЯГКИХ ЖЕЛАТИНОВЫХ КАПСУЛ С ЖИДКИМИ ГИДРОФИЛЬНЫМИ НАПОЛНИТЕЛЯМИ РОТАЦИОННО-МАТРИЧНЫМ МЕТОДОМ**

Создание новых лекарственных препаратов в форме мягких желатиновых капсул с гидрофильными наполнителями требует решения специфических задач. Гидрофильный и, соответственно, водосодержащий наполнитель может изменять свойства оболочки в процессе производства и при хранении готового продукта. Гидрофильные компоненты наполнителя, особенно низкомолекулярные, такие как вода, глицерин, некоторые красители, могут диффундировать в оболочку. Эти явления обуславливают трудоемкость процесса разработки и необходимость комплексного подхода к созданию лекарственной формы.

#### **3.1. Разработка состава оболочки мягких желатиновых капсул при изготовлении методом погружения и ротационно-матричным методом**

Главным условием разработки состава оболочки МЖК с гидрофильным наполнителем является выбор оптимального соотношения желатина, пластификаторов и воды. Как правило, он производится эмпирически. При этом критериями оптимального соотношения компонентов являются растворимость оболочки в воде, стабильность препарата при хранении и удовлетворительные органолептические свойства капсул. Экспериментальные серии капсул были получены в лабораторных условиях методом погружения и в производственных условиях ротационно-матричным методом.

##### **3.1.1. Экспериментальное изготовление капсул в лабораторных условиях методом погружения**

С целью предварительного определения соотношения компонентов желатиновой массы для изготовления оболочек капсул в лабораторных условиях методом погружения были изготовлены 8 серий МЖК, представленные в табл. 3.1. В качестве наполнителей для этих капсул были использованы два гидрофильных состава на основе ПЭГ 400, глицерина и воды, взятых в соотношении: 8 : 1 : 3 и 9,5 : 1 : 1,5. Для изготовления оболочек использовался желатиновый гель с раз-

личным соотношением пластификаторов: глицерина, сорбитола и воды. Все составы желатиновых масс для предотвращения микробной контаминации содержали метилпарабен и пропилпарабен в соотношении 5 : 1 в суммарной концентрации 0,12 %.

Таблица 3.1.

### Составы капсул, изготовленных методом погружения

Компоненты	№ серии капсул и содержание компонента, %							
	011109	021109	031109	041109	051209	061209	071209	081209
<i>Компоненты оболочки</i>								
Желатин медицинский	41,5	41,5	41,5	41,5	41,5	41,5	41,5	41,5
Глицерин	17,0	17,0	8,5	8,5	4,25	4,25	-	-
Сорбитол	-	-	8,5	8,5	12,75	12,75	17,0	17,0
Вода очищенная	41,5	41,5	41,5	41,5	41,5	41,5	41,5	41,5
<i>Компоненты наполнителя</i>								
Полиэтиленгликоль 400	66,67	79,17	66,67	79,17	66,67	79,17	66,67	79,17
Вода очищенная	25,0	12,5	25,0	12,5	25,0	12,5	25,0	12,5
Глицерин	8,33	8,33	8,33	8,33	8,33	8,33	8,33	8,33

Технологический процесс включал изготовление желатиновой массы, оболочек капсул, их наполнение, герметизацию и сушку в статическом режиме на поддонах. Получение желатиновой массы проводили без набухания желатина. В воде, нагретой на водяной бане до 70—75 °С, последовательно растворяли консерванты, пластификаторы и желатин. Приготовленную массу выдерживали в термостате 2,5—3 ч при температуре 45—50 °С для стабилизации.

Перед изготовлением оболочек макальные рамки смазывались вазелиновым маслом или ПЭГ 400. Было установлено, что полученные оболочки капсул легче снимались с макальных рамок при смазывании маслом. Однако, среди капсул с гидрофильными наполнителями, оболочки которых были получены при смазывании макальных рам ПЭГ 400, был меньший процент брака по причине некачественной запайки. Таким образом, для повышения качества запайки МЖК с гидрофильными наполнителями на стадии получения оболочек предпочтительно использовать смазывающие компоненты, родственные наполнителю, то есть, в дан-

ном случае, ПЭГ 400.

Масса оболочки капсулы, снятой с рамок для макания, составляла  $0,7053 \pm 0,0031$  г. Оболочка хорошо сохраняла форму, что позволяло проводить дозирование 2 мл наполнителя шприцевым методом. Плотность наполнителя с массовой долей воды 25,0 % составляла 1,1051 г/мл, наполнителя, содержащего 12,5 % воды, соответственно 1,1207 г/мл. Таким образом, масса наполнителя капсулы, в зависимости от плотности раствора, составляла от 2,2102 до 2,2414 г. После наполнения капсулы запаивали нанесением капли расплавленной желатиновой массы на шейку капсулы. На запаивание каждой капсулы расходовалось около 0,1 г желатиновой массы.

В таблице 3.2 представлены результаты измерения средней массы капсул, полученных методом погружения в лабораторных условиях.

Таблица 3.2.

### Средняя масса капсул, полученных методом погружения

Серия капсул	Средняя масса капсул, г
011109	$3,0109 \pm 0,0054$
021109	$3,0407 \pm 0,0049$
031109	$3,0153 \pm 0,0055$
041109	$3,0371 \pm 0,0045$
051209	$3,0112 \pm 0,0048$
061209	$3,0394 \pm 0,0046$
071209	$3,0121 \pm 0,0052$
081209	$3,0387 \pm 0,0045$

Примечание. Каждый результат – среднее из пяти значений.

В соответствии с представленными в таблице 3.2 данными, масса полученных методом погружения капсул составляет  $3,0109 - 3,0407$  г. Средняя масса капсул по каждой серии варьирует в пределах 3%. При уровне вероятности 95 % среднее отклонение от средней массы составляет  $0,0045 - 0,0055$ . Масса всех полученных капсул укладывается в норму допустимых отклонений (10 %) [29].

Толщина оболочек капсул, полученных методом макания, варьирует от 0,6 до 0,9 мм. При этом толщина оболочки имеет тенденцию к увеличению с возрастанием вязкости желатиновой массы. В связи с этим для дальнейших исследований использованы капсулы с толщиной оболочки от 0,7 до 0,9 мм, что является

оптимальной толщиной желатиновой ленты, применяемой для получения МЖК ротационно-матричным методом.

На следующем этапе исследований было определено время распадаемости (растворения) капсул. После погружения в среду растворения (воду) капсулы всех серий при температуре 37 °С через 2-3 мин начинали вытягиваться, становясь бесформенными, на их поверхности появлялись участки с утончениями, в местах которых далее происходили разрывы оболочки. Перфорацию оболочки рассматривали как время растворения желатиновых капсул, так как их содержимое неограниченно смачивается и смешивается с водой. Наименьшее время растворения (5 – 6 минут) наблюдали у капсул серий 011109 и 021109 с глицерином, использованным в качестве пластификатора оболочки. Наибольшее время для перфорации оболочки (14 – 15 минут) потребовалось для капсул серий 071209 и 081209, содержащих в качестве пластификатора оболочки только сорбитол. Результаты определения представлены в табл. 3.3.

С целью оценки устойчивости оболочки капсул в процессе сушки все изготовленные серии были подвергнуты сушке в эксикаторе при влажности 20 – 25 % и температуре 18 – 25 °С. В процессе сушки капсулы взвешивали, а также оценивали их внешний вид. Сушку считали завершенной, когда масса капсул стабилизировалась, и каждое последующее измерение средней массы не отличалось от предыдущего более чем на 0,005 г. Серию капсул отбраковывали при изменении формы, появлении дефектов оболочки, протекании наполнителя. Результаты исследования внешнего вида капсул приведены в табл. 3.3.

Таблица 3.3.

**Время растворения и результаты исследования внешнего вида капсул, полученных методом погружения, после высушивания в эксикаторе**

Серия	Наполнитель	Состав оболочки	Время растворения, мин	Время высушивания, сут	Внешний вид капсул после сушки
011109	ПЭГ – 400 – 66,67 % Вода очищенная – 25,00% Глицерин – 8,33 %	Желатин – 41,50 % Глицерин – 17,00 % Вода очищенная – 41,50%	6	-*	Массовое протекание наполнителя, эффект слипания капсул
021109	ПЭГ – 400 – 79,17 % Вода очищенная – 12,50% Глицерин – 8,33 %	Желатин – 41,50 % Глицерин – 17,00 % Вода очищенная – 41,50%	5	-*	Протекание наполнителя, «роса»
031109	ПЭГ – 400 – 66,67 % Вода очищенная – 25,00% Глицерин – 8,33 %	Желатин – 41,50 % Глицерин – 8,50 % Сорбитол – 8,50 % Вода очищенная – 41,50%	7	9	Слипание капсул, «роса»
041109	ПЭГ – 400 – 79,17 % Вода очищенная – 12,50% Глицерин – 8,33 %	Желатин – 41,50 % Глицерин – 8,50 % Сорбитол – 8,50 % Вода очищенная – 41,50%	8	6	Сохранение формы, отсутствие дефектов оболочки
051209	ПЭГ – 400 – 66,67 % Вода очищенная – 25,00% Глицерин – 8,33 %	Желатин – 41,50 % Глицерин – 4,25 % Сорбитол – 12,75 % Вода очищенная – 41,50%	10	4	Сохранение формы, отсутствие дефектов оболочки
061209	ПЭГ – 400 – 79,17 % Вода очищенная – 12,50% Глицерин – 8,33 %	Желатин – 41,50 % Глицерин – 4,25 % Сорбитол – 12,75 % Вода очищенная – 41,50%	10	4	Сохранение формы, отсутствие дефектов оболочки
071209	ПЭГ – 400 – 66,67 % Вода очищенная – 25,00% Глицерин – 8,33 %	Желатин – 41,50 % Сорбитол – 17,00 % Вода очищенная – 41,50%	14	4	Изменение формы капсул, зоны прогибания оболочки
081209	ПЭГ – 400 – 79,17 % Вода очищенная – 12,50% Глицерин – 8,33 %	Желатин – 41,50 % Сорбитол – 17,00 % Вода очищенная – 41,50%	15	3	Дефекты оболочки (вмятины)

\* Время высушивания не установлено в связи с массовым протеканием наполнителя.

В соответствии с данными, представленными в таблице 3.3, у капсул серий 011109 и 021109, содержащих в качестве пластификатора 17,0 % глицерина, признаки изменения внешнего вида появляются в течение первых суток после изготовления: нарушается геометрия капсул, содержимое диффундирует на внешнюю сторону оболочки с образованием эффекта «росы», капсулы слипаются. В связи с этим капсулы серий 011109 и 021109 в дальнейших исследованиях по выбору оптимального состава не участвовали. Для капсул, содержащих пластификаторы глицерин и сорбитол по 8,5 %, а также 25 % воды в наполнителе (031109), характерно слипание капсул и появление «росы» на 9-10 сутки. У капсул серии 071209, содержащих в качестве пластификатора сорбитол и 25 % воды в наполнителе, проявляется нарушение геометрии капсул в виде вмятин и зон прогибания оболочки внутрь капсулы. Подобные изменения наблюдаются и у капсул серии 081209 при более продолжительном времени нахождения в эксикаторе. По всей вероятности, по мере испарения воды через оболочку данных капсул, наиболее слабые участки оболочки продавливаются внутрь капсулы. Капсулы, содержащие в качестве пластификатора 12,75 % сорбитола и 4,25 % глицерина (051209 и 061209), достигают равновесной влажности через 4 сут. Однако, у отдельных капсул (1-3 из 10) серии 051209, содержащих 25 % воды в наполнителе, появляются вмятины (участки вдавливания).

**Выбор оптимального состава с использованием обобщенной функции желательности.** При решении задач оптимизации процессов фармацевтической технологии используют несколько критериев (откликов). Как правило, в таких ситуациях используют для оптимизации один из критериев, так как выводы по каждому из отдельных критериев могут быть противоречивы. Необходимо объединить в общий показатель критерии, имеющие разные размерности, различный физический смысл так, чтобы величина этого показателя определяла весь технологический процесс в целом. Одним из наиболее удачных способов решения проблемы является использование обобщающего критерия оптимизации обобщенной функции желательности  $D$  [13].

Для построения шкалы желательности использовали метод количественных

оценок с интервалом значений от нуля до единицы. Желательность для отдельного свойства обозначали через  $d$ , а для набора свойств – через  $D$ . Значение  $d = 0$  (или  $D = 0$ ) соответствует абсолютно неприемлемому уровню данного свойства (очень плохое качество), а  $d = 1$  (или  $D = 1$ ) соответствует самому лучшему значению свойства (очень хорошее качество). Промежуточные значения желательности и соответствующие им числовые отметки приведены в табл. 3.4.

Учитывая существующие нормативные требования к качеству капсул (распадаемость), а также экспериментальные данные, полученные в ходе наблюдения за капсулами с гидрофильным наполнителем (время высушивания лекарственной формы, внешний вид и сохранение геометрии капсул), были составлены базовые отметки шкалы желательности по исследуемым свойствам, которые представлены в табл. 3.4.

Таблица 3.4.

#### Базовые отметки шкалы желательности

Количественная отметка по шкале желательности	Желательность значения отклика	Время распадаемости (рас-творения), мин	Время высушивания, сут	Внешний вид капсул после сушки
		$d_1$	$d_2$	$d_3$
0,75-1,0	Отлично	0-10	1-3	Сохранение формы, отсутствие дефектов оболочки
0,5-0,75	Хорошо	11-13	4-6	Дефекты оболочки
0,25-0,5	Удовлетворительно	14-16	7-8	«Роса»
0-0,25	Неудовлетворительно	17-25	9-12	Протекание наполнителя

Имея несколько откликов, преобразованных в шкалу, можно рассчитать обобщенную функцию желательности, как среднее геометрическое желательности отдельных свойств. При этом, если хотя бы одно из свойств полностью не удовлетворяет требованиям спецификации, обобщенная функция желательности  $D$  должна быть равна 0, независимо от уровня остальных откликов.

Полученные значения представлены в табл. 3.5.

**Матрица планирования эксперимента и результаты исследований  
по определению оптимального состава мягких желатиновых капсул  
с гидрофильным наполнителем**

Серия	d1, мин	d2, сут	d3, внешний вид капсул	Д
011109	6	1*	Массовое протекание наполнителя, эффект слипания капсул	0
021109	5	1*	Протекание наполнителя, «роса»	0
031109	7	9	Слипание капсул, «роса»	0
041109	8	6	Сохранение формы, отсутствие дефектов оболочки	<b>0,77368838</b>
051209	10	4	Сохранение формы, отсутствие дефектов оболочки	<b>0,77368838</b>
061209	10	4	Сохранение формы, отсутствие дефектов оболочки	<b>0,77368838</b>
071209	14	4	Изменение формы капсул, зоны прогиба оболочки	0,6448308
081209	15	3	Дефекты оболочки (вмятины)	0,65127953

Таким образом, предварительные исследования в лабораторных условиях показали, что вспомогательные компоненты, входящие в состав оболочки МЖК, существенно влияют на процессы высушивания и хранения капсул. При разработке состава оболочки МЖК оптимальным является комбинирование пластификаторов глицерина и сорбитола в соотношениях от 8,5 % до 4,25 % по содержанию глицерина и от 8,5 % до 12,75 % сорбитола, соответственно.

На этом основании для получения капсул ротационно-матричным методом были отобраны составы желатиновой массы, использовавшиеся для получения капсул серий 031109, 041109, 051209 и 061209, содержащие желатина – 41,5 % и воды очищенной – 41,5 %. Соотношение пластификаторов глицерин : сорбитол составляло от 8,5 % : 8,5 % до 4,25 % : 12,75 % (см. табл. 3.1.).

### **3.1.2. Опытное производство капсул ротационно-матричным методом**

С целью сравнения свойств мягких желатиновых капсул с различными наполнителями, изготавливались опытные серии капсул с гидрофобными (вазелиновое масло), эмульсионными (эмульсия вода / миглиол) и гидрофильными (ПЭГ 400 с разным содержанием воды) наполнителями.



Производство МЖК осуществлялось в УП «Минскинтеркапс» на автоматической линии для капсулирования RGY-100 SB Soft Gelatin Encapsulator Line, основными частями которой являются капсулятор, транспортер, термостат и вращающаяся барабанная сушилка (рис. 3.1).

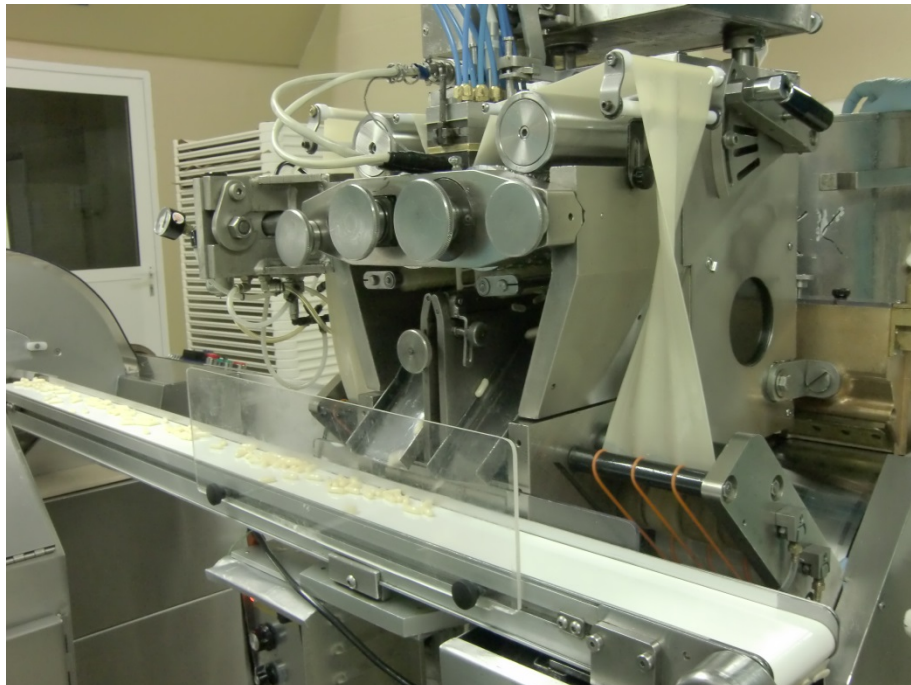


Рис. 3.1. Машина ротационно-матричного типа RGY-100 SB Soft Gelatin Encapsulator Line

В процессе изготовления капсул было установлено, что гидрофильные смеси для инкапсуляции необходимо предварительно термостатировать при температуре 37 °С и подавать в нагретую до 64,9 °С распределительную коробку с поршневым дозатором (см. гл.1, рис. 1.1). Температура клиновидного устройства должна составлять 35,5 °С, а скорость вращения матриц – от 2,5 до 2,9 оборотов/мин в зависимости от вместимости матрицы.

Изготовление желатиновой массы, деаэрация под вакуумом и формирование ленты сопровождалось испарением до 6,5 % воды из рассчитанного количества (41,5 %). Таким образом, содержание воды в капсулах в момент формирования составляло около 37,4 % от общей массы капсулы, содержание желатина в геле возрастало от 41,5 % до 44,4%, пластификаторов – от 17,0 % до 18,2%.

Полученные капсулы поступали на конвейер и далее во вращающийся многосекционный барабан для сушки при температуре 24°С и относительной влажности 20-35% в течение 2 ч. Капсулы автоматически в течение времени активного

высушивания перемещались по секциям барабанной сушилки. Далее капсулы помещались в лотки для статического досушивания в течение 2-5 сут при температуре 19 – 25 °С и относительной влажности 20 – 28 %. На этапе статической сушки проводился визуальный контроль внешнего вида капсул, полировка и определение содержания влаги в оболочке и наполнителе капсул.

### 3.2. Исследования по выбору пластификаторов оболочки

Выбор оптимального состава пластификаторов оболочки МЖК с гидрофильными наполнителями осуществляли на основании результатов исследований миграции низкомолекулярных веществ (вода, глицерин) из желатиновой оболочки в воздух и гидрофильный наполнитель капсулы. Закономерности миграции данных веществ были изучены в капсулах, полученных ротационно-матричным методом на базе УП «Минскинтеркапс» (Республика Беларусь) и ЗАО «РеалКапс» (Россия) с наполнителями следующих составов, представленных в табл. 3.6.

Таблица 3.6.

**Составы полученных в промышленных условиях серий капсул с различными пластификаторами и наполнителями**

Компоненты	№ серии капсул									
	090710	100710	110710	120710	130710	140710	150710	160710	170710	180710
	Содержание компонента, %									
<i>Компоненты оболочки</i>										
Желатин	41,5	41,5	41,5	41,5	41,5	41,5	41,5	41,5	41,5	41,5
Глицерин	17,0	8,5	17,0	8,5	17,0	8,5	4,25	-	4,25	4,25
Сорбитол	-	8,5	-	8,5	-	8,5	12,75	17,0	12,75	12,75
Вода очищенная	41,5	41,5	41,5	41,5	41,5	41,5	41,5	41,5	41,5	41,5
<i>Компоненты наполнителя</i>										
ПЭГ 400	79,17	79,17	-	-	-	-	79,17	79,17	-	-
Вода очищенная	12,5	12,5	-	-	5,0	5,0	12,5	12,5	-	5,0
Глицерин	8,33	8,33	-	-	-	-	8,33	8,33	-	-
Вазелиновое масло	-	-	100,0	100,0	-	-	-	-	100,0	-
Миглиол 812	-	-	-	-	94,0	94,0	-	-	-	94,0
Лецитин соевый	-	-	-	-	1,0	1,0	-	-	-	1,0

Капсулы, содержащие в качестве пластификатора оболочки *глицерин* в количестве 17,0 %, представлены сериями 090710, 110710, 130710. Серии различались

по характеру наполнителя. В капсулах серии 090710 использовался гидрофильный наполнитель (ПЭГ 400, вода очищенная, глицерин). Капсулы серии 110710 в качестве наполнителя содержали вазелиновое масло, а капсулы серии 130710 – эмульсионный наполнитель (миглиол, вода очищенная, лецитин соевый).

Капсулы, содержащие в качестве пластификатора оболочки смесь *глицерина и сорбитола* (по 8,5 % каждого), представлены сериями 100710, 120710, 140710. В капсулах серии 100710 использовался гидрофильный наполнитель (ПЭГ 400, вода очищенная, глицерин). Капсулы серии 120710 в качестве наполнителя содержали вазелиновое масло, а капсулы серии 140710 – эмульсионный наполнитель (миглиол, вода очищенная, лецитин соевый).

Капсулы, содержащие в качестве пластификатора оболочки смесь *глицерина 4,25 % и сорбитола 12,75 %*, представлены сериями 150710, 170710, 180710. В капсулах серии 150710 использовался гидрофильный наполнитель (ПЭГ 400, вода очищенная, глицерин). Капсулы серии 170710 в качестве наполнителя содержали вазелиновое масло, а капсулы серии 180710 – эмульсионный наполнитель (миглиол, вода очищенная, лецитин соевый).

Капсулы серии 160710 были изготовлены с использованием в качестве пластификатора оболочки *сорбитола 17,0 %* и содержали гидрофильный наполнитель (ПЭГ 400, вода очищенная, глицерин).

### **3.2.1. Изучение динамики миграции влаги в капсулах, изготовленных из желатиновой массы, содержащей пластификатор глицерин**

Капсулы, полученные с использованием в качестве пластификатора оболочки *глицерин 17,0 %*, имели форму, соответствующую ячейкам формирующих барабанов, а именно представляли собой цилиндры с закругленными краями (облонги). В процессе сушки капсул, заполненных вазелиновым маслом (серия 110710), масса их уменьшилась, при этом масса наполнителя практически не изменилась. Это связано с тем, что вазелиновое масло не содержит летучих компонентов и не поглощает воду из оболочки. Уменьшение массы капсулы происходит за счет испарения воды из оболочки в окружающую среду.

В табл.3.7. представлены результаты исследований динамики процесс суш-

ки капсул с эмульсионным наполнителем миглиолом, содержащим 1% лецитина (серия 130710) и имеющими сходную влажность наполнителя около 5%.

Таблица 3.7.

### Динамика процесса сушки капсул с эмульсией миглеола

Время сушки, час	Эмульсия миглеола		
	Масса капсулы	Масса оболочки	Масса содержимого
0,00	1,402±0,005	0,517±0,006	0,885±0,003
2,00	1,279±0,006	0,414±0,006	0,865±0,007
12,00	1,236±0,007	0,371±0,004	0,865±0,007
24,00	1,218±0,01	0,359±0,003	0,860±0,008
48,00	1,212±0,007	0,355±0,003	0,857±0,007
72,00	1,206±0,003	0,356±0,003	0,850±0,002

Примечание. Каждый результат – среднее из пяти значений

В соответствии с данными, представленными в таблице 3.6, капсулы в момент заполнения эмульсией миглиола имели среднюю массу 1,402±0,005 г. Масса оболочки капсулы составляла 0,517±0,006 г, а масса содержимого – 0,885±0,003 г. В процессе активной сушки во вращающемся барабане в течение 2 часов масса оболочки уменьшилась на 0,103 г, а общая масса капсулы – на 0,123 г, что свидетельствовало об удалении 20 мг влаги, эмульгированной смесью миглеола и лецитина. Следовательно, вода, содержащаяся в данном наполнителе, переходит в оболочку и испаряется. При досушивании капсул в процессе хранения в помещении с относительной влажностью воздуха 20 – 28 % дальнейшее уменьшение массы содержимого капсул происходило с низкой скоростью и составило (в течение 3 суток) 15 мг для содержимого капсулы и 58 мг – для оболочки. Таким образом, содержание воды в оболочке капсулы уменьшилось с 41,5% до 14,0%, а в наполнителе – с 5,0% до 1,0%. Следовательно, вода, эмульгированная лецитином в масло, не удерживается наполнителем и в течение 3 суток практически полностью испаряется.

Капсулы, содержащие в качестве наполнителя ПЭГ 400, глицерин и воду (серия 090710), имели низкую прочность, отдельные экземпляры капсул разрушались в процессе барабанного высушивания и полировки. Капсулы при хранении деформировались и слипались. Полученные данные согласуются с результатами

ранее проведенных лабораторных исследований по получению капсул аналогичного состава методом погружения.

Таким образом, классический состав оболочки на основе желатин-глицеринового геля с пластификатором глицерином в количестве 17,0 %, несмотря на эластичность оболочки капсулы при изготовлении, не обеспечивает механической прочности капсул с гидрофильным наполнителем. Использование данного состава желатиновой массы ограничивается гидрофобными наполнителями, а также эмульсионными наполнителями типа вода в масле.

### **3.2.2. Исследование динамики миграции влаги в капсулах при частичной или полной замене глицерина другими пластификаторами**

Дальнейшие исследования по выбору оптимальных пластификаторов состояло в изучении динамики процесса сушки МЖК, изготовленных из желатиновой массы с комбинацией пластификаторов (см. табл. 3.4): глицерина – 8,5 %, сорбитола – 8,5 % (серии 100710, 120710, 140710) и глицерина – 4,25 %, сорбитола – 12,75 % (серии 150710, 170710, 180710).

Установлено, что процесс высушивания капсул, заполненных вазелиновым маслом и эмульсией миглиола, характеризуется снижением массы капсулы и оболочки, что происходит за счет миграции воды в одном направлении - из оболочки в окружающую среду (воздух) вне зависимости от состава пластификаторов. Масса наполнителя капсул серий 120710 и 170710 (вазелиновое масло) не изменялась в процессе сушки. Уменьшение массы капсул происходило только за счет уменьшения массы вследствие улетучивания влаги из оболочки. Масса наполнителя капсул серий 140710 и 180710 (эмульсия миглиола) уменьшалась на 4 – 5 % за счет перехода воды в оболочку с последующим испарением.

В таблице 3.8. представлены результаты исследований динамики процесса сушки капсул, изготовленных из желатиновой массы с содержанием пластификаторов глицерина и сорбитола поровну по 8,5 %, с гидрофильным наполнителем состава ПЭГ 400 – 79,17 %, глицерин – 8,33 %, вода – 12,5 % (серия 100710). Данный наполнитель, в отличие от гидрофобного, может растворять содержащиеся в оболочке пластификаторы, а также поглощать воду из оболочки. В связи с этим

он должен быть равновесным с желатиновым гелем с целью обеспечения стабильности капсул в процессе производства и последующего хранения.

Таблица 3.8.

**Динамика процесса сушки капсул с гидрофильным наполнителем состава: полиэтиленгликоль 400 – 79,17 %, глицерин – 8,33 %, вода – 12,5 %**

Время сушки, час	Масса, г		
	капсулы	оболочки	наполнителя
0,00	1,538±0,023	0,531±0,002	1,007±0,0004
0,25	1,531±0,020	0,461±0,003	1,070±0,0003
0,50	1,530±0,017	0,435±0,004	1,095±0,0003
1,00	1,521±0,013	0,411±0,004	1,110±0,0002
1,50	1,518±0,010	0,398±0,005	1,120±0,0002
2,00	1,498±0,007	0,383±0,006	1,115±0,0001
12,00	1,481±0,005	0,377±0,003	1,104±0,0002
24,00	1,468±0,025	0,373±0,003	1,095±0,030
48,00	1,438±0,008	0,363±0,003	1,075±0,002
72,00	1,427±0,004	0,359±0,003	1,068±0,002

Примечание: каждый результат – среднее из пяти значений.

В соответствии с данными, представленными в табл. 3.7, в момент заполнения капсул наполнителем они имели среднюю массу 1,538 г, массу оболочки 0,531 г, массу содержимого 1,007 г. В процессе активной сушки во вращающемся барабане масса оболочки в течение 2 часов уменьшилась на 148 мг, а общая масса капсулы – только на 40 мг. Таким образом, масса наполнителя увеличилась на 107 мг за счет воды, мигрировавшей из оболочки внутрь капсулы. При этом содержание воды в наполнителе увеличилось с 12,5 % до 21,0 %. Через 15 мин от начала процесса сушки масса содержимого капсул составляла 1,070 г, через 30 мин – 1,095 г, через 1 час – 1,110 г, через 1,5 час – 1,120 г. Таким образом, в условиях интенсивного высушивания капсул в барабане, наблюдалась относительно быстрая диффузия воды из оболочки в наполнитель.

При досушивании капсул при относительной влажностью воздуха 20 – 28 % дальнейшее уменьшение массы наполнителя и оболочки происходило с низкой скоростью и составило по истечении 3 суток 52 и 24 мг, соответственно. При этом вода диффундировала в обратном направлении – из содержимого капсулы в оболочку с последующим испарением.

Капсулы серии 150710 с гидрофильным наполнителем и комбинацией пластификаторов глицерин : сорбитол в соотношении 4,25 % : 12,75% при высушивании сохранила форму без признаков деформации и нарушения геометрии капсулы, также не было признаков повышенной проницаемости капсул. МЖК на основе желатинового геля с пластификатором сорбитолом (серия 160710) при высушивании стали хрупкими за счет чрезмерного уменьшения концентрации воды в оболочке.

Таким образом, капсулы со смешанными пластификаторами оболочки проявили большую устойчивость при высоких концентрациях воды в наполнителе и наибольшую прочность в процессе барабанного высушивания и полировки.

В результате проведенных исследований оптимальными составами оболочки капсул для гидрофильных наполнителей признаны следующие:

- А) глицерин – 8,5 %, желатин – 41,5%, сорбитол – 8,5 %, вода очищенная – 41,5%;
- Б) глицерин – 4,25 %, желатин – 41,5%, сорбитол – 12,75%, вода очищенная – 41,5 %.

Данные составы использовались нами в дальнейших исследованиях.

Поскольку миграция влаги между окружающей средой, оболочкой капсулы и ее содержимым является одной из причин изменений свойств МЖК при производстве и последующем хранении, то особенно значимым является исследование влагосодержания капсул в процессе сушки, а также исследование кинетики процесса сушки.

### **3.3. Кинетическое моделирование процесса сушки мягких желатиновых капсул**

Для прогнозирования скорости сушки желатиновых капсул в активном и пассивном периодах сушки проведено кинетическое моделирование динамики процесса сушки МЖК с оболочкой, содержащей желатина 41,5 %, воды очищенной – 41,5 %, глицерина – 8,5 % и сорбитола - 8,5 % и гидрофильным наполнителем на основе ПЭГ400 (серия капсул 100710 (см. табл. 3.6)). Прогнозирование проводили на основе экспериментальных данных, полученных в ходе исследования по подбору оптимальных пластификаторов для МЖК с гидрофильными наполнителями. На рис. 3.2 представлено изменение массы воды в капсуле, оболочке

и наполнителе, полученное в результате обработки данных табл. 3.8.

Классическое деление процесса сушки на периоды прогрева, постоянной и уменьшающейся скорости более приемлемо для тела, состоящего из однородного материала [37]. В нашем случае имеет место в определенном смысле конструкция, то есть изготовленная из разных материалов капсула, состоящая из оболочки и наполнителя. Применительно к данному случаю, «прогрев» следует заменить на «активный период сушки», который протекает при встряхивании во вращающемся барабане при температуре 24°C и относительной влажности 20-35%. При этом процесс сушки в барабане сопровождался перемешиванием более влажных капсул и окружающего осушенного воздуха. Рассчитанные значения влажности приведены в табл. 3.9.

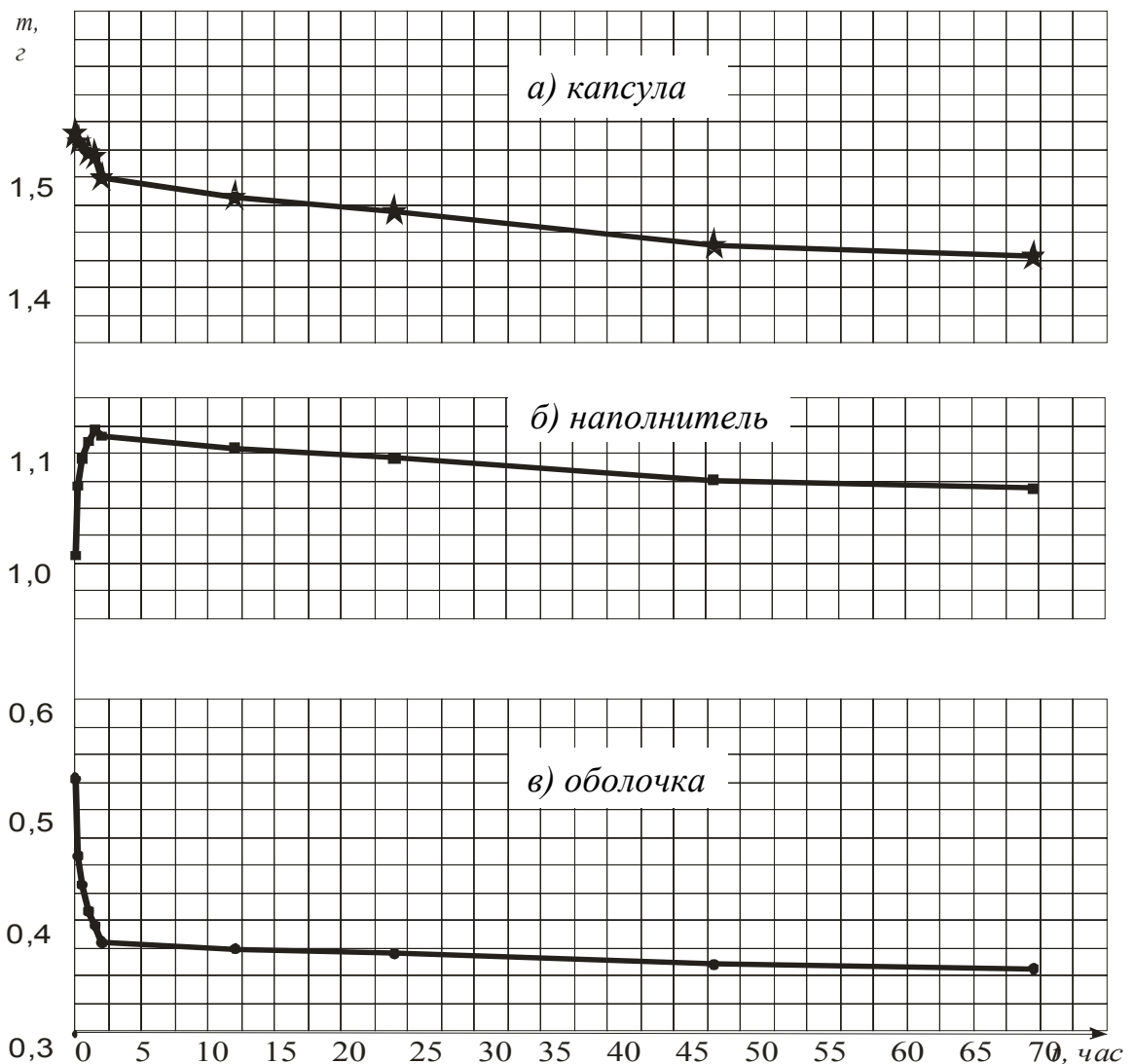


Рис. 3.2. Динамика процесса сушки капсул с гидрофильным наполнителем состава ПЭГ 400 – 79,17 %, вода очищенная – 12,5 %, глицерин – 8,33 %:

★ – капсула; ■ – наполнитель; ● – оболочка



**Изменение влажности в процессе сушки мягких желатиновых капсул с гидрофильными наполнителями на основе полиэтиленгликоля-400**

Время сушки, час	Влажность, %		
	Капсула	Оболочка	Наполнитель
0	22,5	35,0	12,5
0,25	22,1	26,0	17,5
0,5	22,09	22,0	19,5
1	21,6	17,8	20,5
1,5	21,5	15,3	21,3
2	20,4	12,3	20,9
12	19,5	11,0	20,1
24	18,8	10,1	19,5
48	17,1	7,8	17,9
72	16,5	6,8	16,9

В соответствии с данными, представленными в табл. 3.9, активный период сушки в течение 2 часов приводит к значительному изменению влажности оболочки (уменьшение на 64,8%), наполнителя (увеличение на 67,2%) и капсулы в целом (уменьшение на 9,3%). Дальнейшая сушка в течение 70 часов позволяет снизить влажность капсулы, оболочки и наполнителя ещё на 16,3%, 15,8% и 32,0%, соответственно. Изменение влажности капсулы, оболочки и наполнителя представлено на рис. 3.3., в активном периоде сушки – на рис. 3.4.

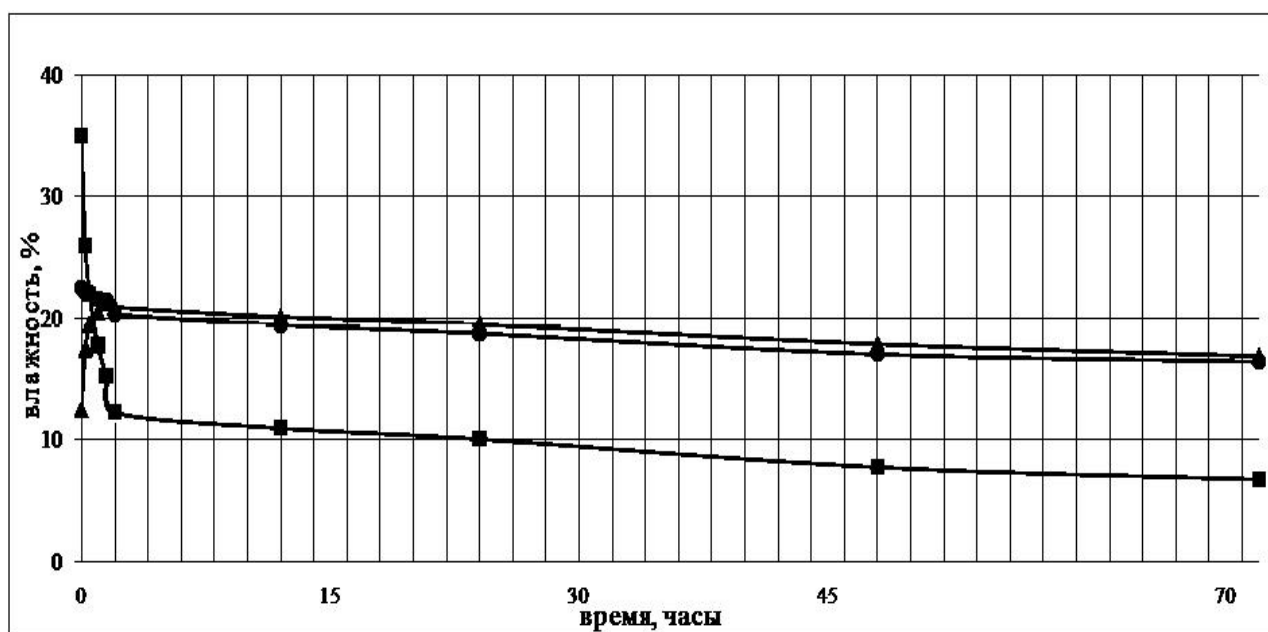


Рис. 3.3. Изменение влажности в капсулах с гидрофильным наполнителем состава ПЭГ 400 – 79,17 %, вода очищенная – 12,5 %, глицерин – 8,33 % в зависимости от времени: ▲ – наполнитель; ■ – оболочка; ● – капсула

Как следует из рис. 3.3, четко выделяются два периода сушки капсулы, как целого, так и ее элементов (оболочки и наполнителя). Первый период – активный, характеризуется значительным изменением влажности всех элементов. Наблюдается некоторая нелинейность и, самое интересное, перетекание влаги из наиболее влажной изначально оболочки в наполнитель, что приводит к увеличению его влажности (см. рис. 3.4). Данный процесс миграции влаги внутрь капсулы останавливается и изменяет свое направление в противоположную сторону только в конце активного периода.

Теоретическое описание этого процесса требует решения нестационарной краевой задачи о влажности элементов капсулы, подобной задаче теплопроводности, представляющей собой систему уравнений параболического типа с соответствующими граничными и начальными условиями. В принципе, можно спланировать эксперимент для процессов сушки по описанным выше методикам с целью определения значений коэффициентов влагопроводности наполнителя и оболочки, аналогичных коэффициентам температуропроводности в температурной задаче. Однако незначительные изменения влажности исследуемого гидрофильного наполнителя при повышенной температуре не влияют на показатели качества капсулы в процессе ее хранения и использования. В связи с этим достаточно усредненной характеристики для скорости сушки в активном периоде, для чего используем линейное приближение изменения влажности для всех элементов капсулы.

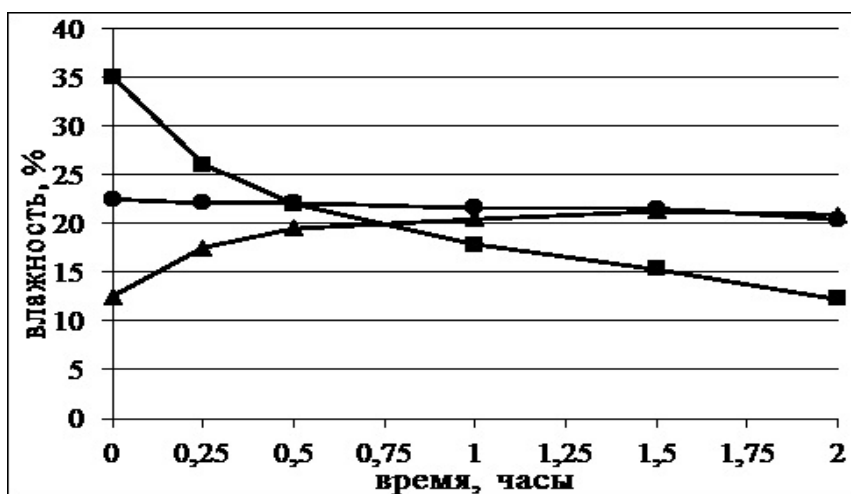


Рис. 3.4. Изменение влажности в капсулах с гидрофильным наполнителем состава ПЭГ 400 – 79,17 %, вода очищенная – 12,5 %, глицерин – 8,33 % в период активной сушки: ▲ – наполнитель; ■ – оболочка; ● – капсула

Второй период – пассивный, в течение которого идет процесс естественной сушки в течение десятков часов. Как следует из рис. 3.4, изменение влажности в пассивном периоде ввиду действительно слабой нелинейности также можно аппроксимировать линейными зависимостями. Поэтому скорости сушки капсулы и ее элементов в активном и пассивном периодах считали постоянными.

В табл. 3.10 приведены значения скорости сушки мягкой желатиновой оболочки, гидрофильного наполнителя и капсулы с наполнителем в активном и пассивном периодах. Знак минус в активном периоде сушки отображает повышение влажности наполнителя за счет поступления в него влаги от более влажной оболочки. Перед завершением активного периода направление движения влаги изменяется – от наполнителя через оболочку в окружающую среду, то есть приобретает привычный для сушки однородных материалов вид. Скорость сушки оболочки, наполнителя и капсулы в целом при естественной сушке в пассивном периоде на один-два порядка ниже, чем в активном периоде.

Таблица 3.10.

#### Значения скорости сушки в активном и пассивном периодах

Период сушки	Скорость сушки, %/час		
	Капсула	Оболочка	Наполнитель
Активная сушка	1,004	14,280	-3,360
Пассивная сушка	0,061	0,086	0,065

Таким образом, установлен факт повышения влажности наполнителя в активный период сушки за счет изначально более влажной оболочки. Для теоретического анализа процесса сушки предложено использовать кинетическое уравнение первого порядка, с помощью которого определены значения скорости сушки желатиновой оболочки, наполнителя и заполненной капсулы в активном и пассивном периодах сушки.

#### 3.4. Выбор оптимального окрашивающего компонента желатиновой массы для получения капсул с гидрофильными наполнителями

На следующем этапе исследований, после выбора оптимального состава пластификаторов оболочки, осуществлялся подбор оптимального окрашивающего компонента для получения капсул с гидрофильными наполнителями. Опыты

проводились с использованием как водорастворимых красителей (хинолиновый желтый), так и пигментов (титана диоксид, оксиды железа (II) и железа (III)). Основным критерием оценки являлось сохранение прочностных характеристик, цвета, а также переход красителя из оболочки в наполнитель капсулы. Оценка изготовленных серий МЖК проводилась в период экспериментального хранения капсул при температуре 18 – 25 °С. Составы исследованных серий капсул представлены в таблице 3.11.

Таблица 3.11.

**Составы капсул с разными окрашивающими компонентами**

Компоненты	№ серии капсул								
	190710	200710	210710	220710	230710	240710	250710	260710	270710
	Содержание компонента, %								
<i>Компоненты оболочки</i>									
Желатин	41,5	41,5	41,5	41,5	41,5	41,5	41,5	41,5	41,5
Глицерин	8,5	8,5	8,5	8,5	8,5	8,5	8,5	8,5	8,5
Сорбитол	8,5	8,5	8,5	8,5	8,5	8,5	8,5	8,5	8,5
Вода очищенная	41,5	41,5	41,5	41,5	41,5	41,5	41,5	41,5	41,5
Хинолиновый желтый	0,1	0,1	0,1	-	-	-	-	-	-
Титана диоксид	-	-	-	1,0	0,33	0,1	0,05	0,075	0,05
Оксид железа желтый	-	-	-	1,0	0,33	0,1	0,05	0,125	0,15
<i>Компоненты наполнителя</i>									
ПЭГ 400	79,17	-	-	79,17	79,17	79,17	79,17	79,17	79,17
Вода очищенная	12,5	-	5,0	12,5	12,5	12,5	12,5	12,5	12,5
Глицерин	8,33	-	-	8,33	8,33	8,33	8,33	8,33	8,33
Вазелиновое масло	-	100,0	-	-	-	-	-	-	-
Миглиол 812	-	-	94,0	-	-	-	-	-	-
Лецитин соевый	-	-	1,0	-	-	-	-	-	-

Капсулы, содержащие в качестве окрашивающего компонента оболочки **хинолиновый желтый**, представлены сериями 190710, 200710, 210710. Серии различались по характеру наполнителя. В капсулах серии 190710 использовался гидрофильный наполнитель (ПЭГ 400, вода очищенная, глицерин). Капсулы серии 200710 в качестве наполнителя содержали вазелиновое масло, а капсулы серии 210710 – эмульсионный наполнитель (миглиол, вода очищенная, лецитин соевый).

Капсулы, содержащие в качестве окрашивающего компонента оболочки

**пигментные красители титана диоксид и оксид железа желты**, представлены сериями 220710 – 270710. Данные серии содержали гидрофильный наполнитель (ПЭГ 400, вода очищенная, глицерин) и различались по содержанию пигментных красителей. В капсулах серии 220710 содержатся 1,0 % титана диоксида и 1,0 % железа оксида желтого. Капсулы серии 230710 содержат 0,33 % титана диоксида и 0,33 % железа оксида желтого, а в капсулах серии 240710 данные красители представлены в количестве по 0,1 % каждого. Капсулы серии 250710 содержат по 0,05 % титана диоксида и оксида железа желтого. В капсулах серии 260710 содержание железа оксида желтого составляет 0,125 %, а титана диоксида – 0,075 %, а в капсулах серии 270710 – 0,15 % и 0,05 % соответственно.

### **Водорастворимые красители**

В качестве водорастворимого красителя желатиновой массы использовали хинолиновый желтый. Данным красителем окрашивали оболочки капсул с вазелиновым маслом (200710), миглиолом (210710) и ПЭГ 400 (190710). Краситель растворяли при перемешивании непосредственно в желатиновой массе перед вакуумированием. Результаты оценки внешнего вида капсул, проведенной после получения капсул и в процессе их экспериментального хранения, приведены в таблице 3.12.

Таблица 3.12.

### **Описание внешнего вида капсул с разными наполнителями и оболочкой, окрашенной хинолиновым желтым**

Срок хранения окрашенных капсул, месяц	Основной компонент наполнителя капсулы		
	Вазелиновое масло	Мигилол	ПЭГ 400
0	Капсулы блестящие, ярко-желтого цвета, наполнитель бесцветный	Капсулы блестящие, ярко-желтого цвета, наполнитель бесцветный	Капсулы блестящие, ярко-желтого цвета, наполнитель бесцветный
1	Капсулы блестящие, ярко-желтого цвета, наполнитель бесцветный	Капсулы блестящие, ярко-желтого цвета, наполнитель бесцветный	Капсулы желтого цвета, наполнитель бесцветный со слабо выраженным желтым оттенком
3	Капсулы блестящие, ярко-желтого цвета, наполнитель бесцветный	Капсулы блестящие, желтого цвета, наполнитель бесцветный	Капсулы светло-желтого цвета, полупрозрачные, наполнитель светло-желтого цвета
6	Капсулы блестящие, ярко-желтого цвета, наполнитель бесцветный	Капсулы блестящие, желтого цвета, наполнитель бесцветный	Капсулы светло-желтого цвета, полупрозрачные, наполнитель желтого цвета

В соответствии с данными, представленными в таблице 3.12, при хранении

в течение 3 – 6 месяцев желтый водорастворимый краситель не диффундирует в гидрофобные наполнители; оболочка капсулы и гидрофобный наполнитель сохраняют первоначальный цвет. Однако, хинолиновый желтый перемещается в гидрофильный наполнитель и окрашивает его; одновременно уменьшается интенсивность окрашивания оболочки капсулы.

Следовательно, для производства капсул с гидрофильным наполнителем применение водорастворимых красителей неприемлемо. Возможно применение только пигментных красителей, нерастворимых в воде.

### ***Пигментные красители***

Опираясь на литературные данные [5,24,40,102,111,131], а также физико-химические свойства пигментов, установлено, что окрашивание МЖК с гидрофильными наполнителями необходимо проводить суспензией пигментного красителя в смачивающем его компоненте, совместимом с желатиновой массой [111]. В качестве смачивающего компонента для приготовления суспензии пигмента использовали часть глицерина, необходимого для приготовления желатиновой массы.

Для изучения влияния концентрации пигментов было исследовано четыре серии капсул из желатиновой массы состава желатин – 41,5 %, глицерин – 8,5 %, сорбитол – 8,5 %, вода очищенная – 41,5 %, отличавшихся содержанием пигментов в оболочке капсулы, представленные в табл. 3.11 и 3.13. Гидрофильный наполнитель состоял из ПЭГ 400 – 79,17 %, глицерин – 8,33 %, вода очищенная – 12,5%.

Так как титана диоксид и железа оксид желтый представляют собой мелко-дисперсные порошки, предварительное измельчение не требовалось. В отдельной ступке растирали отвешенное количество титана диоксида и железа оксида желтого с равным количеством глицерина. Полученную пульпу разбавляли 10 – кратным количеством глицерина и добавляли в желатиновую массу при перемешивании после введения всех остальных компонентов. Далее желатиновую массу отправляли на вакуумирование. Дальнейшая технология производства МЖК не отличалась от приведенной ранее. Полученные капсулы оценивали по внешнему виду непосредственно после изготовления. Данные оценки цвета оболочки капсул представлены в табл. 3.13.

**Влияние концентрации пигментов в составе желатиновой массы  
на цвет мягких желатиновых капсул**

№ серии желатиновой массы	Соотношение пигментов, части		Суммарная концентрация, %	Цвет оболочки капсулы
	Титана диоксид	Железа оксид желтый		
220710	1 : 100	1 : 100	2,0	Желтый, непрозрачный
230710	1 : 300	1 : 300	0,66	Желтый, непрозрачный
240710	1 : 1000	1 : 1000	0,2	Светло-желтый, непрозрачный
250710	1 : 2000	1 : 2000	0,1	Светло-желтый, полупрозрачный

В соответствии с данными, представленными в табл. 3.13, была отбракована серия 250710 в связи с недостаточным уровнем обеспечения светозащиты наполнителя (оболочка капсулы полупрозрачная). Оставшиеся серии капсул были заложены на экспериментальное хранение. Критериями оценки качества капсул служили: сохранение исходного цвета оболочки и наполнителя капсулы, появление выпота в виде капель жидкости (так называемой «росы») на поверхности капсул.

В результате экспериментального хранения мягких желатиновых капсул с гидрофильным наполнителем при комнатной температуре было установлено, что пигментные красители титана диоксид и оксид железа желтый нерастворимы в гидрофильном содержимом капсул и создают стабильное окрашивание: у всех исследуемых серий капсул в течение хранения сохранился исходный цвет оболочки и наполнителя. Однако, пигментные красители в суммарной концентрации 2,0 % и 0,66 %, повышают проницаемость оболочки капсул для содержимого, вследствие чего наполнитель диффундирует на наружную поверхность желатиновой оболочки: появляются признаки «росы» и слипание капсул. Данные явления были отмечены для серии 220710 через 3 месяца хранения, состава 230710 – через 6 месяцев хранения. У серии капсул 240710 при хранении в течение 24 месяцев не наблюдалось появления «росы» на поверхности капсул, следовательно, отсутствовала повышенная проницаемость оболочки.

Таким образом, экспериментально установлено содержание пигментных красителей (0,2 % суммарно), обеспечивающее стабильность МЖК с гидрофильными наполнителями при хранении в течение 24 месяцев.

С целью придания более отчетливого желтого окрашивания оболочек МЖК были проведены исследования по изменению соотношения пигментов при суммарной концентрации 0,2 % по отношению к желатиновой массе. Полученные результаты приведены в таблице 3.14.

Таблица 3.14.

**Влияние соотношения пигментных красителей на цвет капсул**

Серия капсул	Состав пигментов на 100,0 г желатиновой массы, г		Цвет оболочки капсулы
	Железа оксид желтый	Титана диоксид	
240710	0,1	0,1	Светло-желтый, непрозрачный
260710	0,125	0,075	Светло-желтый непрозрачный
270710	0,15	0,05	Желтый, непрозрачный

Таким образом, установлено, что при концентрации пигментов не менее 0,2 % суммарно по отношению к массе желатиновой оболочки и соотношению пигментов железа оксид желтый : титана диоксид, равному 3 : 1 достигается приемлемый уровень окрашивания при отсутствии изменений в прочностных характеристиках оболочки капсул. Дальнейшее снижение концентрации пигментов не влияет на проницаемость и прочностные характеристики оболочек капсул, однако снижается интенсивность окрашивания и появляется неоднородность (мозаичность) распределения пигментов.

### **3.5. Влияние влажности оболочки на прочностные характеристики мягких желатиновых капсул с гидрофильными наполнителями**

В процессе активной сушки и шлифовки во вращающемся барабане, а также при хранении ангро капсулы испытывают механические воздействия, которые могут приводить к потере формы, разрыву оболочки и вытеканию наполнителя. В связи с этим представляет интерес реология окрашенной желатиновой оболочки, в первую очередь, жесткостные характеристики – модуль упругости и коэффициент Пуассона в начальной стадии нагружения.

Исходная влажность образцов оболочек капсул составляла 34 - 36 %, в конце процесса сушки –7-10 %, что соответствовало значениям влажности желатиновой



ленты в начале и конце сушки. В связи с этим испытаниям на растяжение подвергали образцы желатиновой ленты различной влажности, изготовленной из желатиновой массы состава: желатин – 41,5 %, вода – 41,5 %, глицерин и сорбитол поровну по 8,5%, который был подобран для изготовления мягких желатиновых капсул с гидрофильными наполнителями. Заготовки для образцов имели размер по длине не менее 60 мм, по ширине – не менее 20 мм. Толщина заготовок при изготовлении предполагалась 0,5 мм и 1,0 мм. Образцы заготавливали постоянной толщины и однородности по всему объему. Из пластинчатых желатиновых заготовок с применением стандартного ножа вырубали образцы IV типа с укороченными уширениями (рис. 3.5а) шириной 2,03 мм в базовой области. Образцы устанавливали в цанговые захваты разрывной машины (рис. 3.5б). Испытания на растяжение проводили по ГОСТ 270 [1] со скоростью 10 мм/мин до разрыва образца.

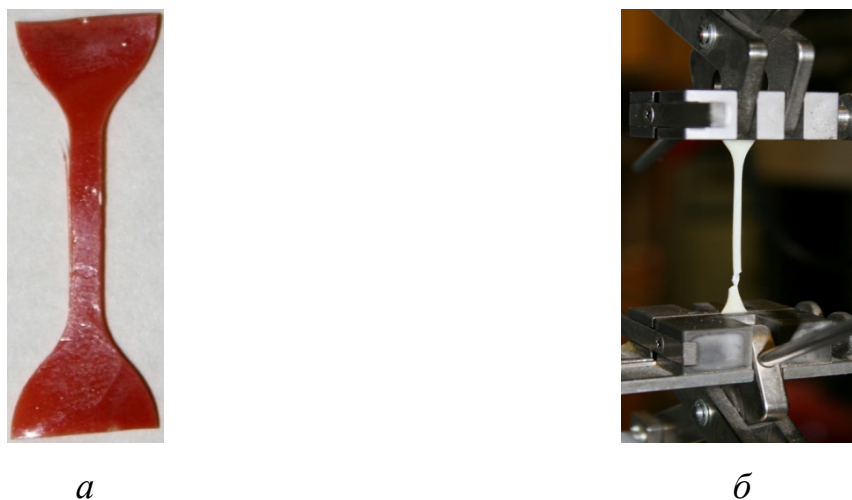


Рис. 3.5. Стандартные испытания желатиновой ленты на растяжение:  
*а* – подготовленный образец; *б* – образец в цанговых захватах машины в момент разрыва

На рис. 3.6 представлены результаты растяжения образцов желатиновой ленты с влажностью 7,8 % на момент испытания. Толщина вырубленных образцов составляла 0,55-0,57 мм с базовым размером 18 мм. Для определения модуля упругости использовали интервал по напряжениям в пределах от 2 до 6 МПа в начальной стадии нагружения (рис. 3.6а). Модуль Юнга находится в пределах от 446 до 511 МПа. Среднее значение для высушенной желатиновой ленты составляет  $E = 480$  МПа, что определяет достаточно высокую жесткость для материалов подобного типа.

Полная кривая растяжения при испытании жесткой (высушенной) желатиновой ленты на разрыв представлена на рис. 3.6б. Материал оболочки находится в упругом состоянии при деформации в пределах 6-10%. Наибольшее сопротивление деформации составляет 32,8-35,6 МПа. Среднее значение данной величины  $\sigma_{вр} = 480$  МПа можно считать пределом прочности жесткой оболочки. Однако материал проявляет достаточно высокие вязкие свойства и не разрушается до деформации порядка 16-34%. Момент разрушения образца жесткой оболочки показан на рис. 3.5б.

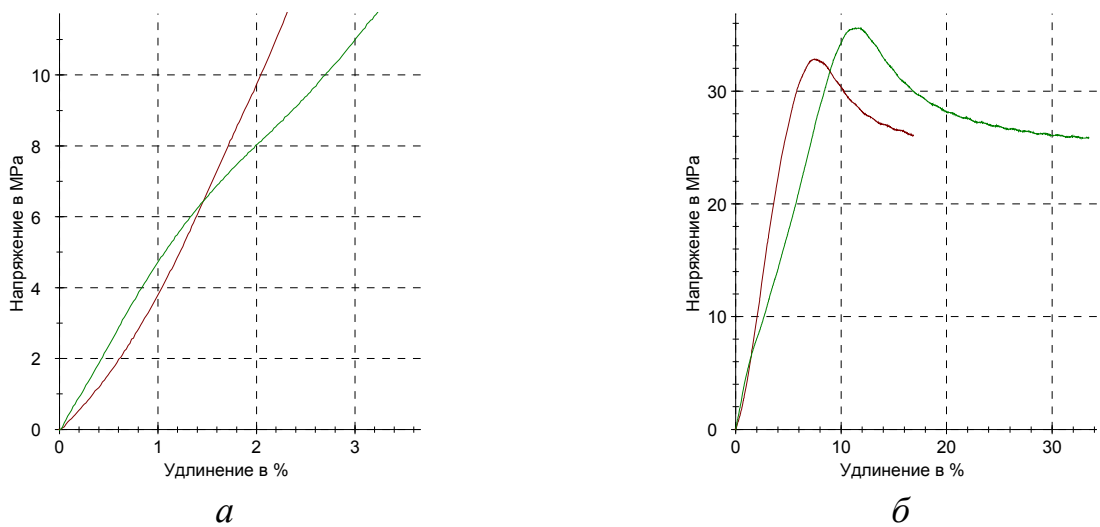


Рис.3.6. Кривые растяжения образцов желатиновой ленты с влажностью 7,8 %:  
*а* – в начале нагружения; *б* – при растяжении до разрыва

На рис. 3.7 представлены результаты растяжения образцов желатиновой ленты с влажностью 25 % на момент испытания. Толщина вырубленных образцов составляла 0,95-1,10 мм с базовым размером 15 мм.

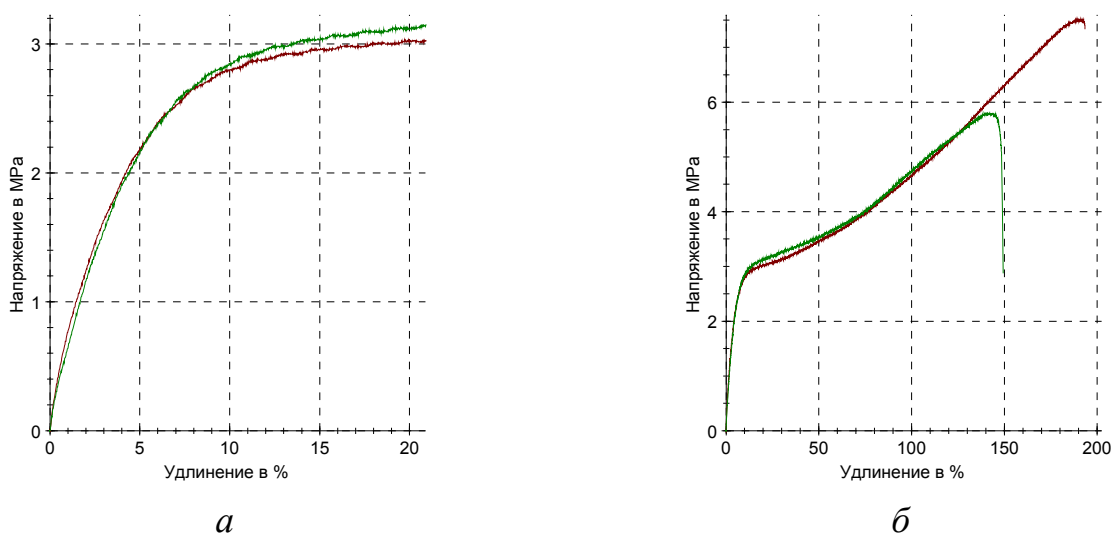


Рис.3.7. Кривые растяжения образцов желатиновой ленты с влажностью 35%:  
*а* – в начале нагружения; *б* – при растяжении до разрыва

Для определения модуля упругости использовали интервал по напряжениям в пределах от 0,5 до 2,0 МПа в начальной стадии нагружения (рис. 3.7а). Модуль Юнга находится в пределах от 39,9 до 40,1 МПа. Среднее значение для мягкой желатиновой оболочки составляет  $E = 40$  МПа, что на порядок ниже, чем для материала высушенной оболочки.

Полная кривая растяжения при испытании мягкой (с влажностью 35 %) желатиновой ленты на разрыв представлена на рис. 3.7б. Материал оболочки находится в упругом состоянии при деформации до 4-5% (рис. 3.7а), а при расчетах состояния оболочки с большими деформациями можно считать, что до 10%.

Мягкая желатиновая оболочка при нагружении ведет себя как материал с упруго-пластическими свойствами. Предел текучести составляет  $\sigma_{0,2} = 2,8-3,0$  МПа. Предел прочности находится в интервале 5,8-7,5 МПа, среднее значение предела прочности равно  $\sigma_{вр} = 6,7$  МПа. После достижения предела текучести мягкая желатиновая оболочка, испытывая близкое к линейному упрочнение, разрушается при деформации порядка 150-190%.

Время растяжения до разрушения жесткой желатиновой оболочки составляет порядка 20-30 с, мягкой – 140-170 с. Следует отметить наличие 1,5-2 – кратного запаса удлинения без разрушения материала мягкой желатиновой оболочки.

Коэффициент Пуассона желатиновых оболочек, полученных путем сушки до рассмотренных пределов остаточной влажности, имеет значение порядка  $\nu = 0,497$ . При анализе деформации в нестесненных условиях коэффициент Пуассона можно считать практически равным  $\nu = 0,5$ , то есть желатиновые оболочки являются практически несжимаемым материалом.

Таким образом, в результате эксперимента на растяжение установлено, что мягкая желатиновая оболочка при деформации проявляет свойства упруго-пластического тела с упругой областью до 10% и с удлинением до разрушения 150-190%. Уменьшение остаточной влажности оболочки повышает жесткость, увеличивает предел прочности, не ужесточая при этом требований к технологии формования, шлифования и сушки капсул с гидрофильным наполнителем.

### **3.6. Оптимизация состава наполнителя мягких желатиновых капсул с холина альфосцератом по содержанию воды**

Одним из основных средств лечения нарушений мозговой деятельности в форме МЖК с гидрофильным наполнителем является препарат «Глиатилин, капсулы 400 мг», поставляемый в Российскую Федерацию. В составе наполнителя данного лекарственного средства присутствуют холина альфосцерат (ХАСЦ) – 67,7 %, глицерин – 8,3 %, вода очищенная – 24 %.

Поскольку холина альфосцерат является гидрофильной фармацевтической субстанцией, представляющей трудности для капсулирования, была поставлена задача по оптимизации состава наполнителя по содержанию воды.

Субстанция ХАСЦ содержит 13,0 – 20,0 % воды, находящейся в химически связанном состоянии. Следовательно, остальное количество воды присутствует в составе наполнителя дополнительно. Данное количество воды способно удерживаться холина альфосцератом и образует равновесную концентрацию с воздухом при относительной влажности окружающей среды 65 – 70 %. Глицерин в составе наполнителя также находится в равновесном состоянии с глицерином оболочки (8, 3%) и компенсирует возможную диффузию этого вещества из состава оболочки в наполнитель.

Поскольку сушка является типичным тепло- и массообменным процессом, то ее кинетика определяется в первую очередь формой связи влаги с материалом [38]. Так как химически связанная вода в составе молекулы холина альфосцерата может быть выделена только при помощи химической реакции или прокаливании, то в процессе сушки она не удаляется. Таким образом, в процессе высушивания капсул участвует вода, входящая в состав наполнителя сверх содержащегося в холине, а также вода, находящаяся в оболочке капсулы. Поэтому, при уменьшении исходного содержания воды в наполнителе на основе холина альфосцерата, можно избежать критического изменения концентрации воды в наполнителе в процессе сушки.

Для подтверждения данного предположения были изучены гидрофильные наполнители, содержащие холина альфосцерат следующих составов:

- (1) холина альфосцерат безводный – 66,67 %, глицерин – 8,33 %, вода очищенная – 25,0 % (состав 1);
- (2) холина альфосцерат безводный – 71,67 %, глицерин – 8,33 %, вода очищенная – 20,0 % (состав 2).

Для получения наполнителя в реактор загружали воду очищенную, ПЭГ 400 и глицерин. Компоненты перемешивали с помощью мешалки в течение 10 мин. Далее в реактор при включенной мешалке загружали субстанцию холина альфосцерата, раствор перемешивали в течение 20 мин и, при необходимости, нагревали до 30 °С.

С использованием данных наполнителей (1) и (2) на базе УП «Минскинтеркапс» (г. Минск, Республика Беларусь) были изготовлены мягкие желатиновые капсулы с использованием желатиновой массы, ранее определенной как одной из оптимальных для производства МЖК с гидрофильными наполнителями состава: желатина – 41,50 %, воды очищенной – 41,50 %, глицерина – 4,25 %, сорбитола – 12,75 %. Полученные капсулы имели продолговатую форму с закруглением (облонг), ровный шов, красно-коричневого цвет, были непрозрачными, глянцевыми.

### **3.6.1. Миграция влаги в процессе сушки капсул с холина альфосцератом, содержащих 25,0 % воды**

В таблице 3.15. представлены результаты исследований динамики процесса сушки капсул с гидрофильным наполнителем состава холина альфосцерата – 66,67 %, глицерин – 8,33 %, вода – 25,0 % (серия капсул 280910).

В соответствии с данными, представленными в табл. 3.15, в момент заполнения капсул наполнителем они имели среднюю массу 0,949 г, массу оболочки 0,345 г, массу содержимого 0,604 г. В процессе активной сушки во вращающемся барабане масса оболочки в течение 2 часов уменьшилась на 79 мг, а общая масса капсулы – только на 31 мг. Таким образом, масса наполнителя увеличилась на 48 мг за счет воды, мигрировавшей из оболочки внутрь капсулы. В соответствии с данными таблицы 3.15, через 15 мин от начала процесса сушки масса содержимого капсул составляла 0,613 г, через 30 мин – 0,622 г, через 1 час – 0,629 г, через

Таблица 3.15.

**Динамика процесса сушки капсул с гидрофильным наполнителем состава: холина альфосцерат – 66,67 %, глицерин – 8,33 %, вода – 25,0 %**

Время сушки, час	Масса, г		
	капсулы	оболочки	наполнителя
0,00	0,949±0,0045	0,345±0,0046	0,604±0,0020
0,25	0,942±0,0042	0,329±0,0041	0,613±0,0017
0,50	0,939±0,0038	0,317±0,0037	0,622±0,0013
1,00	0,930±0,0035	0,301±0,0035	0,629±0,0011
1,50	0,927±0,0033	0,293±0,0031	0,634±0,0009
2,00	0,918±0,0031	0,266±0,0023	0,652±0,0009
12,00	0,901±0,003	0,267±0,0023	0,634±0,0010
24,00	0,895±0,0029	0,269±0,0024	0,626±0,0013
48,00	0,884±0,0029	0,266±0,0021	0,618±0,0008
72,00	0,875±0,00079	0,265±0,0020	0,610±0,0003

Примечание: каждый результат – среднее из пяти значений.

1,5 час – 0,634 г, через 2 часа – 0,652 г. При этом содержание воды в наполнителе в первые 2 часа сушки увеличилось с 25,0 % до 30,52 %. Таким образом, в условиях интенсивного высушивания капсул в барабане, наблюдалась относительно быстрая диффузия воды из оболочки в наполнитель. Рассчитанные значения влажности приведены в табл. 3.16, а также на рис. 3.8.

Таблица 3.16.

**Изменение влажности в процессе сушки капсул с наполнителем состава: холина альфосцерат – 66,67 %, глицерин – 8,33 %, вода – 25,0 %**

Время сушки, час	Влажность, %		
	Капсула	Оболочка	Наполнитель
0	28,64	35,00	25,00
0,25	28,11	31,84	26,10
0,5	27,88	29,26	27,17
1	27,18	25,50	27,98
1,5	26,94	23,46	28,55
2	26,23	15,70	30,52
12	24,83	16,01	28,55
24	24,33	16,64	27,64
48	23,39	15,70	26,70
72	22,60	15,38	25,74

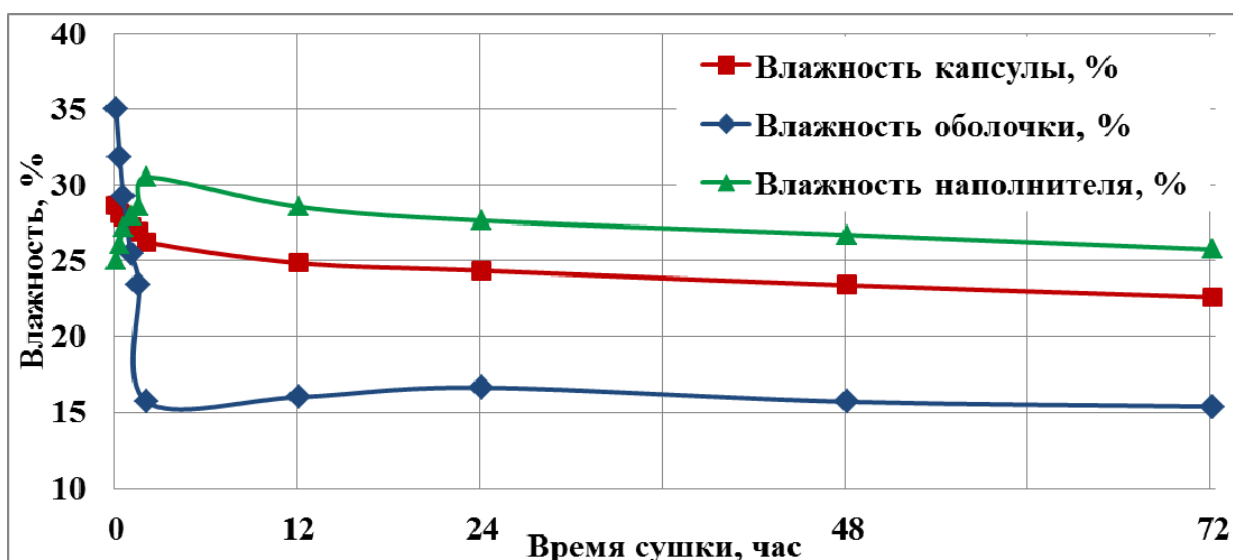


Рис. 3.8. Изменение влажности в процессе сушки капсул с наполнителем состава: холина альфосцерат – 66,67 %, глицерин – 8,33 %, вода – 25,0 %

При досушивании капсул в помещении с относительной влажностью воздуха 20 – 28 % дальнейшее уменьшение массы наполнителя и оболочки происходило с низкой скоростью и составило по истечении 3 суток 42 и 1 мг, соответственно. При этом вода диффундировала в обратном направлении – из содержимого капсулы в оболочку с последующим испарением. Лишь к концу 3 суток досушивания содержание воды в наполнителе уменьшилось практически до исходного значения и составило 25,74 %. В процессе статической сушки отбраковывались капсулы, изменившие форму и с признаками течи.

На основании экспериментальных данных динамики изменения влажности в процессе сушки МЖК, содержащих холина альфосцерат – 66,67 %, глицерин – 8,33 % и воды очищенной – 25,0 % (табл. 3.16), определены значения скорости сушки мягкой желатиновой оболочки, гидрофильного наполнителя и капсулы с наполнителем в активном и пассивном периодах, представленные в таблице 3.17. Скорости рассчитаны с использованием приведенных ранее формул 1,2,3 (глава 2, стр. 45).

Таблица 3.17.

**Значения скорости сушки капсул с холина альфосцератом состава 1 в активном и пассивном периодах**

Период сушки	Скорость сушки, %/час		
	Капсула	Оболочка	Наполнитель
Активная сушка	1,2049	9,6523	-2,7607
Пассивная сушка	0,0518	0,0045	0,0683

При сравнении скорости сушки МЖК, содержащих холина альфосцерат – 66,67 %, глицерин – 8,33 % и воду очищенную – 25,0 %, с значениями скорости сушки, полученными для капсул с гидрофильным наполнителем на основе ПЭГ 400 (ПЭГ 400 – 79,17 %, глицерин – 8,33 %, вода – 12,5 %), установлено, что скорость сушки капсулы, содержащей холина альфосцерат, в активном периоде ниже скорости сушки капсулы с полиэтиленгликолем 400. Это связано с тем, что влажность наполнителя, содержащего холина альфосцерат повышается быстрее по сравнению с наполнителем, на основе ПЭГ 400, т.е. в активном периоде скорость сушки наполнителя, содержащего холин, ниже скорости сушки наполнителя на основе ПЭГ 400.

В пассивном периоде (при досушивании в стационарных условиях) направление движения влаги изменяется в противоположную сторону – от наполнителя через оболочку в окружающую среду. В капсулах, содержащих холина альфосцерат, этот процесс происходит активнее, чем в капсулах на основе ПЭГ 400 в связи с тем, что скорость отдачи влаги из наполнителя, содержащего холина альфосцерат выше, чем скорость сушки наполнителя на основе ПЭГ 400. Следует отметить, что скорость сушки оболочки, наполнителя и капсулы в целом при естественной сушке в пассивном периоде на один-два порядка ниже, чем в активном периоде.

### **3.6.2. Миграция влаги в процессе сушки капсул с холина альфосцератом, содержащих 20,0 % воды**

Результаты исследования миграции влаги в процессе сушки капсул с наполнителем состава холина альфосцерата – 71,67 %, глицерин – 8,33 %, вода – 20,0 % (серия 290910) приведены в таблице 3.18.



**Динамика процесса сушки капсул с гидрофильным наполнителем состава:  
холина альфосцерат – 71,67 %, глицерин – 8,33 %, вода – 20,0 %**

Время сушки, час	Масса, г		
	капсулы	оболочки	наполнителя
0,00	0,921±0,0045	0,349±0,0046	0,572±0,0020
0,25	0,918±0,0043	0,338±0,0041	0,580±0,0019
0,50	0,906±0,0039	0,319±0,0043	0,587±0,0017
1,00	0,895±0,0037	0,304±0,0038	0,591±0,0014
1,50	0,885±0,0033	0,287±0,0037	0,598±0,0011
2,00	0,870±0,0030	0,267±0,0035	0,603±0,0009
12,00	0,869±0,0029	0,264±0,0029	0,605±0,0003
24,00	0,868±0,0028	0,266±0,0027	0,602±0,0009
48,00	0,866±0,0027	0,263±0,0028	0,603±0,0011
72,00	0,864±0,0007	0,262±0,0031	0,602±0,0012

Примечание: каждый результат – среднее из пяти значений.

В момент заполнения капсул наполнителем они имели среднюю массу  $0,921\pm 0,0045$  г, массу оболочки  $0,349\pm 0,004$  г, массу содержимого  $0,572\pm 0,0020$  г. В процессе активной сушки во вращающемся барабане масса оболочки в течение 2 часов уменьшилась на 82 мг, а общая масса капсулы – на 51 мг. Таким образом, масса наполнителя увеличилась на 31 мг за счет воды, мигрировавшей из оболочки внутрь капсулы. При этом содержание воды в наполнителе в первые 2 часа сушки увеличилось с 20,0 % до 24,11 % (табл. 3.19, рис. 3.9.). Таким образом, в условиях интенсивного высушивания капсул в барабане, наблюдалась относительно быстрая диффузия воды из оболочки в наполнитель.

При досушивании капсул в помещении с относительной влажностью воздуха 20 – 28 % дальнейшее уменьшение массы наполнителя и оболочки происходило с низкой скоростью и составило по истечении 3 суток 1 и 5 мг, соответственно. Таким образом, в исследуемых капсулах в процессе сушки миграция воды из оболочки в наполнитель в основном происходит в первые 2 часа сушки до достижения равновесной концентрации, которую способен удерживать холина альфосцерат. Количество воды через 72 часа хранения в данных капсулах (23,99 %) сопоставимо с содержанием воды в лекарственном препарате «Глиатилин» (23,73 %).

**Изменение влажности в процессе сушки капсул с наполнителем состава:  
холина альфосцерат – 71,67 %, глицерин – 8,33 %, вода – 20,0 %**

Время сушки, час	Влажность, %		
	Капсула	Оболочка	Наполнитель
0	25,69	35,01	20,00
0,25	25,45	32,90	21,10
0,5	24,46	28,90	22,04
1	23,53	25,39	22,57
1,5	22,67	20,98	23,48
2	21,33	15,06	24,11
12	21,24	14,09	24,36
24	21,15	14,74	23,99
48	20,97	13,76	24,11
72	20,79	13,44	23,99

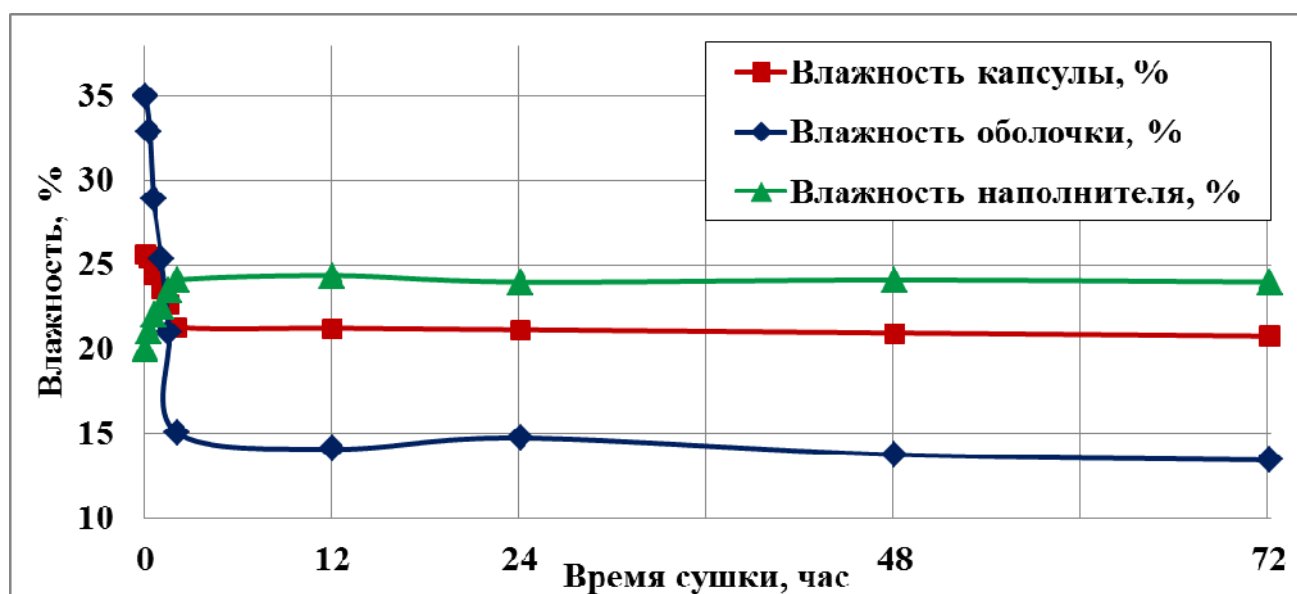


Рис. 3.9. Изменение влажности в процессе сушки капсул с наполнителем состава: холина альфосцерат – 71,67 %, глицерин – 8,33 %, вода – 20,0 %

Данные по скорости сушки (%/час) капсул, содержащих наполнитель состава холина альфосцерата – 71,67 %, глицерина – 8,33 %, воды очищенной – 20,0 %, представлены в таблице 3.20.

**Значения скорости сушки капсул с наполнителем состава холина альфосцерата – 71,67 %, глицерина – 8,33 %, воды – 20,0 % в активном и пассивном периодах**

Период сушки	Скорость сушки, %/час		
	Капсула	Оболочка	Наполнитель
Активная сушка	2,1780673	9,9790734	-2,056385
Пассивная сушка	0,0078042	0,0231581	0,0018008

Сравнительная динамика изменения влажности наполнителя при содержании 20 и 25 % воды представлена на рис. 3.10.

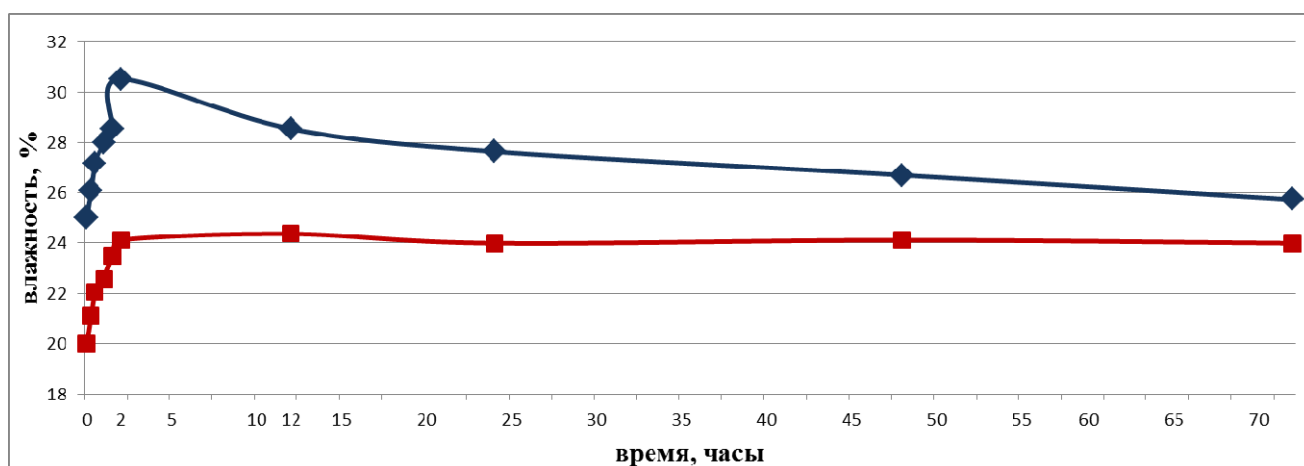


Рис. 3.10. Динамика изменения влажности наполнителей на основе холина альфосцерата, содержащих 25 и 20 % воды.

- ◆ – наполнитель 1) холина альфосцерат безводный – 66,67 %, глицерин – 8,33 %, вода очищенная – 25,0 %;
- – наполнитель 2) холина альфосцерат безводный – 71,67 %, глицерин – 8,33 %, вода очищенная – 20,0 %.

Данные, представленные на рис. 3.8, в табл. 3.15 и 3.18, демонстрируют колебания содержания воды в наполнителе МЖК серии 280910 (наполнитель холина альфосцерат – 66,67 %, глицерин – 8,33 %, вода очищенная – 25,0 %) в короткий промежуток времени с 25,0 до 30,52 % и обратно. В наполнителе капсул серии 290910 (холина альфосцерат – 71,67 %, глицерин – 8,33 %, вода очищенная – 20,0 %) происходит увеличение влажности наполнителя до достижения равновесной концентрации и дальнейшее удерживание влажности наполнителя на данном уровне (23,9 – 24,1 %).

При сравнении данных по скорости сушки капсул на основе холина

альфосцерата (табл.3.17 и 3.20) выявлено, что перенос влаги из оболочки в наполнитель и обратно происходит быстрее в капсулах с наполнителем, содержащим 25,0 % воды как в активном, так и в пассивном периодах сушки. Данный процесс является критичным для МЖК и может служить причиной разрушения капсул в процессе хранения, уменьшения стабильности лекарственной формы.

Таким образом, экспериментально установлены колебания содержания воды в процессе сушки МЖК с холина альфосцератом, непосредственно влияющие на стабильность хранения лекарственного средства. Оптимальным является состав наполнителя на основе холина альфосцерата, содержащий 20,0 % воды.

На основании полученных экспериментальных данных подготовлен проект ФСП «Холина альфосцерат капсулы 400 мг» производства ЗАО «Березовский фармацевтический завод» и Промышленный регламент ПР 59271071-21-12, получен Акт внедрения в производство ЗАО «Березовский фармацевтический завод» капсул с холина альфосцератом 400 мг от 18.12.2012 г (см. приложение 1).

### **3.7. Изучение стабильности мягких желатиновых капсул с холина альфосцератом при хранении**

Изучение стабильности капсул с жидкими гидрофильными наполнителями проводилось методом естественного хранения [12,30] на основе серий капсул, изготовленных методом формования (штамповки) с наполнителем состава: холина альфосцерата – 66,67 %, глицерина – 8,33 % и воды 20,0 % (серии капсул 290910, 300910 и 310910). Отобранные образцы капсул в контурной ячейковой упаковке из пленки поливинилхлоридной марки ЭП – 73 по ГОСТ 25250-88 [3] и фольги алюминиевой печатной лакированной по ГОСТ 745-2003 [5] были заложены на экспериментальное хранение 06.10.2010 г, в 9 часов. Температура опыта  $25 \pm 2^\circ\text{C}$ , относительная влажность  $60 \pm 5 \%$ . Подлинность и количественное определение холина альфосцерата проводили методом ВЭЖХ сотрудниками ЗАО «Березовский фармацевтический завод» при участии автора.

Холина альфосцерат капсулы 400 мг (серии 290910, 300910 и 310910) сняты с экспериментального хранения 08.04.2013 г в 13 часов по причине истечения 2,5

лет хранения в естественных условиях. Результаты экспериментального хранения серий представлены в таблице 3.21.

Экспериментально установлено, что в течение всего срока хранения капсулы сохраняют форму; средняя масса содержимого, а также содержание холина альфосцерата меняется незначительно и остается в пределах нормы отклонений. Время растворения капсул соответствует заявленному в ФСП и укладывается в 15 минут. Установленный срок годности при 25 °С составляет 910 суток, что эквивалентно 2 годам хранения. С целью уменьшения климатических влияний при хранении рекомендуется использовать упаковочные материалы с высокими влагозащитными свойствами.

Таблица 3.21.

## Результаты исследования стабильности препарата «Холина альфосцерат 400 капсулы» в контурной ячейковой упаковке

№ серии	Срок экспериментального хранения, сут	Эквивалентный срок хранения при 25 ± 2 <sup>0</sup> С, год	Описание	Подлинность	Средняя масса содержимого капсул	Растворение, мин	Микробиологическая чистота	Содержание Холина альфосцерата, мг/табл.
			Мягкие желатиновые капсулы овальной формы красновато-коричневого цвета. Содержимое капсул – маслянистая (вязкая), прозрачная бесцветная жидкость.	ВЭЖХ. Время удерживания (ок. 3,6 мин) основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания основного пика на хроматограмме стандартного раствора. ТСХ. Основное пятно на хроматограмме испытуемого раствора по значению Rf должно соответствовать основному пятну на хроматограмме стандартного раствора.	600 мг ± 10 %	Не более 15 мин.	Категория 3 А	От 380 до 420 мг, считая на среднюю массу содержимого одной капсулы.
290910	0	0	Соответствует	Соответствует	605	8	Соотв.	403,5
	365	1	Соответствует	Соответствует	604	9	Соотв.	403,2
	731	2	Соответствует	Соответствует	604	9	Соотв.	403,1
	910	2,5	Соответствует	Соответствует	604	11	Соотв.	403,0
300910	0	0	Соответствует	Соответствует	603	7	Соотв.	399,8
	365	1	Соответствует	Соответствует	604	9	Соотв.	399,7
	731	2	Соответствует	Соответствует	602	8	Соотв.	399,5
	910	2,5	Соответствует	Соответствует	602	9	Соотв.	399,2
310910	0	0	Соответствует	Соответствует	604	9	Соотв.	402,1
	365	1	Соответствует	Соответствует	602	10	Соотв.	402,3
	731	2	Соответствует	Соответствует	602	11	Соотв.	401,7
	910	2,5	Соответствует	Соответствует	603	11	Соотв.	401,4

### **Выводы по главе 3.**

1. В ходе исследований установлено влияние состава пластификаторов на процессы сушки и хранения капсул. Для МЖК с гидрофильными наполнителями определен оптимальный состав пластификаторов оболочки, состоящий из смеси глицерина (4,25- 8,5 %) и сорбитола (8,5 -12,75 %). Определены оптимальные составы желатиновой массы для получения МЖК с гидрофильными наполнителями: А) глицерин – 8,5%, желатин – 41,5%, сорбитол – 8,5%, вода очищенная – 41,5%; Б) глицерин – 4,25%, желатин – 41,5%, сорбитол – 12,75%, вода очищенная – 41,5%.
2. Установлен факт повышения влажности наполнителя в активный период сушки за счет изначально более влажной оболочки. Для прогнозирования скорости процесса сушки предложено использовать кинетическое уравнение первого порядка. Определены значения скорости сушки желатиновой оболочки, наполнителя и заполненной капсулы в активном и пассивном периодах сушки.
3. В результате эксперимента на растяжение установлено, что мягкая желатиновая оболочка при деформации проявляет свойства упруго-пластического тела с упругой областью до 10% и с удлинением до разрушения 150-190%. Уменьшение остаточной влажности оболочки повышает жесткость, увеличивает предел прочности, не ужесточая при этом требований к технологии формирования, шлифования и сушки капсул с гидрофильным наполнителем.
4. Экспериментально установлена необходимость применения пигментных красителей для окрашивания оболочек МЖК с гидрофильными наполнителями, в качестве которых предлагается использовать титана диоксид и железа оксид в соотношении 1 : 3 при суммарном содержании 0,2 %.
5. Экспериментально установлено критическое повышение содержания воды в наполнителе капсул на основе холина альфосцерата в процессе сушки с 25,0 % до 30,52 %. Наполнитель мягких желатиновых капсул на основе холина альфосцерата оптимизирован по содержанию воды (до 20,0 %).

## **ГЛАВА 4. РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИЯ ПРОИЗВОДСТВА МЯГКИХ ЖЕЛАТИНОВЫХ КАПСУЛ С СУСПЕНЗИЯМИ НА ОСНОВЕ ГИДРОФИЛЬНЫХ НАПОЛНИТЕЛЕЙ**

Технические характеристики машины ротационно-матричного типа для получения капсул методом прессования позволяют проводить капсулирование растворов, так и суспензий твердых веществ, которые недостаточно растворимы в жидкой среде. В целом, в виде суспензий можно капсулировать большинство органических и неорганических твердых веществ. Особый интерес представляет исследование по наполнению мягких желатиновых капсул жидкостями с гидрофильными свойствами, а также суспензиями на их основе. Наполнение капсул осуществляется путем объемного дозирования, при этом суспензия должна быстро поступать в формирующиеся капсулы через узкие каналы дозирующего устройства. Качество этого процесса определяется размером частиц твердой фазы, а также вязкостью и текучестью суспензии. Таким образом, при изготовлении состава суспензии для капсулирования необходимо учитывать размер частиц нерастворимого вещества в суспензии, также состав должен обладать максимальной однородностью и стабильностью.

В связи с этим необходимо решить две задачи: во-первых, подобрать состав суспензии на основе гидрофильных наполнителей, отвечающей требованиям ГФ XI; во-вторых, определить оптимальный состав желатиновой массы для капсулирования с учетом возможного частичного взаимодействия оболочки и наполнителя капсулы.

### **4.1. Разработка состава и технологии получения гидрофильных суспензий для капсулирования**

Изучение особенностей капсулирования гидрофильных суспензий рассматривалось на примере суспензии кальция гопантената в растворе холина альфосцерата, обладающей ноотропным действием, а также гидрофильной суспензии лечебных грязей (пелоидов) озера Большой Тамбукан, применяемых в бальнеологии для ванн и местных аппликаций.



#### 4.1.1. Суспензия кальция гопантената в растворе холина альфосцерата для капсулирования

Исследуемая фармацевтическая композиция, содержащая холина альфосцерат 200 мг или 400 мг и кальция гопантенат в дозе 125 мг или 250 мг, планируемая к выпуску под торговым наименованием «Глиацефен 325 и 650» является перспективным лекарственным средством для лечения недостаточности кровообращения мозга и проявлений симптомов преждевременного старения организма, связанных с хроническим социальным стрессом. В связи с физико-химическими свойствами субстанции холина альфосцерата, данное лекарственное средство рационально производить в форме мягких желатиновых капсул.

Холина альфосцерат, а также ПЭГ 400, вода и глицерин, входящие в состав наполнителя лекарственной формы представляют собой жидкости, смешивающиеся с водой, и, следовательно, обладают гидрофильными свойствами. Кальция гопантенат также легко растворим в воде, однако в условиях ограничения содержания воды в наполнителе образует гидрофильную суспензию. Для исследований были отобраны составы суспензий, представленные в таблице 4.1.

Таблица 4.1.

**Составы гидрофильной суспензии для капсулирования**

Компоненты	№ состава			
	1	2	3	4
	Содержание компонента, %			
Холина альфосцерат	28,0	32,0	36,0	40,0
Кальция гопантенат	17,5	20,0	22,5	25,0
Полиэтиленгликоль 400	40,5	32,0	23,5	15
Вода очищенная	10,5	12,0	13,5	15,0
Глицерин	3,5	4,0	4,5	5,0

В целях производства суспензий на гидрофильной основе для капсулирования на основе изучения литературных источников [76,83,89] был осуществлен подбор гидрофильных соразтворителей, минимально реагирующих с компонентами оболочки капсулы. Основным гидрофильным растворителем в композициях наполнителя является ПЭГ 400. Использование глицерина в

качестве соразтворителя суспензии в составе наполнителя капсул обосновано образованием равновесной концентрации глицерина, содержащегося в наполнителе с глицерином оболочки. Равновесное состояние глицерина в оболочке и наполнителе будет способствовать сохранению стабильности капсул в процессе хранения благодаря компенсации возможной диффузии этого вещества из состава оболочки в наполнитель.

Для получения суспензии в реактор загружали воду очищенную, ПЭГ 400 и глицерин, компоненты перемешивали с помощью мешалки в течение 10 мин. Субстанция холина альфосцерата загружалась в реактор при включенной мешалке, раствор перемешивался в течение 20 минут. К полученному раствору добавляли кальциевую соль гопантеновой кислоты и перемешивали суспензию в течение 20 минут. Готовая суспензия представляла собой густую пастообразную массу белого цвета, в которой сохранялись крупные конгломераты, видимые невооруженным глазом, которые могут застревать в просвете трубок подвода суспензии на капсулирование. Предварительное измельчение субстанции кальция гопантената в сухом виде привело к сильному ее распылению. В связи с этим, в технологическую схему получения суспензии добавлена стадия измельчения готовой суспензии на коллоидной мельнице с последующим контролем размера частиц.

#### **4.1.1.1. Определение размера частиц кальция гопантената в суспензии**

Определение степени дисперсности частиц в суспензии кальция гопантената для капсулирования проводилось методом микроскопии согласно ГФ СССР XI изд., вып. 2, стр. 146 [29]. Испытание проводилось с помощью лабораторного микроскопа Биомед 6 (Россия) снабженным окулярным микрометром МОВ – 1 при увеличении окуляра  $16^{\times}$  и объектива  $40^{\times}$  с последующим фотографированием пробы.

Для приготовления пробы с образцом суспензии [11,42] несколько миллиграммов суспензии поместили на часовое стекло и прибавили 1-2 капли этилового спирта 95 %. Осторожно перемешали смесь, избегая измельчения частиц, после чего поместили одну каплю суспензии между предметным и покровным стеклами. Оба стекла предварительно были тщательно промыты

ацетоном. Образец рассматривали в поле окулярного микрометра, пробу фотографировали (рис. 4.1.).



Рис. 4.1. Суспензия кальция гопантената на основе холина альфосцерата (разведение в спирте этиловом 95 %), увеличение 640<sup>x</sup>

Кальция гопантенат в исследуемой суспензии представлен в виде игольчатых кристаллов и цилиндров размером от 6.25 мкм до 42.17 мкм (рис. 4.1). Результаты микроскопического анализа приведены в таблице 4.2., результаты расчетов – в таблице 4.3.

Таблица 4.2.

**Дисперсный состав суспензии кальция гопантената**

Номер интервала	Границы интервала, мкм	Число частиц фракции, N
1	0 – 3,59	0
2	3,60 – 7,19	3
3	7,20 – 10,78	15
4	10,79 – 14,37	23
5	14,38 – 17,96	15
6	17,97 – 21,55	18
7	21,56 – 25,14	12
8	25,15 – 28,73	6
9	28,74 – 32,32	3
10	32,33 – 35,91	4
11	35,92 – 39,50	1
12	39,51 – 43,09	1

**Данные для построения интегральной кривой распределения числа частиц суспензии кальция гопантената в холина альфосцерате по размерам**

Длина частиц $\delta$ , мкм	Число частиц данной фракции N	Процентное содержание фракции Q, %	Нарастающее суммарное содержание фракций D, $Q_0+Q_1+\dots$ , %
0 – 3,59	0	0	0
3,60 – 7,19	3	2,97	2,97
7,20 – 10,78	15	14,85	17,82
10,79 – 14,37	23	22,78	40,6
14,38 – 17,96	15	14,85	55,45
17,97 – 21,55	18	17,82	73,27
21,56 – 25,14	12	11,88	85,15
25,15 – 28,73	6	5,94	91,09
28,74 – 32,32	3	2,97	94,06
32,33 – 35,91	4	3,96	98,02
35,92 – 39,50	1	0,99	99,01
39,51 – 43,09	1	0,99	100
	$\sum N=101$	$\sum Q=100\%$	

По данным таблицы 4.3. построена интегральная кривая распределения частиц кальция гопантената по размерам, представленная на рис. 4.2.

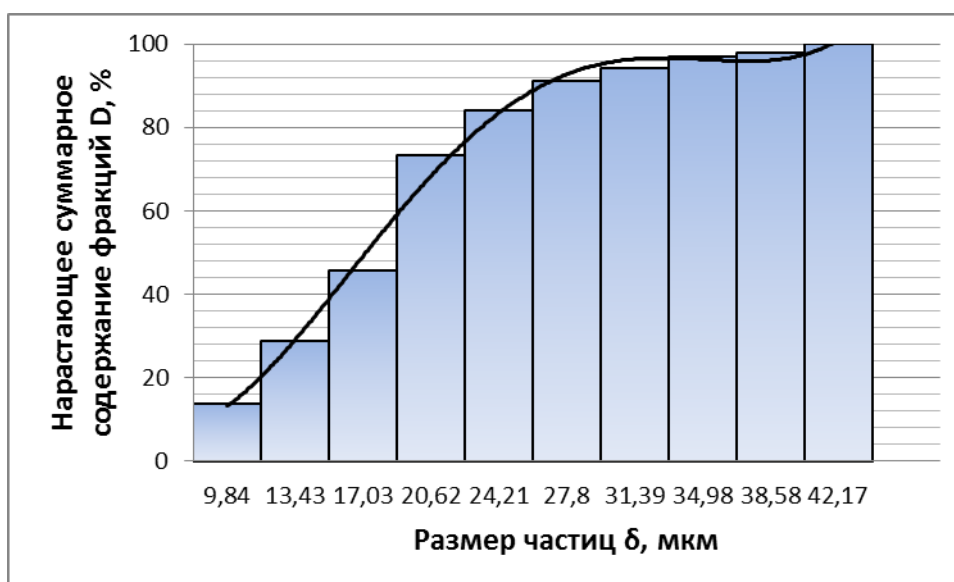


Рис. 4.2. Интегральная кривая распределения фракций суспензии кальция гопантената

Из рис. 4.2. видно, что максимальный прирост фракций частиц суспензии происходит в диапазоне размеров частиц от 9,84 мкм до 24,21 мкм. Это связано с тем, что большая часть частиц дисперсной фазы суспензии кальция гопантената находится в данном диапазоне размеров. В результате анализа данных таблицы

4.3 и рис. 4.2 определено, что не менее 94% частиц имеют размер  $\leq 32$  мкм; не менее 85 % частиц имеют размер  $\leq 25$  мкм; не менее 40 % частиц имеют размер  $\leq 14$  мкм.

Величина эквивалентного размера, соответствующая максимальному числу частиц в данной системе, найдена из дифференциальной кривой распределения [38,39]. Для построения дифференциальной кривой распределения интегральная кривая была обработана следующим образом: через равные произвольно выбранные интервалы размеров строили ординаты до пересечения с интегральной кривой и находили значения  $\Delta D$  – приращение процентного содержания частиц в выбранном интервале диаметров  $\Delta\delta$ . Полученные данные представлены в табл. 4.4.

Таблица 4.4.

**Данные для построения дифференциальной кривой распределения частиц суспензии кальция гопантената**

$\delta$ , мкм	7,19	10,78	14,37	17,96	21,55	25,14	28,73	32,32	35,91	39,50
$\Delta\delta$ , мкм	3,59	3,59	3,59	3,59	3,59	3,59	3,59	3,59	3,59	3,59
$\Delta D$ , %	2,97	11,88	7,93	7,93	2,97	5,94	5,94	2,97	0,99	2,97
$\Delta D / \Delta\delta$	0,827	3,319	2,208	2,208	0,827	1,65	1,65	0,827	0,275	0,827

В соответствии с полученными данными, представленными в табл. 4.4., была построена дифференциальная кривая распределения фракций частиц исследуемой суспензии, представленная на рис. 4.3.

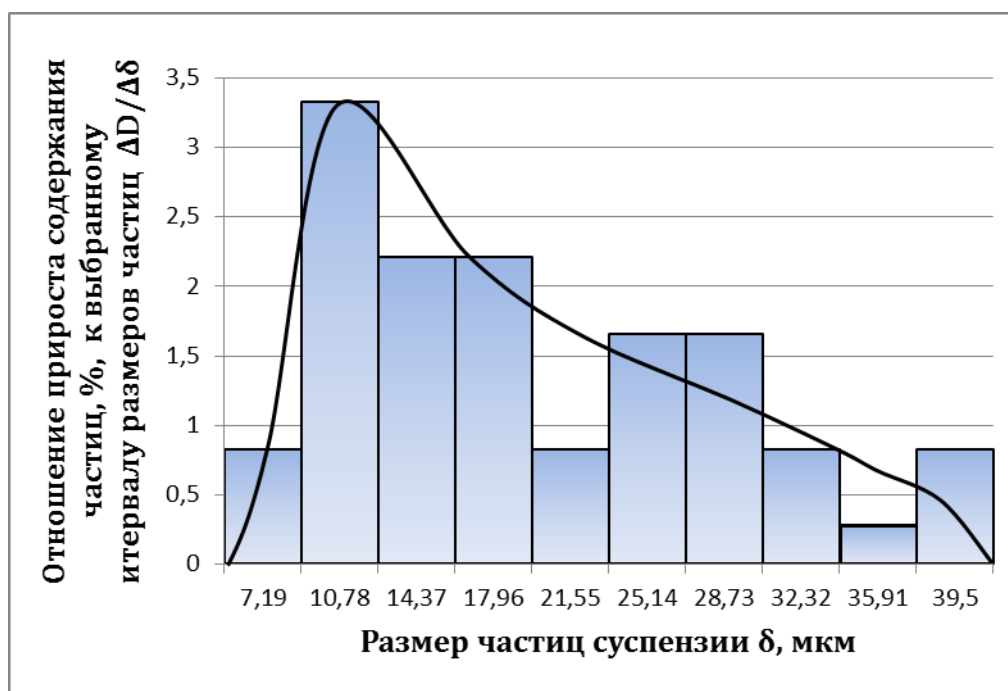


Рис. 4.3. Дифференциальная кривая распределения фракций суспензии кальция гопантената

Как видно из данных табл.4.4 и построенной по ней дифференциальной кривой (рис. 4.3), максимум ее приходится на 10,78 мкм. Следовательно, наиболее вероятный размер частиц в данной дисперсной системе находится в диапазоне 7,19 – 10,78 мкм. Площадь каждого прямоугольника представляет собой процентное содержание фракции. С увеличением размера частиц, доля их фракций уменьшается. Следует отметить, что для исследуемой системы характерно преобладание мелких фракций от 10,79 – 17,96 мкм и менее 10,79 мкм.

Данные, полученные в ходе исследования по определению размеров частиц суспензии кальция гопантената, подтверждают соответствие размеров частиц дисперсной фазы требованиям ГФ XI изд. [29] к размерам частиц тончайших порошков. Следовательно, введение технологической стадии измельчения готовой суспензии с применением коллоидной мельницы (рис. 4.4.) обосновано для получения гидрофильной суспензии тонкого измельчения для капсулирования.



Рис. 4.4. Коллоидная мельница

#### 4.1.1.2. Исследование реологических параметров гидрофильной суспензии

Известно, что реологические свойства суспензий влияют на биофармацевтические и потребительские показатели, такие как фасуемость, высвобождаемость лекарственных веществ, удобство и легкость применения [31,50,54,58,64,69]. Однако, изучению реологических показателей в суспензиях до последнего времени уделялось мало внимания [20]. В связи с этим, были изучены

реологические свойства суспензии, полученной на основе легко растворимого в воде кальция гопантената со смесью гидрофильных неводных наполнителей. Реологические показатели были определены на образцах суспензии, отличавшихся содержанием ПЭГ 400 (табл. 4.1 и 4.5.).

Таблица 4.5.

**Составы композиций гидрофильной суспензии, используемые в реологических испытаниях**

	№ состава			
	1	2	3	4
<b>Компоненты</b>	<b>Содержание компонентов, в частях</b>			
Холина альфосцерат	400	400	400	400
Кальция гопантенат	250	250	250	250
Глицерин	50	50	50	50
Вода очищенная	150	150	150	150
ПЭГ 400	578	400	261	150
<b>Итого:</b>	1428	1250	1111	1000

Содержание ПЭГ 400 варьировалось от 578 частей для суспензии с концентрацией гопантената кальция – 17,5 % (состав № 1), 400 частей для 20,0% суспензии (состав № 2), 261 части для 22,5% (состав № 3) и до 150 частей для 25,0 % суспензии (состав № 4).

Для измерения диапазонов эффективной вязкости и напряжения сдвига исследуемых составов были выбраны следующие температурные режимы: 25,0, 35,0, и 45,0 °С. Выбор температурных режимов обоснован режимом хранения мягких желатиновых капсул (не выше 25,0 °С), температурой ведения технологического процесса капсулирования (34,0 – 36,0 °С) и температурой разрушения оболочки (45,0 °С) мягких желатиновых капсул.

Установленные при различных скоростях сдвига и различных температурных режимах диапазоны эффективной вязкости и напряжения сдвига исследуемых составов приведены в табл. 1 – 12 приложения № 2.

Особый интерес представляло измерение диапазонов эффективной вязкости

и напряжения сдвига при 35,0 °С (температура ведения технологического процесса капсулирования). Результаты исследований представлены в таблицах №№ 4.6 – 4.8.

Таблица 4.6.

**Зависимость эффективной вязкости составов гидрофильной суспензии от скорости сдвига при температуре 25,0 °С**

Скорость сдвига D, 1/сек	Эффективная вязкость, Па*с			
	состав № 1	состав № 2	состав № 3	состав № 4
0,556	173,0468	45,0396	284,4604	118,5252
1	205,6080	36,9040	398,0360	148,9340
1,667	281,9429	111,4805	382,6707	132,0372
3	72,2264	102,3647	92,6993	114,2267
5	57,0694	77,8938	79,6072	68,5360
9	47,6823	35,4396	49,2053	48,4731
15	32,8920	25,3759	29,5232	28,2931
27	8,8033	9,8606	19,0866	16,6459
45	4,5163	5,1062	13,0453	9,5482
81	1,3994	2,5058	6,7039	4,4747
135	1,0427	1,6011	3,9247	2,6106
243	0,7333	1,1238	2,2509	1,3885
135	0,8650	1,4672	2,5481	2,0014
81	1,2497	1,8485	3,0753	2,7987
45	1,7866	2,7883	4,5691	4,4812
27	3,6513	4,4910	5,5161	7,7127
15	7,7674	6,0189	12,3013	13,8829
9	15,816	8,2009	18,7449	18,7449
5	23,1230	21,2198	34,6370	30,314
3	38,6613	57,2627	55,7953	41,2973
1,667	78,5898	128,084	109,8992	72,7391
1	158,16	214,175	183,202	121,256
0,556	284,4604	403,9338	322,3885	194,3813

Из данных таблицы 4.6 видно, что при температуре 25,0 °С для всех составов композиций гидрофильной суспензии характерно уменьшение значений эффективной вязкости при возрастании скорости сдвига и приближение к исходным значениям эффективной вязкости при последующем уменьшении скорости сдвига. Данная зависимость характеризует исследованные системы как



«неньютоновские» жидкости и свидетельствует о наличии структуры [47,55]. Аномалия вязкости связана со «структурой» суспензии и ее изменением при течении. При малых скоростях сдвига «структура» разрушается и восстанавливается не полностью. В этом случае суспензия имеет наибольшую вязкость. С увеличением скорости разрушение структуры начинает преобладать над восстановлением, вязкость резко уменьшается; при больших скоростях течения структура полностью разрушается, суспензия имеет наименьшую вязкость.

По рассчитанным значениям эффективной вязкости строили графики зависимости вязкости ( $\eta$ ) от скорости сдвига ( $D$ ) в логарифмических координатах (рис. 4.5).

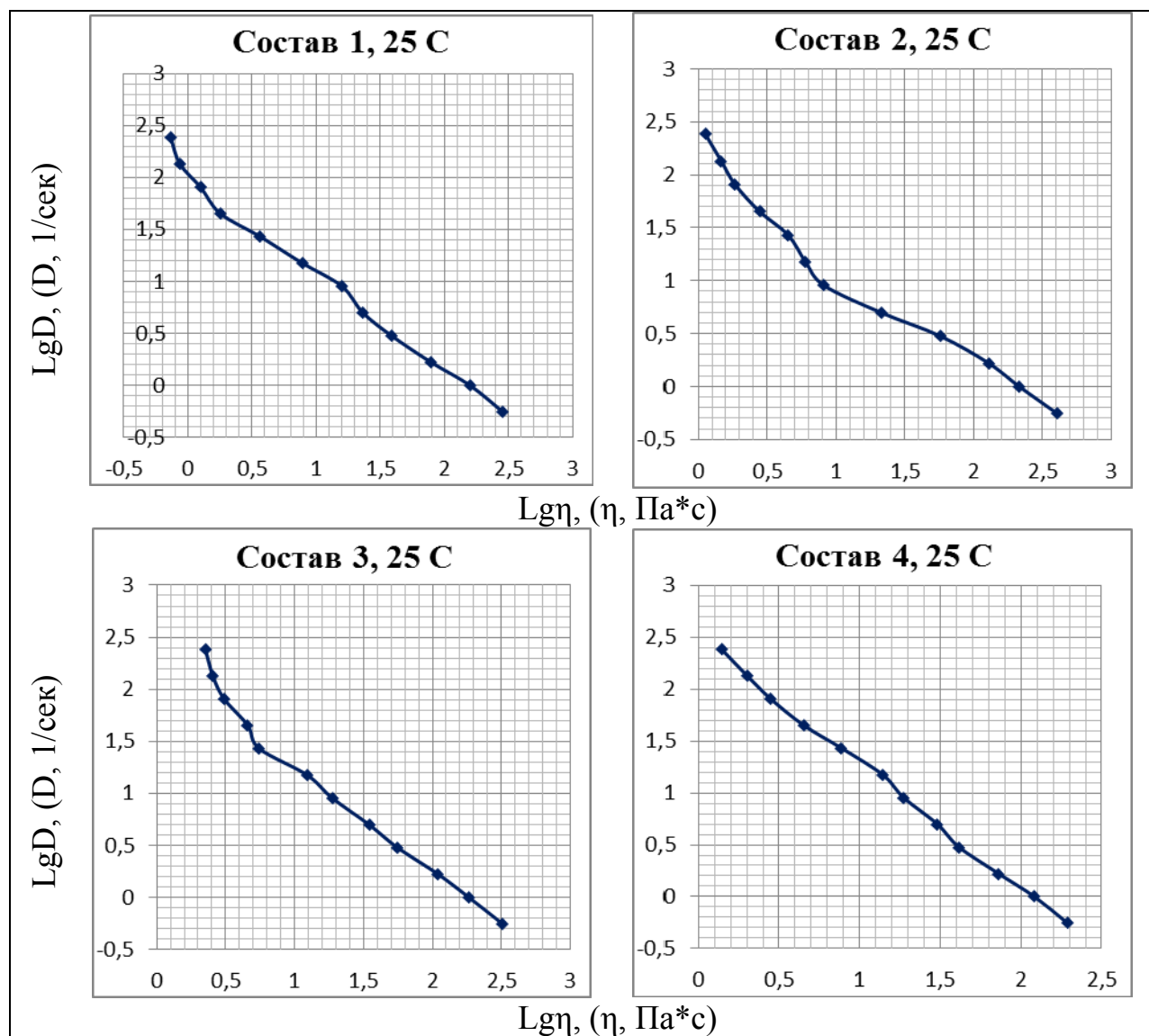


Рис. 4.5. График зависимости логарифмов эффективной вязкости составов 1–4 суспензии кальция гопантената от логарифма скорости сдвига при 25,0 °С.

На рисунке 4.5 видна прямая зависимость логарифмов эффективной вязкости от логарифма скорости сдвига для всех изученных составов, содержащих разное количество кальция гопантената (от 17,5 до 25,0 %), что характерно для структурированных систем.

На рис. 4.6 показано, что при температуре 25,0 °С наилучшими реологическими свойствами обладают составы №№ 3 и 4, имеющие более широкие петли гистерезиса.

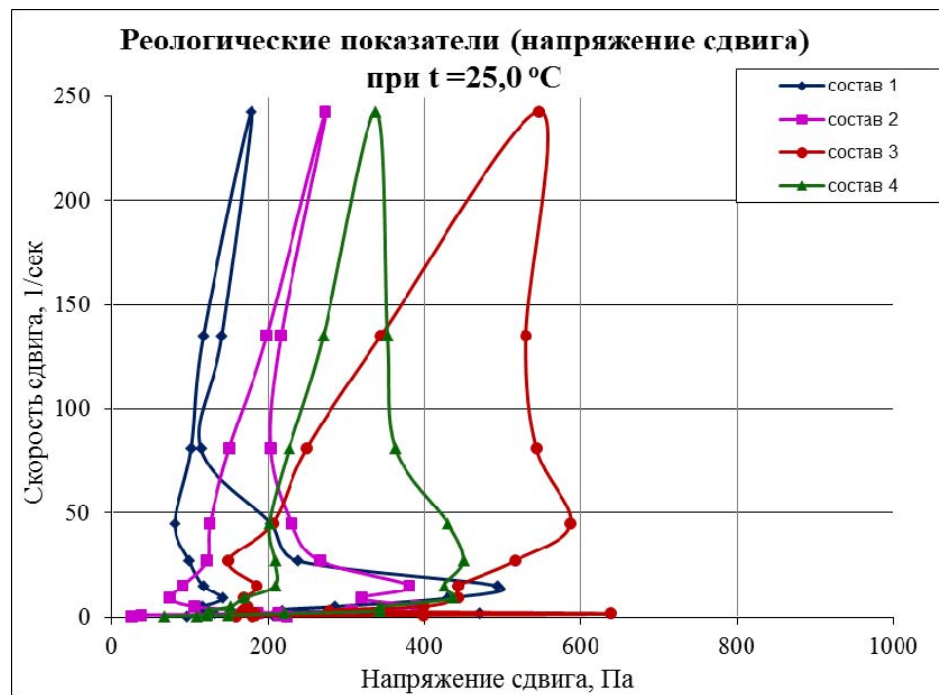


Рис. 4.6. График зависимости скорости сдвига от напряжения сдвига для составов 1 – 4 при температуре 25,0 °С.

Далее определяли реологические показатели гидрофильной суспензии для инкапсулирования при температуре ведения технологического процесса получения мягких желатиновых капсул – 35,0 °С. Полученные данные представлены в таблице 4.7.

**Зависимость эффективной вязкости составов 1 – 4 гидрофильной суспензии от скорости сдвига при температуре 35,0 °С**

Скорость сдвига, 1/сек	Эффективная вязкость, Па с			
	состав № 1	состав № 2	состав № 3	состав № 4
0,556	270,2374	30,81655	56,8921	309,3507
1	687,9312	61,946	85,011	231,968
1,667	887,8791	289,3749	83,4127	178,2107
3	330,068	268,3448	85,8457	209,4741
5	196,4773	215,6248	112,399	138,8645
9	117,8401	61,5067	78,6992	64,8163
15	56,1116	47,8522	45,1934	35,4630
27	30,401	19,4869	22,7282	11,9987
45	11,0602	9,8352	11,7683	7,4980
81	3,9151	4,8066	6,1767	3,0460
135	1,8337	2,8098	2,0737	1,6851
243	1,1903	1,7709	1,1499	1,0121
135	1,7372	2,4349	1,6089	1,3531
81	3,9507	3,6904	2,3350	1,8810
45	6,7189	5,9691	3,5732	3,2394
27	9,2162	11,1591	5,7113	6,1897
15	19,4713	23,0035	16,0137	17,1516
9	56,7472	48,4145	22,4646	25,0713
5	86,1445	169,5475	36,6931	45,70824
3	112,2936	106,1429	46,0421	119,4108
1,667	188,1728	173,4668	118,1219	271,9808
1	272,5624	208,244	217,7336	452,6012
0,556	478,8417	430,2464	392,3183	772,7842

Из результатов таблицы 4.7 видно, что при возрастании температуры до 35,0 °С значения эффективной вязкости для составов 1 и 2 суспензии (содержание твердой фазы 17,5 и 20,0 %) незначительно увеличиваются. Для составов № 3 и 4 значения эффективной вязкости увеличиваются при низких скоростях сдвига и уменьшаются при высоких скоростях сдвига с увеличением диапазона перепада значений эффективной вязкости при низких и высоких скоростях сдвига. Для всех составов при увеличении скорости сдвига наблюдается тенденция снижения вязкости и возрастание ее при уменьшении скорости сдвига.

По данным таблицы построены графики зависимости вязкости ( $\eta$ ) от

скорости сдвига ( $D$ ) в логарифмических координатах (рис. 4.7.).

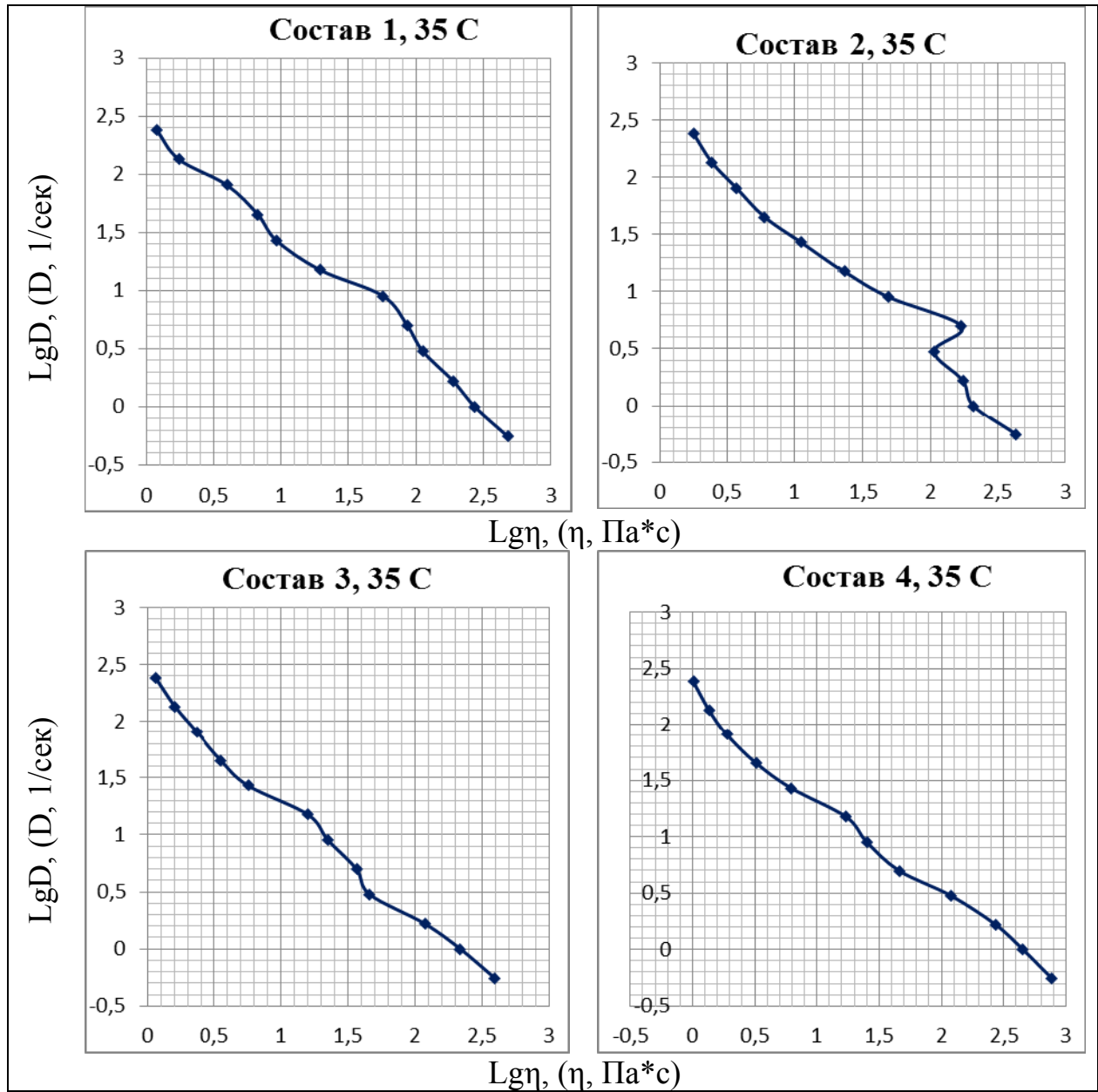


Рис. 4.7. График зависимости логарифмов эффективной вязкости составов 1–4 суспензии кальция гопантената от логарифма скорости при 35,0°C.

Согласно данным рис.4.7, для всех изученных составов суспензии кальция гопантената (с концентрацией твердой фазы от 17,5 до 25,0 %) характерна линейная зависимость, что подтверждает структурированность изучаемых систем.

Наилучшими реологическими свойствами при температуре 35,0 °С обладает состав № 3 (рис. 4.8.), имеющий более широкую петлю гистерезиса.

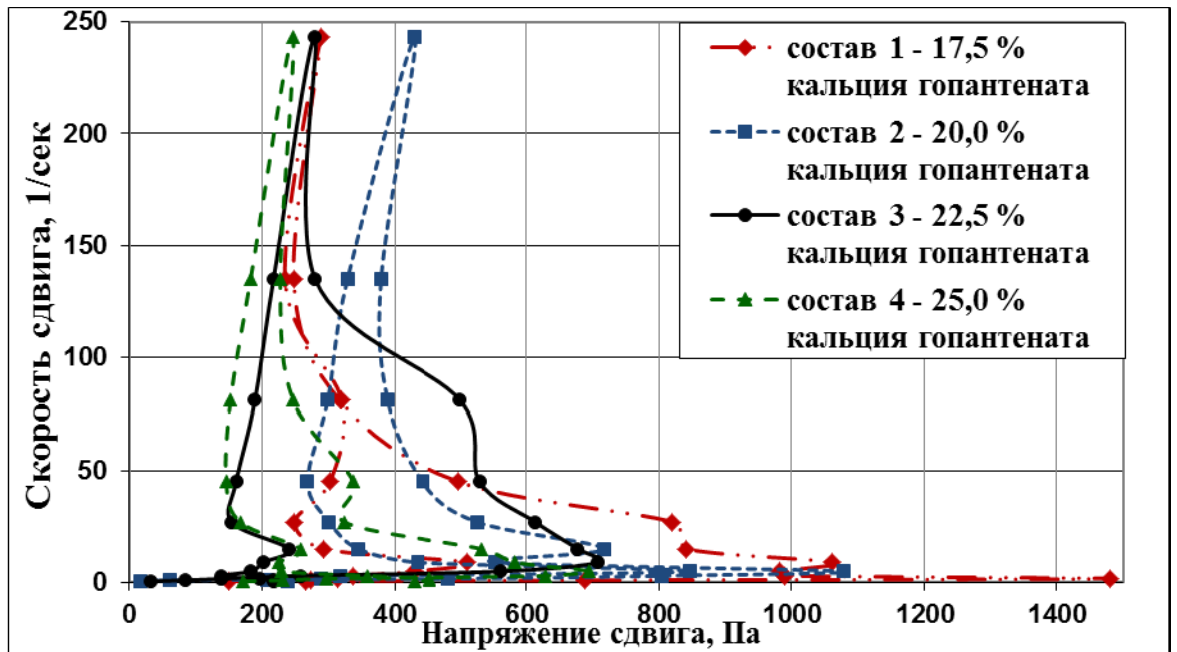


Рис. 4.8. График зависимости скорости сдвига от напряжения сдвига для составов 1 – 4 при температуре 35,0 °С.

Данные эксперимента по определению структурно-механических характеристик комплексной суспензии кальция гопантената и холина альфосцерата с концентрацией твердой фазы 17,5 – 25,0 % при температуре 45,0 °С представлены в таблице 4.8.

**Зависимость эффективной вязкости составов №№ 1 – 4 суспензии кальция гопантената от скорости сдвига при температуре 45,0 °С**

Скорость сдвига, 1/сек	Эффективная вязкость, Па с			
	состав № 1	состав № 2	состав № 3	состав № 4
0,556	867,0378	960,7716	679,5701	726,4371
1	435,1686	690,537	469,044	385,6584
1,667	462,6975	800,3417	304,8176	271,9911
3	238,865	601,9398	210,6355	165,034
5	142,2767	335,1059	113,3523	99,0204
9	56,459	112,0494	69,488	58,4857
15	32,1382	101,105	41,6928	31,2696
27	23,1627	28,2778	18,3371	18,3371
45	9,0479	10,8575	11,0023	8,2807
81	4,3752	4,5039	5,7907	4,8256
135	1,5442	2,1812	2,8953	3,2814
243	0,8472	1,0723	1,3940	2,0375
135	1,2887	1,7372	1,9302	3,0884
81	2,4147	2,2519	2,7345	3,8604
45	4,7917	5,5590	5,2116	5,7907
27	10,2316	12,6430	9,1686	9,4098
15	24,0228	28,1426	22,5836	16,5034
9	32,8328	45,4567	28,9533	26,058
5	87,0934	111,0071	52,116	46,9044
3	140,7132	252,7626	84,2542	69,488
1,667	287,6228	597,9115	118,8007	78,15837
1	390,87	974,5692	260,58	130,29
0,556	796,7374	1607,535	421,8022	281,2014

Из таблицы 4.8. видно, что при возрастании температуры до 45,0 °С эффективная вязкость состава 1 (содержание кальция гопантената 17,5 %) по сравнению с данными при температуре 35,0 °С уменьшается при возрастании и при высоких скоростях сдвига. В отличие от состава № 1 у состава № 2 (концентрация твердой фазы 20,0 %) уменьшение вязкости наблюдается лишь при высоких скоростях сдвига, возрастая при низких скоростях сдвига. В период возрастания градиента скорости сдвига эффективная вязкость состава № 4 повышается при невысоких скоростях, далее уменьшается. При максимальных скоростях сдвига, а также при снижении градиента скорости наблюдается

повышение вязкости. Эффективная вязкость состава с содержанием кальция гопантената 22,5 % при данной температуре больше в сравнении с эффективной вязкостью при 35 °С практически во всех точках измерения. Некоторое уменьшение вязкости наблюдается лишь при низких скоростях сдвига во время снижения градиента скорости сдвига.

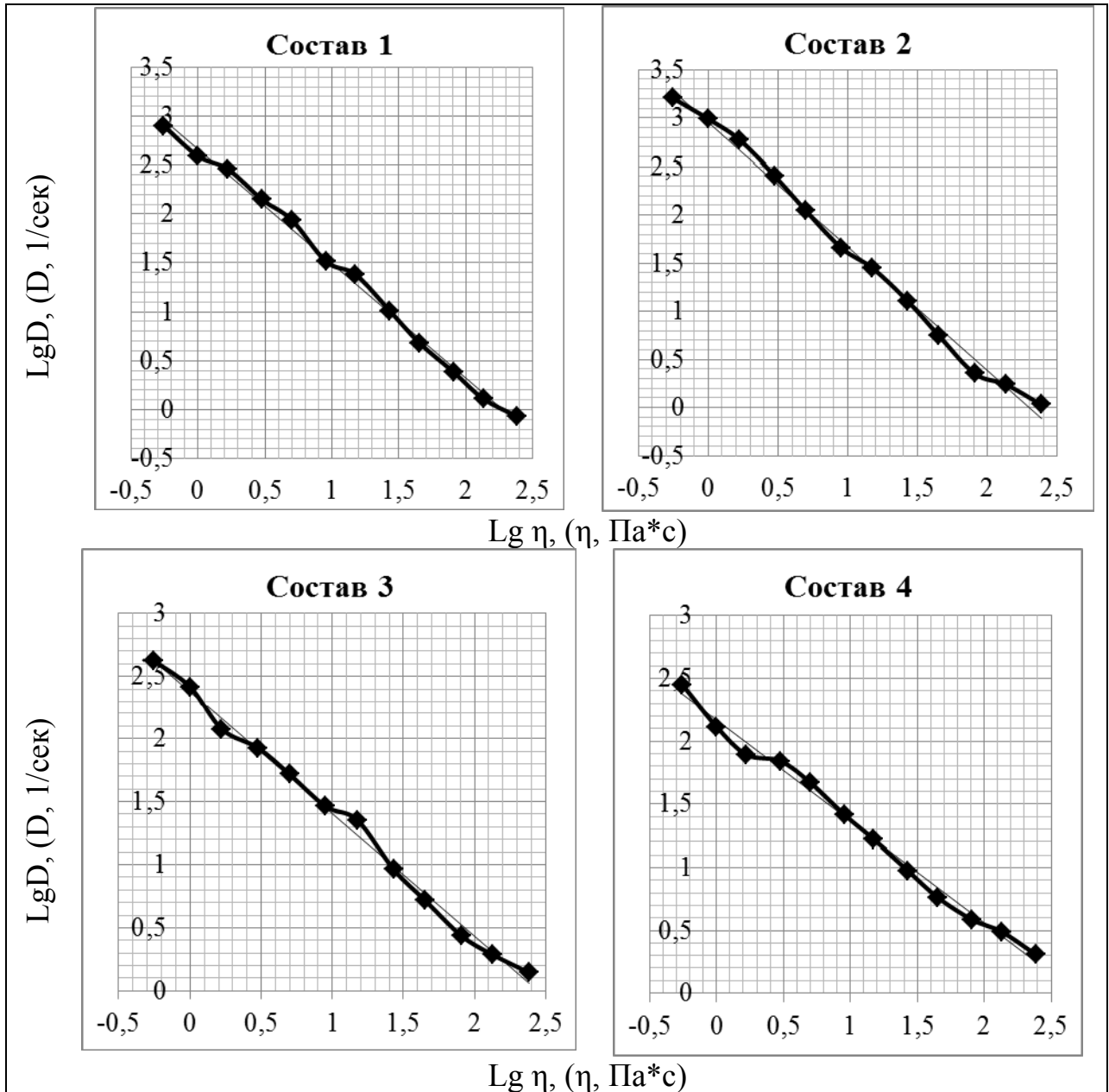


Рис. 4.9. График зависимости логарифмов эффективной вязкости составов 1–4 суспензии кальция гопантената от логарифма скорости при 45,0 °С.

Логарифмическая зависимость (рис. 4.9) для составов 1 – 4 при температуре 45,0 °С сохраняет линейную структуру, что свидетельствует о сохранении структурированности системы гидрофильной суспензии для капсулирования.

При температуре 45,0 °С наилучшими тиксотропными свойствами обладает состав № 3, ширина петли которой максимальна при всех измеренных скоростях сдвига (рис. 4.10).

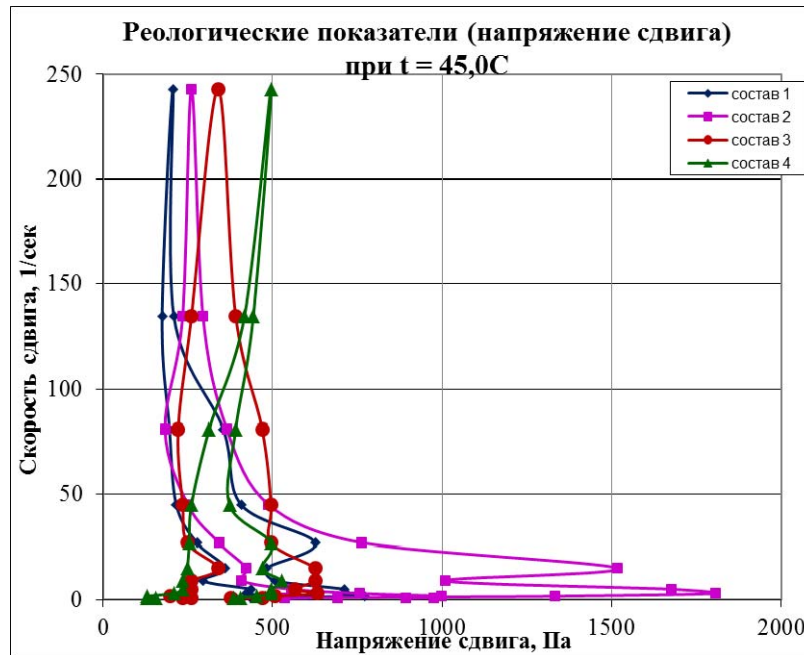


Рис. 4.10. График зависимости скорости сдвига от напряжения сдвига для составов 1 – 4 при температуре 45,0 °С.

Из данных, представленных в таблицах 4.6 – 4.8 и рис. 4.6, 4.8 и 4.10 видно, что вязкость и напряжение сдвига суспензии кальция гопантената для капсулирования зависят от скорости сдвига и температуры. Наличие восходящих и нисходящих кривых петель гистерезиса указывает на то, что исследуемые составы обладают тиксотропными свойствами. Ширина петель гистерезиса может служить относительной оценкой степени структурообразовательных процессов в изучаемых дисперсных системах. Наличие тиксотропных свойств в изучаемых системах свидетельствует о том, что структура дисперсной системы изменяется под влиянием механического воздействия, например, перемешивания, что благоприятно сказывается на процессе капсулирования. При малых скоростях сдвига структура суспензии разрушается и полностью восстанавливается (в этом случае система имеет наибольшую вязкость). С увеличением скорости сдвига разрушение структуры суспензии начинает преобладать над восстановлением, и вязкость уменьшается. При больших скоростях сдвига структура полностью



разрушается, и система начинает течь.

Зависимости логарифма вязкости от логарифма скорости сдвига при температурах от 25 – 45 °С прямо пропорциональны и характеризуют исследуемые композиции гидрофильных суспензий для капсулирования как структурированные дисперсные системы.

В ходе реологических исследований установлено, что все изученные составы обладают свойствами структурообразования и высокой степенью тиксотропности, свидетельствующие об образовании структурных, межмолекулярных связей, придающих суспензии дополнительную стабильность. При механическом воздействии структурные связи быстро разрушаются и также быстро восстанавливаются, обеспечивая текучесть суспензии в процессе капсулирования. Наилучшими реологическими характеристиками при температурах от 25,0 °С до 45,0 °С обладает состав № 3, содержащий кальция гопантенат в количестве 22,5 %. Расслоение данной суспензии не наблюдалось при хранении в течение 6 месяцев (срок наблюдения). Соответственно, оптимальное содержание ПЭГ 400 в суспензии кальция гопантената составляет 23,5 % или 261 часть. Таким образом, оптимальной по реологическим показателям выбрана суспензия следующего состава:

Холина альфосцерата	400 ч.	36,0 %
Кальция гопантената	250 ч.	22,5 %
Глицерина	50 ч.	4,5 %
Воды очищенной	150 ч.	13,5 %
ПЭГ 400	261 ч.	23,5%
<b>Итого:</b>	<b>1111 ч.</b>	<b>100,0%</b>

#### 4.1.1.3. Исследование влияния вспомогательных компонентов, влияющих на параметры вязкости и текучести

Для улучшения параметров вязкости и текучести, непосредственно влияющих на стабильность суспензии и характеристики течения в процессе капсулирования, в состав гидрофильной суспензии кальция гопантената на основании данных из литературных источников [16,70] в качестве вспомогательного компонента был введен ПЭГ 6000 в концентрациях 0,5, 1,0, 1,5 и 2,0 % по отношению к массе суспензии для капсулирования. Определение реологических показателей проводили на основе суспензии кальция гопантената состава № 3, к которому добавлялось определенное количество ПЭГ 6000. Исследуемые составы представлены в таблице 4.9.

Таблица 4.9.

**Составы гидрофильной суспензии кальция гопантената с добавлением ПЭГ 6000, используемые в реологических испытаниях**

Компоненты	№ состава			
	5	6	7	8
	Содержание компонента, %			
Холина альфосцерат	36,0	36,0	36,0	36,0
Кальция гопантенат	22,5	22,5	22,5	22,5
ПЭГ 400	23,0	22,5	22,0	21,5
ПЭГ 6000	0,5	1,0	1,5	2,0
Глицерин	4,5	4,5	4,5	4,5
Вода очищенная	13,5	13,5	13,5	13,5

Диапазоны эффективной вязкости и напряжения сдвига исследуемых составов измерялись при температурных режимах, оптимальных для хранения МЖК (не выше 25,0 °С), капсулирования (34,0 – 36,0 °С), а также при температуре разрушения оболочки капсулы (более 45,0 °С).

Установленные при различных скоростях сдвига и температурных режимах диапазоны эффективной вязкости и напряжения сдвига исследуемых составов приведены в таблицах №№ 13 – 24 приложения № 2.

Результаты исследования диапазонов эффективной вязкости и напряжения сдвига при приведенных температурах представлены в таблицах 4.10 – 4.12.

**Зависимость эффективной вязкости составов гидрофильной суспензии  
от скорости сдвига при температуре 25,0 °С**

Скорость сдвига, 1/сек	Эффективная вязкость, Па с				
	состав № 3	состав № 5	состав № 6	состав № 7	состав № 8
0,556	284,4604	749,8705	852,9777	937,3381	878,7545
1	398,036	807,798	703,566	664,479	1628,625
1,667	382,6707	1052,0116	518,9716	514,2821	1178,6282
3	92,6993	438,643	256,237	269,266	573,276
5	79,6072	221,493	140,7132	166,7712	323,1192
9	49,2053	107,7064	82,517	101,3367	146,2143
15	29,5232	64,6238	55,5904	55,5904	70,3566
27	19,0866	36,4329	30,8836	30,401	32,8138
45	13,0453	15,3453	18,5301	16,3876	16,3876
81	6,7039	8,0828	6,8362	7,8174	7,8817
135	3,9247	4,7290	4,1114	4,5746	3,6674
243	2,2509	1,8230	2,0482	2,4878	2,2841
135	2,5481	1,7372	2,8953	2,3935	3,2814
81	3,0753	2,5736	4,1821	2,2519	5,6298
45	4,5691	4,6325	7,0646	2,6058	7,8174
27	5,5161	4,8256	8,686	3,8604	13,029
15	12,3013	8,686	15,6348	12,1604	31,7039
9	18,7449	13,029	26,058	15,9243	47,773
5	34,6370	23,4522	46,9044	15,6348	85,9914
3	55,7953	34,744	78,174	19,5435	121,604
1,667	109,8992	46,8950	140,6851	41,1134	257,9226
1	183,202	91,203	234,522	84,352	429,957
0,556	322,3885	164,0342	421,8022	151,7122	632,7032

Из данных таблицы 4.10 видно, что при температуре 25,0 °С для всех составов композиций гидрофильной суспензии с ПЭГ-6000 характерно уменьшение значений эффективной вязкости при возрастании скорости сдвига и возрастание значений эффективной вязкости при последующем уменьшении скорости сдвига. Значения эффективной вязкости исследуемых составов с ПЭГ6000 при низких скоростях сдвига выше, чем у состава № 3. При повышении скорости сдвига эффективная вязкость составов 5 – 8 снижается, однако во всех случаях остается выше, чем в составе, не содержащем ПЭГ6000. При максимальной скорости сдвига эффективная вязкость составов №№ 5 и 6 меньше, чем у состава № 3. С понижением скорости

сдвига наблюдается восстановление структуры и увеличение эффективной вязкости во всех системах, однако при этом в составах №№ 5 и 7 значения эффективной вязкости ниже, чем у состава сравнения. Таким образом, при добавлении ПЭГ6000 наблюдается сохранение неньютоновского типа течения исследованных систем, что свидетельствует о наличии структуры.

По рассчитанным значениям эффективной вязкости строили графики зависимости вязкости ( $\eta$ ) от скорости сдвига ( $D$ ) в логарифмических координатах (рис. 4.11.).

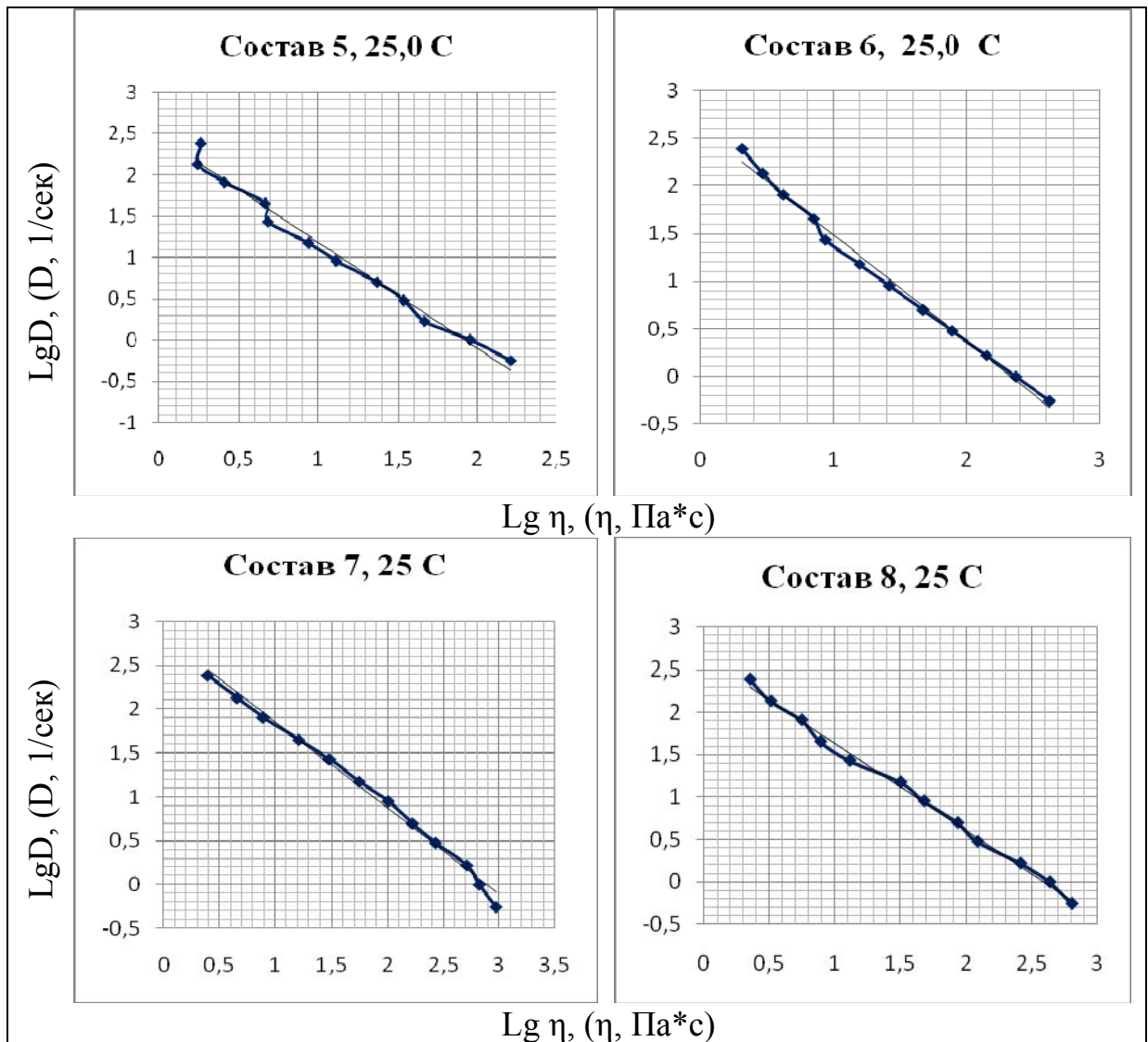


Рис. 4.11. График зависимости логарифмов эффективной вязкости составов 5-8 суспензии кальция гопантената от логарифма скорости сдвига при 25,0°C.

На рисунке 4.11 показана прямая зависимость логарифмов эффективной вязкости от логарифмов скорости сдвига для всех изученных составов, содержащих разное количество ПЭГ 6000 (от 0,5 до 2,0 %), что характерно для структурированных систем.

На рис. 4.12 показаны диаграммы течения составов 5-8 при температуре 25,0 °С.

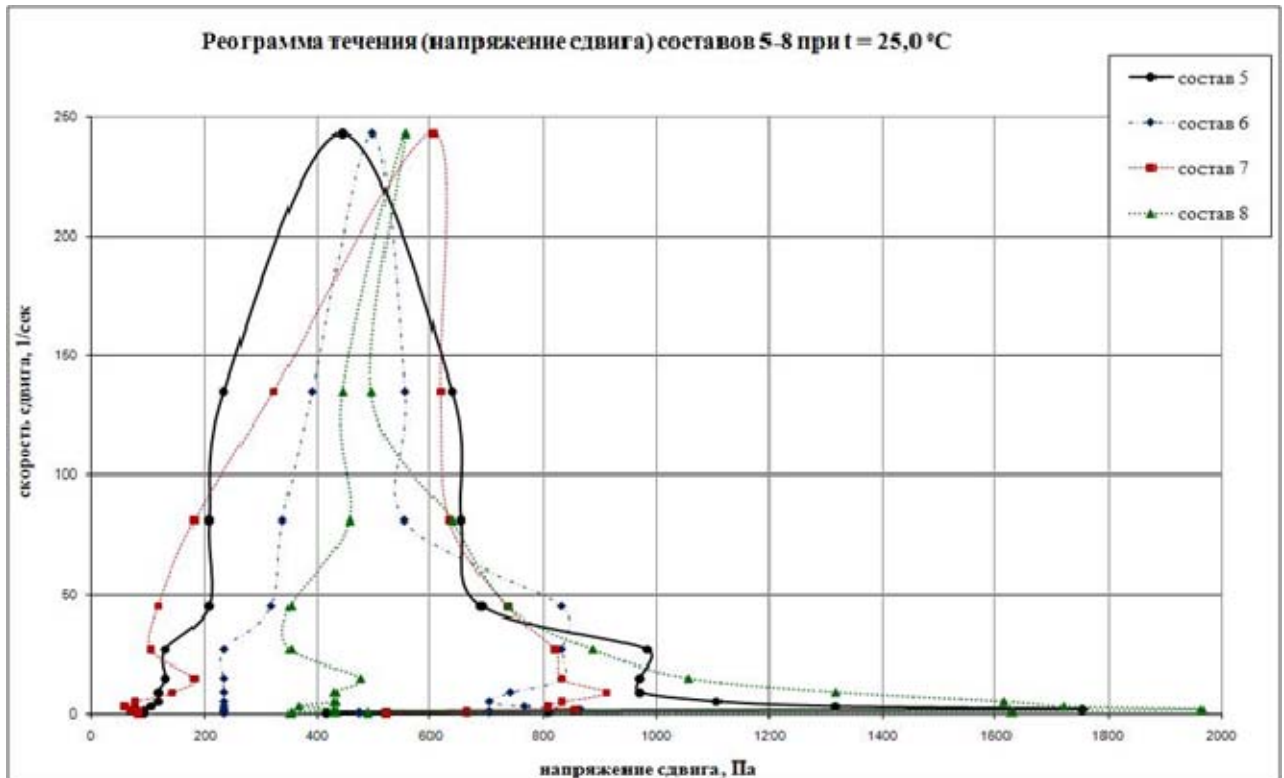


Рис. 4.12. График зависимости напряжения сдвига от скорости сдвига для составов 5 – 8 при температуре 25,0 °С.

В соответствии с рис. 4.12, состав 5 с содержанием ПЭГ 6000 0,5 % при температуре 25 °С обладает наилучшими реологическими свойствами, т.к. имеет наиболее широкую петлю гистерезиса.

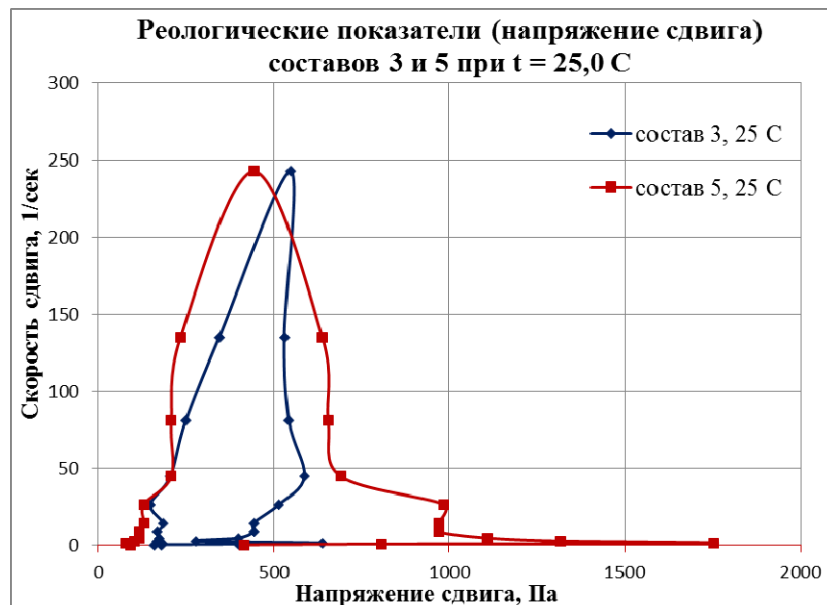


Рис. 4.13. График зависимости напряжения сдвига от скорости сдвига для составов 3 и 5 при температуре 25,0 °С.

На рис. 4.13 приведено сравнение суспензии состава 5 с составом № 3,

признанным в качестве состава, имеющего оптимальные реологические параметры (гл. 4, стр. 105). При этом установлено наличие более широкой петли гистерезиса (рис. 4.13). Данное явление связано с усилением тиксотропных свойств в составах суспензии кальция гопантената с добавлением ПЭГ 6000 в количестве 0,5 %.

Далее определяли реологические показатели гидрофильной суспензии для капсулирования с содержанием ПЭГ 6000 0,5-2,0 % при температуре формования мягких желатиновых капсул – 35,0 °С. Полученные данные представлены в таблице 4.11.

Таблица 4.11.

**Зависимость эффективной вязкости составов гидрофильной суспензии от скорости сдвига при температуре 35,0 °С**

Скорость сдвига, 1/сек	Эффективная вязкость, Па с				
	состав № 3	состав № 5	состав № 6	состав № 7	состав № 8
0,556	56,8921	1809,063	717,0637	942,0248	843,6043
1	85,011	1636,442	469,044	1769,3382	469,044
1,667	83,4127	441,5948	281,3701	828,4787	309,5071
3	85,8457	260,58	260,58	465,5696	368,2864
5	112,3990	138,1074	109,4436	261,8829	194,3927
9	78,6992	66,5927	63,9869	123,7755	94,9669
15	45,1933	38,2184	42,3877	59,5859	46,9044
27	22,7282	19,3022	26,058	28,2295	26,058
45	11,7683	8,3965	14,9399	14,5925	11,0023
81	6,1767	5,3081	8,3643	6,4341	5,7102
135	2,0737	3,2814	5,4818	3,8411	3,2621
243	1,1499	2,0643	1,4691	2,1661	1,7908
135	1,6089	3,8122	1,9302	3,2814	2,0749
81	2,3349	5,6298	2,8953	4,5039	3,4583
45	3,5732	8,1069	5,6749	8,1069	2,8953
27	5,7113	13,5116	5,9837	13,5116	8,4929
15	16,0137	28,6638	7,8174	20,8464	8,686
9	22,4646	47,773	23,1627	34,744	13,029
5	36,6931	74,5259	36,4812	62,5392	15,6348
3	46,0421	121,604	86,86	78,174	26,058
1,667	118,1219	211,0276	243,8541	175,0747	35,1713
1	217,7336	351,783	403,899	312,696	78,174
0,556	392,3183	562,4029	782,6773	421,8022	74,9079

По данным таблицы 4.11. построены графики зависимости вязкости от

скорости сдвига в логарифмических координатах, представленные на рис. 4.14.

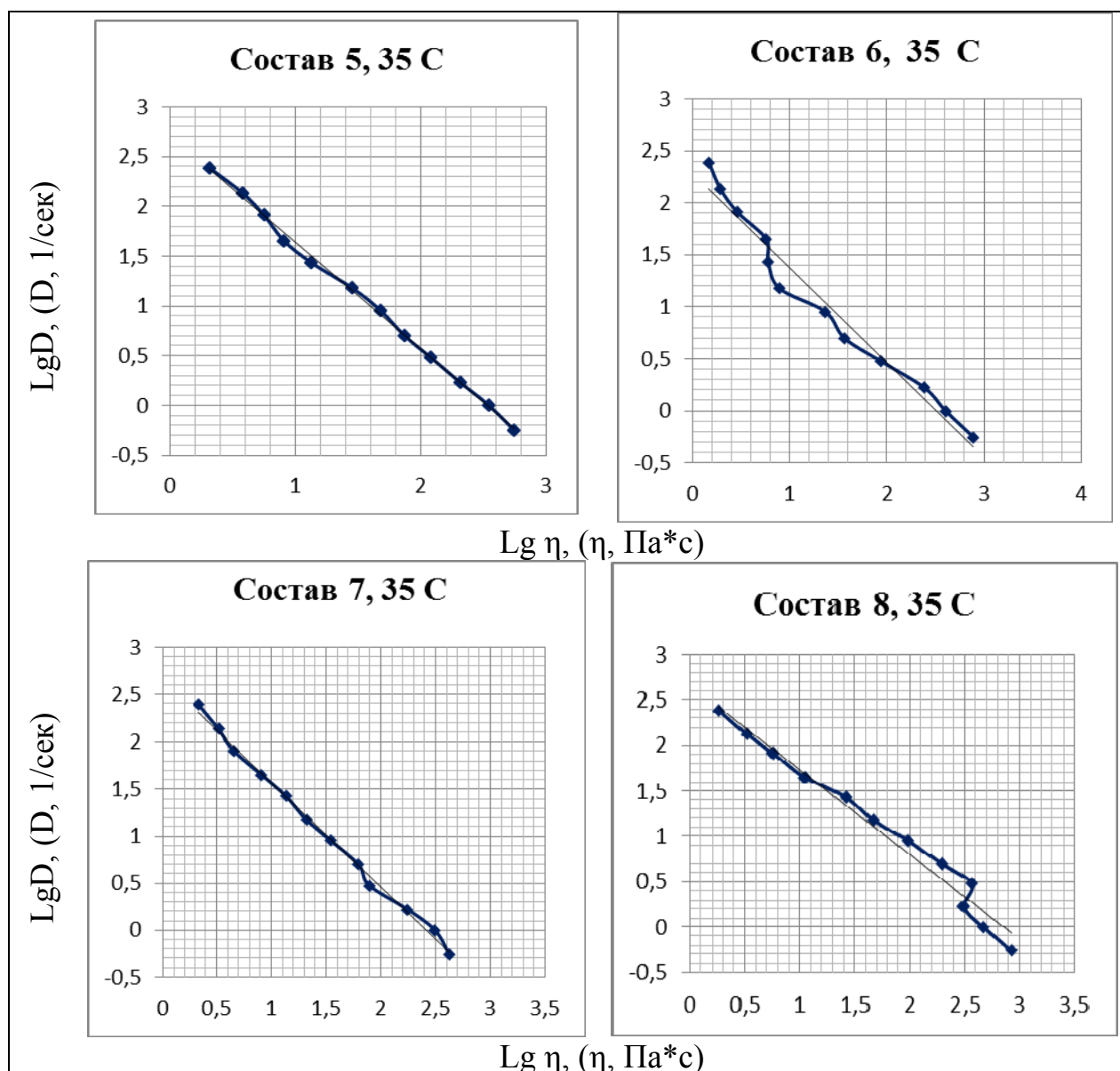


Рис. 4.14. График зависимости логарифмов эффективной вязкости составов 5-8 суспензии кальция гопантената от логарифма скорости сдвига при 35,0°C.

Согласно рис.4.14, при температуре 35,0 °С для всех изученных составов суспензии кальция гопантената с концентрацией твердой фазы 22,5 % и содержанием ПЭГ 6000 от 0,5 до 2,0 % характерна линейная зависимость, что подтверждает структурированность систем.

На рис. 4.15 представлены графики зависимости напряжения сдвига от скорости сдвига для составов 5 – 8 при температуре 35,0 °С.

При температуре ведения технологического процесса капсулирования составы с содержанием ПЭГ 6000 0,5 – 2,0 % проявляют различные реологические свойства. Сравнение составов 5 – 8 определило, что наилучшими реологическими свойствами при температуре 35,0 °С обладает состав № 6 (рис. 4.15), т.к. имеет более широкую петлю гистерезиса по сравнению с остальными составами исследуемой суспензии.

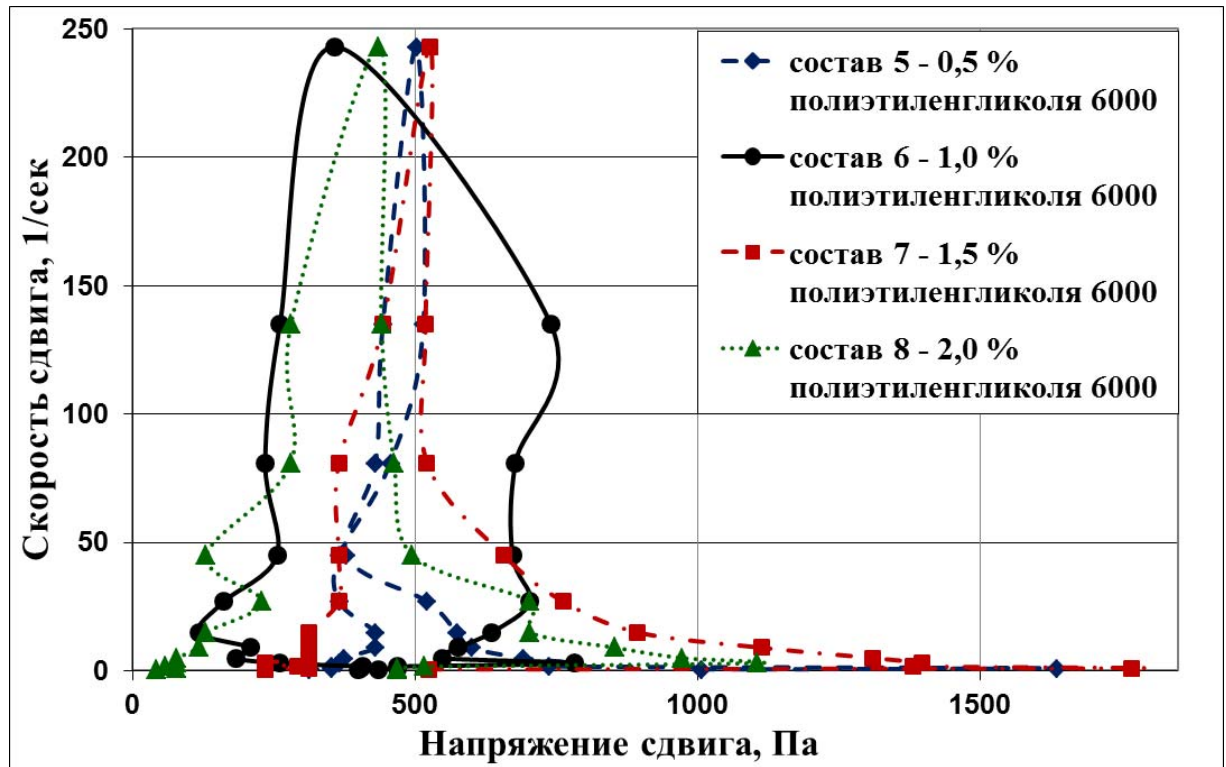


Рис. 4.15. График зависимости напряжения сдвига от скорости сдвига для составов 5 – 8 при температуре 35,0 °С.

На рис. 4.16 показаны реограммы течения составов 3 и 6 в сравнении. Состав суспензии кальция гопантената с содержанием ПЭГ 6000 1,0 % при температуре 35,0 °С обладает хорошими реологическими параметрами.



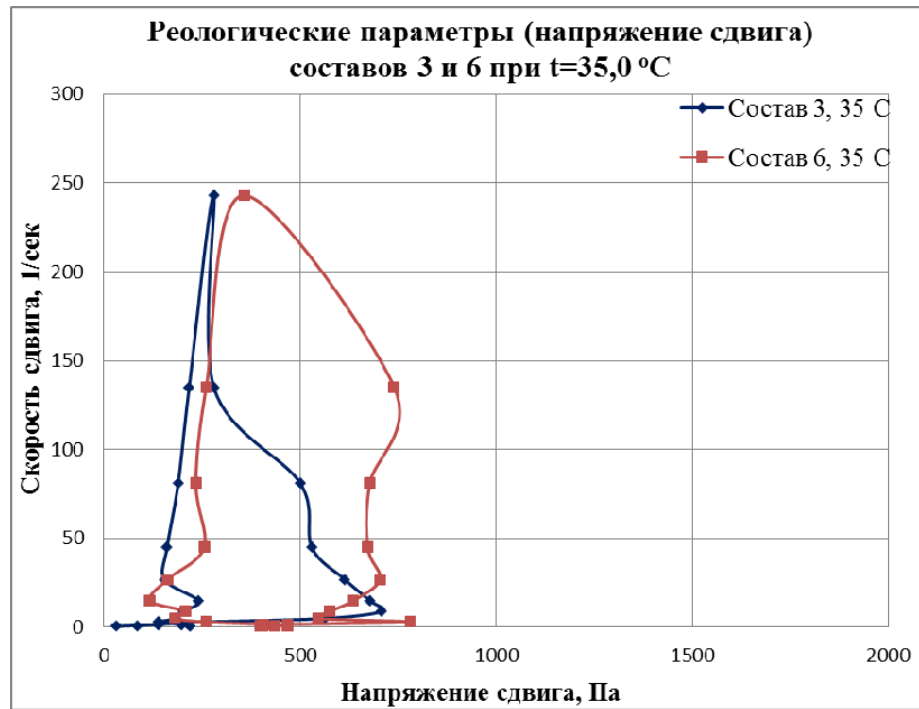


Рис. 4.16. График зависимости напряжения сдвига от скорости сдвига для составов 3 и 6 при температуре  $35,0\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

Данные эксперимента по определению структурно-механических характеристик суспензии кальция гопантената  $22,5\%$  с добавлением ПЭГ6000  $0,5 - 2,0\%$  и без него при  $45,0\text{ }^{\circ}\text{C}$  представлены в таблице 4.12.

Таблица 4.12.

**Зависимость эффективной вязкости составов суспензии кальция гопантената от скорости сдвига при температуре  $45,0\text{ }^{\circ}\text{C}$**

Скорость сдвига, 1/сек	Эффективная вязкость, Па с				
	состав № 3	состав № 5	состав № 6	состав № 7	состав № 8
<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>	<i>6</i>
0,556	679,5701	796,7374	773,304	407,7421	1091,999
1	469,044	442,986	573,276	502,9194	969,3576
1,667	304,8176	720,6202	550,2349	359,5285	359,5285
3	210,6355	356,126	225,836	246,6824	199,778
5	113,3523	208,464	130,29	100,0627	109,4436
9	69,488	102,2053	75,2787	53,5637	52,116
15	41,6928	52,116	45,1672	31,2696	31,2696
27	18,3371	34,744	24,4173	19,3022	22,1976
45	11,0023	15,2295	9,4967	10,1337	12,4499
81	5,79067	8,5895	4,9864	4,8256	5,7907
135	2,8953	6,6979	3,2814	3,1849	3,4744
243	1,3940	1,9838	1,4477	2,1447	2,2626

Окончание табл. 4.12.

135	1,9302	2,2391	1,3512	3,2814	2,1715
81	2,7345	5,0668	1,6085	5,3081	3,0562
45	5,2116	4,4878	2,8953	8,1069	7,8753
27	9,1686	16,5999	4,8256	12,8360	7,7209
15	22,5836	13,8976	7,8174	15,6348	13,8976
9	28,9533	20,2673	11,5813	23,1627	27,5057
5	52,116	41,6928	15,6348	45,3409	41,6928
3	84,2542	39,087	26,058	39,087	43,43
1,667	118,8007	78,1584	46,8950	78,1584	70,3425
1	260,58	130,29	78,174	130,29	117,261
0,556	421,8022	234,3345	79,6737	187,4676	210,9011

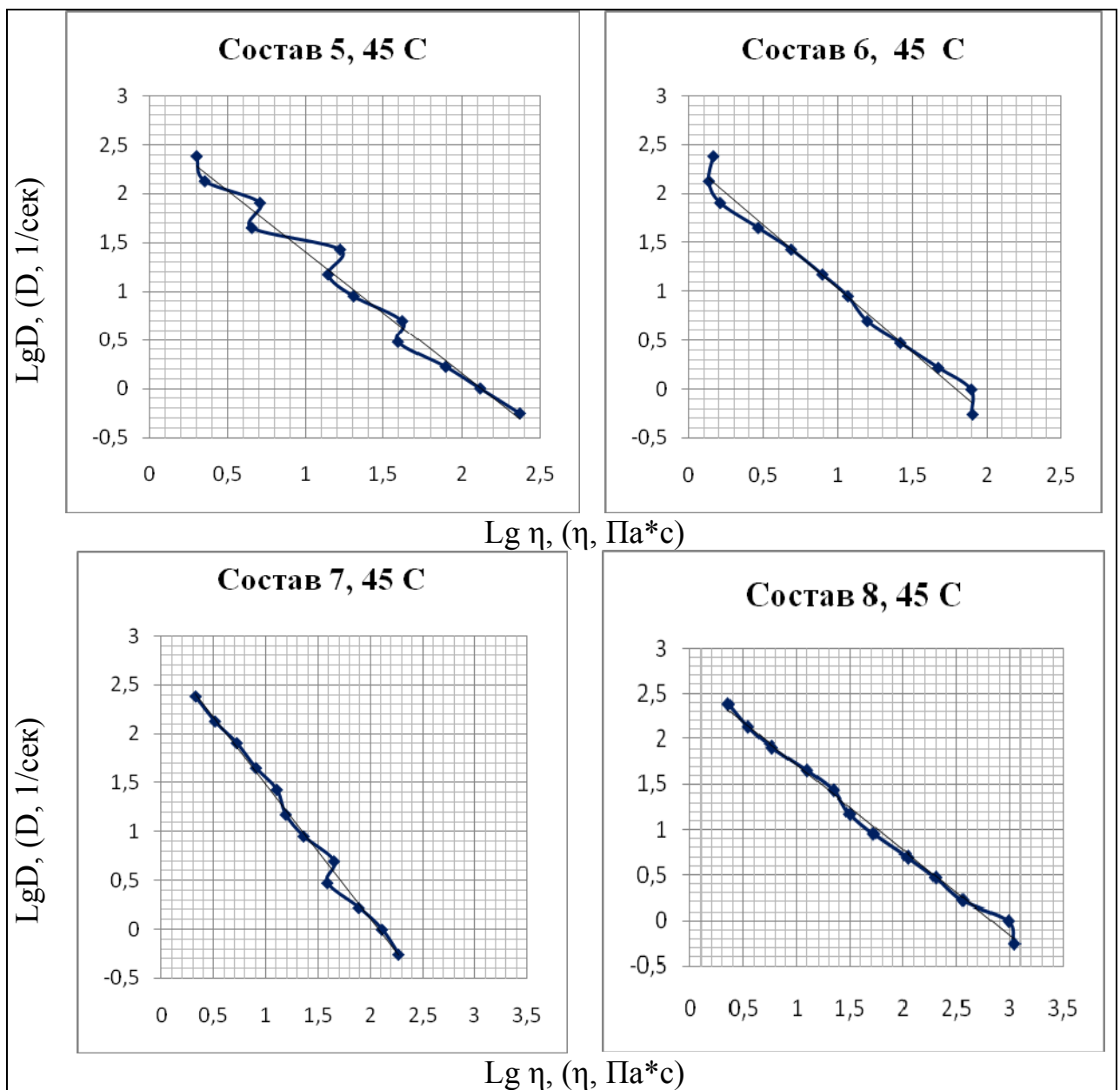


Рис. 4.17. График зависимости логарифмов эффективной вязкости составов 5-8 суспензии кальция гопантената от логарифма скорости сдвига при 45,0°C.

При температуре 45,0 °С сохраняется тенденция снижения вязкости с увеличением скорости сдвига (см. табл. 4.12), и увеличение значений эффективной вязкости при уменьшении скорости сдвига. Логарифмическая зависимость (рис. 4.17) остается линейной, что свидетельствует о сохранении структурированности системы гидрофильной суспензии для капсулирования.

Графики зависимости скорости сдвига от напряжения сдвига для составов 5 – 8 в сравнении при температуре 45,0 °С представлены на рис.4.18.

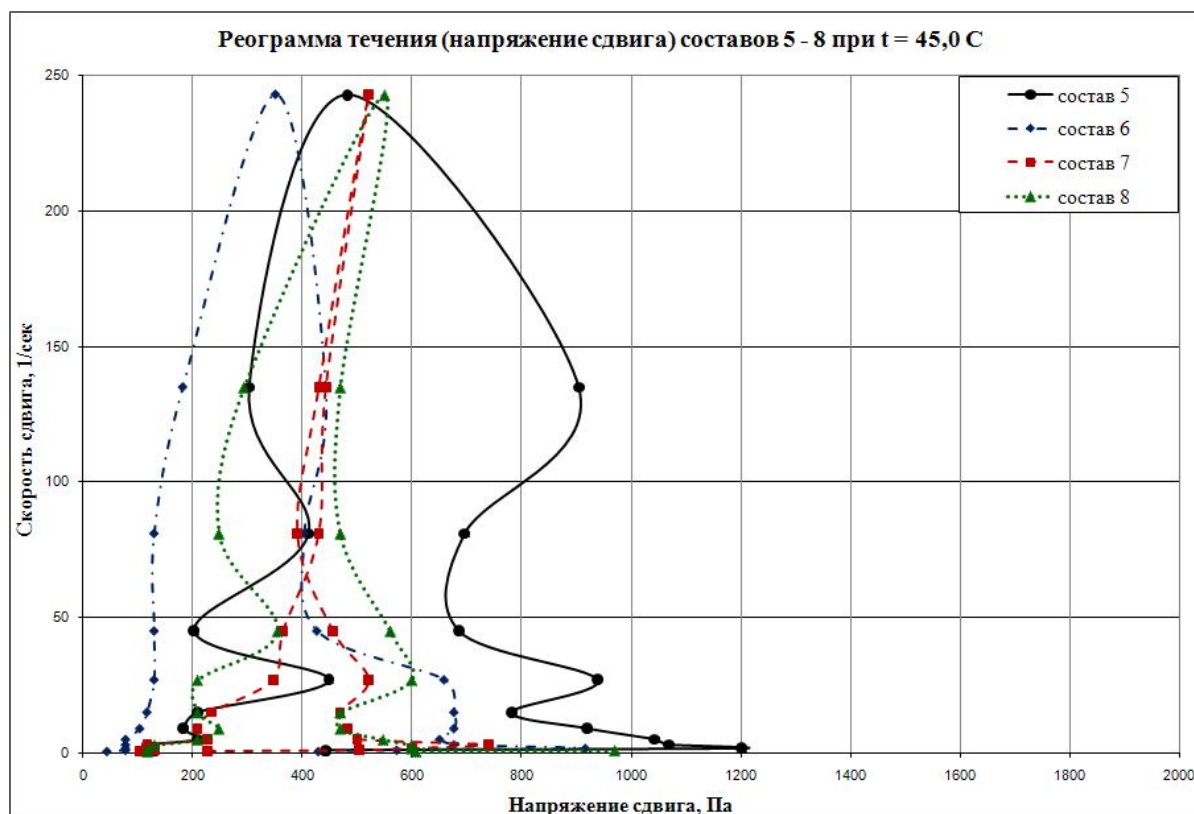


Рис. 4.18. График зависимости скорости сдвига от напряжения сдвига для составов 5 – 8 при температуре 45,0 оС.

При сравнении составов 5 – 8 при температуре 45,0 °С обнаружено, что наилучшими тиксотропными свойствами обладает состав с содержанием ПЭГ 6000 0,5 % (рис. 4.18).

Определено, что при температуре 45,0 °С ширина петли гистерезиса состава № 5 больше ширины петли гистерезиса состава № 3(рис. 4.19).

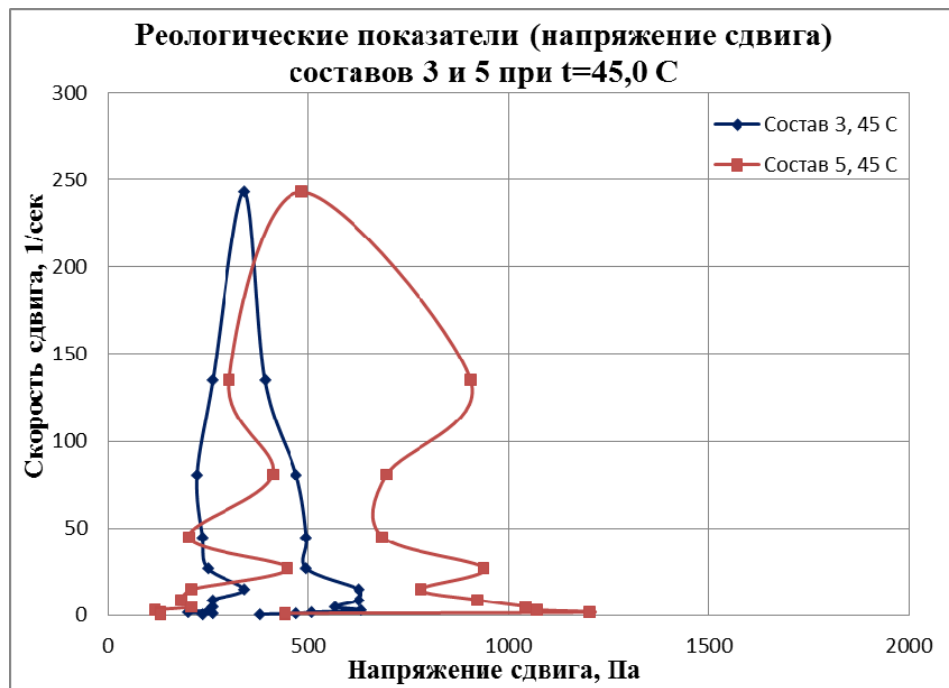


Рис. 4.19. График зависимости скорости сдвига от напряжения сдвига для составов 3 и 5 при температуре 45,0 °C.

Из данных, представленных в таблицах 4.10 – 4.12 и рис. 4.12, 4.15 и 4.18 видно, что вязкость и напряжение сдвига суспензии кальция гопантената с ПЭГ6000 в концентрации 0,5 – 2,0 % для капсулирования зависят от скорости сдвига и температуры. При малых скоростях сдвига наблюдается разрушение структуры суспензии и полное ее восстановление. С увеличением скорости сдвига разрушение структуры суспензии начинает преобладать над восстановлением, и вязкость уменьшается. При больших скоростях сдвига структура полностью разрушается, система начинает течь.

Наличие восходящих и нисходящих кривых петель гистерезиса указывает на то, что исследуемые составы обладают тиксотропными свойствами. Ширина петель гистерезиса служит относительной оценкой степени структурообразовательных процессов в изучаемых дисперсных системах. Зависимости логарифма вязкости от логарифма скорости сдвига при температурах от 25 – 45 °C прямо пропорциональны и характеризуют исследуемые композиции гидрофильных суспензий для капсулирования как структурированные дисперсные системы. При механическом воздействии структурные связи быстро разрушаются и также быстро восстанавливаются, обеспечивая текучесть суспензии в процессе капсулирования. Наилучшими реологическими

характеристиками при температурах от 25,0 °С до 45,0 °С обладает состав с содержанием гопантената кальция 22,5 % и ПЭГ 6000 1,0 % (составы № 6). Расслоение суспензий данных составов не наблюдалось в течение 12 месяцев.

На основе полученных данных для капсулирования был предложен состав суспензии № 5, представленный в таблице 4.13.

Таблица 4.13.

**Состав суспензии кальция гопантената для капсулирования**

Компоненты суспензии	Содержание компонента состава суспензии № 5	
	%	части
Холина альфосцерат	36,0	400
Кальция гопантенат	22,5	250
Полиэтиленгликоль 400	23,0	255,5
Полиэтиленгликоль 6000	1,0	5,5
Глицерин	4,5	50
Вода очищенная	13,0	150
<b>Итого:</b>	100	1111

#### 4.1.2. Технология изготовления суспензий пелоидов (лечебных грязей)

Поскольку лечебные грязи являются донными илово-глинистыми отложениями, не растворимыми в воде [78] и образующими взвеси, они представляют собой дисперсную фазу суспензии. В состав наполнителей для изготовления суспензии были включены глицерин, ПЭГ 400 и ПЭГ 6000, взятые в различных соотношениях. Масса наполнителя на 1 капсулу составляла 1,5 г.

В связи с тем, что содержание воды в пелоидах находится в пределах 40-70%, капсулирование нативной (природной) лечебной грязи затруднено. В патентной литературе [82,88,90] предложены варианты высушивания, концентрирования под действием груза или центрифугированием, а также получение экстрактов для последующего придания продукту лекарственной формы. Исходные образцы грязи содержат около 35% сухого остатка при высушивании при 105 °С. Одним из показателей качества лечебной грязи является сохранение специфического сероводородного запаха, придаваемого сульфидами, входящими в компонентный состав грязи. Следовательно, высушивание при повышенных температурах (более 35 °С) ведет к ухудшению качества получаемой продукции.

Проведены исследования по получению состава, аналогичного грязи по сухому остатку, но с заменой части водной среды на гидрофильный наполнитель на основе ПЭГ 400, с таким расчетом, чтобы воды оставалось 25%. Предложено следующее соотношение компонентов суспензии для изготовления МЖК для ректального применения: грязь (в пересчете на сухой остаток) – 35,0 %, остаточная влага – 25,0 % и наполнитель 40 %, содержащий ПЭГ 400 с добавлением глицерина в количестве, аналогичном содержанию глицерина в оболочке, а также ПЭГ 6000 в количестве 1,0 %.

Основным растворителем суспензии является ПЭГ 400, соразработчиками глицерин, а также вода, содержащаяся в составе массы лечебной грязи. В данном случае возможность использования более высоких концентраций грязи (до 35%) связана с высокой плотностью компонентов сухого остатка в сравнении с органическими веществами (кальция гопантенат).

Предложена следующая технология получения суспензии лечебной грязи для последующего капсулирования, апробированная в производственных условиях на ЗАО «РеалКапс» (Россия) (акт внедрения от 19.10.2012, приложение 1). В реакторе с охлаждающей рубашкой перемешивали ПЭГ 400, ПЭГ 6000 и глицерин в течение 20 минут, при включенной мешалке добавляли лечебную грязь. Перемешивание компонентов суспензии продолжали при вакуумировании для удаления избытка воды до остаточной влаги 25,0 %.

При смешивании ПЭГ 400 с грязью образуются конгломераты, которые не разрушаются при перемешивании с использованием мешалки (рис. 4.20).



Рис. 4.20. Суспензия пелоидов с ПЭГ 400 до гомогенизации.

Возможно, это связано с тем, что высокое содержание атомов водорода в молекуле ПЭГ 400 позволяет ей связываться с 2 – 3 молекулами воды [50,65]. При последующем измельчении суспензии в коллоидной мельнице она становится мелкодисперсной, конгломераты разрушаются.

Таким образом, в процессе разработки состава и технологии получения суспензий для капсулирования, в том числе суспензии кальция гопантената в растворе холина альфосцерата, необходимо контролировать размер частиц дисперсной фазы. Необходимый размер частиц достигается при измельчении готовой суспензии с использованием коллоидной мельницы. Для суспензии кальция гопантената в растворе холина альфосцерата характерно преобладание мелких фракций от 10,79 – 17,96 мкм и менее 10,79 мкм.

В ходе реологических исследований установлено, что суспензия кальция гопантената в растворе холина альфосцерата обладает свойствами структурообразования и высокой степенью тиксотропности. Наилучшими реологическими характеристиками при температурах от 25,0 °С до 45,0 °С обладает состав № 3, содержащий кальция гопантенат в количестве 22,5 %. Соответственно, оптимальное содержание ПЭГ 400 в суспензии кальция гопантената составляет 23,5 % или 261 часть. Добавление 0,5 % ПЭГ 6000 повышает тиксотропность системы (придает суспензии дополнительную стабильность и обеспечивает текучесть в процессе капсулирования).

Была предложена технология получения суспензионного наполнителя пеллоидов с ПЭГ 400 в качестве дисперсионной среды и содержанием остаточной влаги не более 25,0 %. Отмечена необходимость измельчения суспензии с использованием коллоидной мельницы.

#### **4.2. Выбор оптимального состава желатиновой массы для капсулирования гидрофильных суспензий**

На следующем этапе исследования, после разработки состава и технологии производства суспендированного наполнителя МЖК «Глиацефен», проводилась разработка оптимального состава оболочки капсул. Исследования заключались в

выборе оптимального состава пластификатора оболочки, определении динамики процесса сушки, а также скорости сушки капсул.

#### **4.2.1. Исследования по выбору оптимального состава пластификаторов оболочки мягких желатиновых капсул препарата «Глиацефен»**

Состав оболочки для капсул, содержащих суспензию кальция гопантената в растворе холина альфосцерата, включенный в проект ФСП под названием «Глиацефен» подбирался на основе результатов исследований по выбору оптимального состава оболочки для капсул с жидкими гидрофильными наполнителями (глава 3, стр.49-56).

Серии капсул «Глиацефен 650» и «Глиацефен 325» были изготовлены методом штампования на автоматической линии для капсулирования RGY-100 SB Soft Gelatin Encapsulator Line на базе ЗАО «РеалКапс» с использованием составов желатиновой массы, содержащих желатин и воду очищенную везде по 41,5 %, а также в качестве пластификаторов глицерин и сорбитол в соотношениях 8,5 % : 8,5 %; 4,25 % : 12,75 %; только сорбитол. Кроме этого, в состав каждой желатиновой массы включали красители (оксид железа желтый – 0,15 %, титана диоксид – 0,05 %), консерванты (метилпарабен и пропилпарабен в соотношении 5:1) в суммарной концентрации 0,12 %. Составы изготовленных серий капсул представлены в табл. 4.14.

Таблица 4.14.

**Составы изготовленных серий капсул**

Компоненты	№ серии и содержание компонента, %		
	320910	330910	340910
<b>Компоненты оболочки</b>			
Желатин медицинский	41,5	41,5	41,5
Глицерин	8,5	-	4,25
Сорбитол	8,5	17,0	12,75
Вода очищенная	41,5	41,5	41,5
<b>Компоненты наполнителя</b>			
Холина альфосцерат	40,0	40,0	40,0
Кальция гопантенат	22,5	22,5	22,5
ПЭГ 400	17,5	17,5	17,5
ПЭГ 6000	0,5	0,5	0,5
Вода очищенная	15,0	15,0	15,0
Глицерин	5,0	5,0	5,0



Наполнитель дозировался в пресс-формы с вместимостью 1,0 и 0,5 г на одну капсулу. Серии капсул, изготовленные с использованием пресс-форм вместимостью 1,0 г («Глиацефен 650») и 0,5 г («Глиацефен 325»), обозначались добавлением к номеру серии цифр «-1» и «-2» соответственно. В связи с высокой динамической вязкостью суспензии дозирование при высоких скоростях вращения матриц приводило к увеличению интервала отклонений в массе капсулы. В процессе изготовления опытных партий МЖК подобрана оптимальная скорость вращения матриц, которая составляет 2,5 и 2,9 оборота в минуту для капсул массой 1,0 и 0,5 г, соответственно, что обеспечивало стабильную работу машины с интервалом отклонений в массе капсулы в пределах  $\pm 5\%$ .

Произведенные серии капсул подвергали сушке, которую считали законченной при достижении равновесия в пределах 0,5 – 1,5 % по влажности между наполнителем и оболочкой капсулы. Далее капсулы отправляли на хранение при температуре 19-25 °С и относительной влажности 50 – 65 %. В процессе сушки оценивали внешний вид капсул, содержание влаги в наполнителе и оболочке, динамику процесса сушки и ее скорость.

#### ***Оценка внешнего вида и массы полученных капсул***

Визуальная оценка полученных капсул производилась непосредственно после изготовления, а также по завершении периода активной сушки во вращающемся барабане, в процессе досушивания в климатической камере и после ее завершения. Данные, полученные в ходе визуального контроля, представлены в таблице 4.15.

Таблица 4.15.

#### **Внешний вид и масса полученных капсул**

Исследуемые параметры	Глиацефен 650	Глиацефен 325
Пресс-форма, г	1,0	0,5
<b><i>Непосредственно после изготовления</i></b>		
Масса капсул	1,5763 $\pm$ 0,0054	0,8754 $\pm$ 0,0030
Форма капсул	Продолговатая	Овальная
Описание	Желтые, непрозрачные, глянцевые, при растягивании легко рвутся	Белые, с желтоватым оттенком, непрозрачные, матовые, при растягивании легко рвутся

Шов	Ровный	Ровный
Признаки разрушения оболочки	Нет	Нет
<b><i>В конце активного периода сушки (через 2 часа после изготовления)</i></b>		
Масса капсул	1,5147±0,0082	0,8178±0,0007
Форма капсул	Правильная, продолговатая	Правильная, овальная
Описание	Желтые, непрозрачные, глянцевые, немного липкие, при растягивании рвутся	Белые, с желтоватым оттенком, непрозрачные, матовые, липкие, при растягивании рвутся
Шов	Ровный	Ровный
Признаки разрушения оболочки	Единичные по шву (все серии)	Единичные по шву (все серии)
<b><i>Через 48 часов статической сушки в климатической камере</i></b>		
Масса капсул	1,4569±0,0049	0,7836±0,0056
Форма капсул	Правильная, продолговатая	Правильная, овальная
Описание	Желтые, непрозрачные, глянцевые, почти сухие, оболочка жесткая, не рвется	Белые, с желтоватым оттенком, непрозрачные, матовые, немного липкие, рвутся при растягивании с усилием
Шов	Ровный	Ровный
Признаки разрушения оболочки	Единичные (с.320910-1) Нет (с. 330910-1) Нет (с. 340910-1) На бумаге пятна вещества для смазывания желатиновой ленты	Единичные (с. 320910-2) Единичные (с. 330910-2) Нет (с. 340910-2) На бумаге пятна вещества для смазывания желатиновой ленты
<b><i>Через 144 часа статической сушки в климатической камере</i></b>		
Масса капсул	1,4260±0,0035	0,7745±0,0005
Форма капсул	Правильная, продолговатая	Правильная, овальная
Описание	Желтые, непрозрачные, глянцевые, сухие, оболочка жесткая	Белые, с желтоватым оттенком, непрозрачные, матовые, сухие, оболочка жесткая
Шов	Ровный	Ровный
Признаки разрушения оболочки	Нет (с. 320910-1) Нет (с. 330910-1) Нет (с. 340910-1) На бумаге пятна вещества для смазывания желатиновой ленты	Единичные (с. 320910-2) Нет (с. 330910-2) Нет (с. 340910-2) На бумаге пятна вещества, для смазывания желатиновой ленты

В табл. 4.15 описаны изменения, происходящие с капсулами, содержащими суспензию кальция гопантената в растворе холина альфосцерата в процессе их высушивания. Серии капсул (320910) «Глиацефен 650» и «Глиацефен 325» с гидрофильной суспензией и комбинацией пластификаторов желатиновой массы глицерин : сорбитол в соотношении 8,5%:8,5 % при высушивании сохранили форму без признаков деформации и нарушения геометрии капсулы. Однако, в обеих дозировках лекарственного препарата через 3 – 6 месяцев хранения при температуре не выше 25°С появились признаки повышенной проницаемости капсул в виде капель на поверхности. МЖК на основе желатинового геля с сорбитолом (330910) при высушивании стали хрупкими за счет чрезмерного уменьшения концентрации воды в оболочке. Капсулы серии 340910 в обеих дозах сохранили исходный внешний вид без изменения геометрии капсул и признаков деформации. Следовательно, состав желатиновой массы, содержащий желатин и воду очищенную по 41,5 %, глицерин и сорбитол в соотношениях 4,25 % :12,75 %, пигментные красители железа оксид желтый и титана диоксид в суммарной концентрации 0,2 %, а также консерванты метилпарабен и пропилпарабен в соотношении 5:1 в суммарной концентрации 0,12 %, является оптимальным для изготовления МЖК с суспензией кальция гопантената в растворе холина альфосцерата.

#### ***Исследование динамики процесса сушки капсул «Глиацефен»***

Разрабатывая оптимальный состав желатиновой массы для изготовления МЖК с гидрофильной суспензией кальция гопантената в растворе холина альфосцерата, нельзя исключить влияние факторов, влияющих на стабильность капсул, немаловажным из которых является процесс сушки капсул.

На основании выводов, сделанных ранее в отношении МЖК с жидкими гидрофильными наполнителями, предполагается, что вода, содержащаяся в оболочке капсул с гидрофильными суспензиями, в процессе сушки перемещается в двух направлениях: диффундирует внутрь капсулы и испаряется в окружающую среду.

В таблице 4.16 представлены данные динамики сушки капсул серии 340910, содержащих суспензию кальция гопантената на основе холина альфосцерата и

изготовленных с использованием желатиновой массы состава: желатина – 41,5 %, воды очищенной – 41,5 %, сорбитола – 12,75 %, глицерина – 4,25 % в абсолютных величинах, в таблице 4.17 – относительное влагосодержание в капсулах этой серии в процессе сушки.

Таблица 4.16.

**Динамика процесса сушки капсул «Глиацефен 650»**

Время сушки, час	Масса капсулы, г	Масса оболочки, г	Масса наполнителя, г
0,00	1,5763±0,0054	0,5355±0,0064	1,0408±0,0016
2	1,5147±0,0082	0,4074±0,0047	1,1073±0,0061
12	1,4710±0,0057	0,4175±0,0058	1,0535±0,0040
24	1,4345±0,0364	0,4196±0,0044	1,0149±0,0353
48	1,4569±0,0049	0,4193±0,0049	1,0376±0,0018
72	1,4467±0,0029	0,4089±0,0035	1,0378±0,0018
144	1,4260±0,0035	0,3997±0,0043	1,0263±0,0029

Каждый результат – среднее из пяти значений.

В соответствии с данными, представленными в таблице 4.16, в момент заполнения капсул наполнителем они имели среднюю массу 1,5763 г, массу оболочки 0,5355 г, массу содержимого 1,0408 г. В процессе активной сушки во вращающемся барабане масса оболочки в течение 2 часов уменьшилась на 128,1 мг, а общая масса капсулы – только на 61,6 мг. Таким образом, масса наполнителя увеличилась на 66,5 мг за счет воды, мигрировавшей из оболочки внутрь капсулы. Изменение влажности капсулы в целом, отдельно оболочки и наполнителя представлено в табл. 4.17 и рис. 4.21.

Таблица 4.17.

**Изменение влажности в процессе сушки капсул «Глиацефен 650»**

Время сушки, час	Влажность, %		
	Капсула	Оболочка	Наполнитель
0	21,79	35,00	15,00
2	18,61	14,56	20,10
12	16,20	16,63	16,02
24	14,06	17,05	12,83
48	15,39	16,99	14,74
72	14,79	14,88	14,75
144	13,55	12,92	13,80

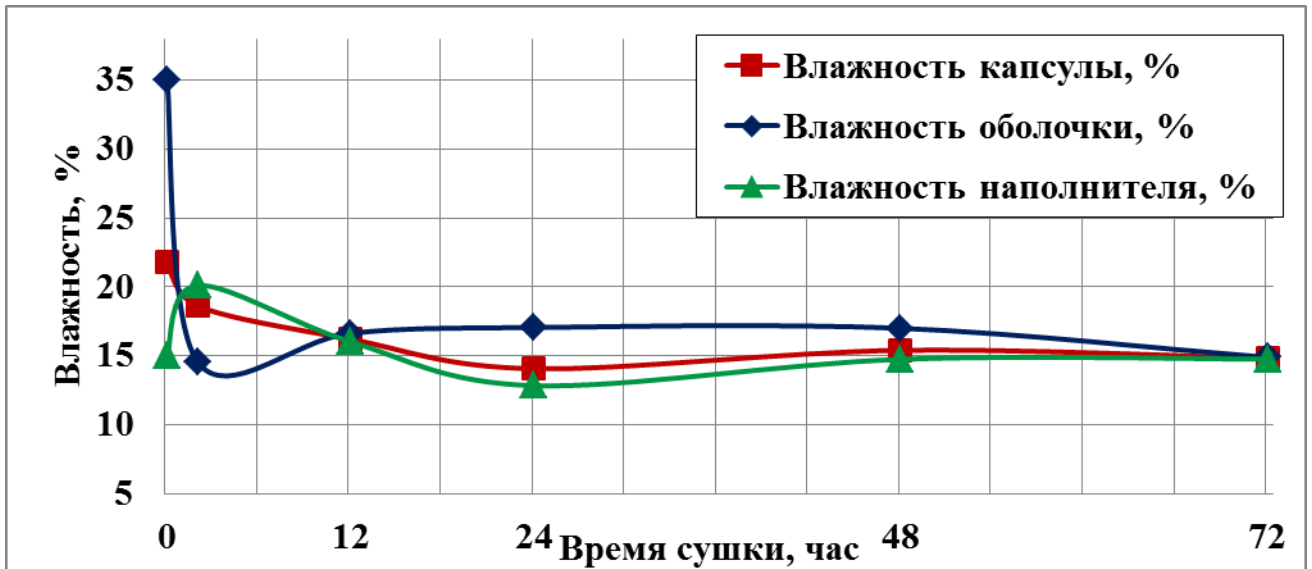


Рис. 4.21. Динамика изменения влажности в процессе сушки капсул «Глиацефен 650»

Содержание воды в процессе активной сушки в наполнителе увеличилось с 15,0 % до 20,10% (табл. 4.17). Таким образом, в условиях интенсивного высушивания капсул с суспензией кальция гопантената в барабане также наблюдалась диффузия воды из оболочки в наполнитель.

При досушивании капсул в помещении с относительной влажностью воздуха 20 – 28 % и температуре 20 – 25 °С дальнейшее уменьшение массы капсул и наполнителя составило по истечении 3 суток 68,0 и 69,5 мг соответственно (табл. 4.16.) за счет диффузии воды в обратном направлении – из содержимого капсулы в оболочку, с последующим испарением. Масса оболочки в течение трех суток при этом увеличилась на 2 мг. Это объясняется более высокой степенью удерживания влаги гидрофильной суспензией по сравнению с растворами. По истечении 6 суток досушивания в тех же условиях масса капсул и наполнителя уменьшилась еще 20,7 и 11,5 мг, оболочки - на 9,2 мг. Влажность капсулы по истечении 6 суток высушивания составила 13,55 %, оболочки капсул – 12,92 % и наполнителя – 13,80 % (табл. 4.17). Таким образом, для высушивания капсул, с гидрофильными суспензиями необходимо увеличить время досушивания капсул до 7 дней (144 часа).

Динамика изменения массы капсул, наполнителя и оболочки для капсул «Глиацефен 325», содержащих 200 мг холина альфосцерата и 125 мг кальция гопантената на одну капсулу, а также изменение влажности в данных капсулах

приведены в таблицах 25 и 26 приложения 2, а также рис. 4.22.

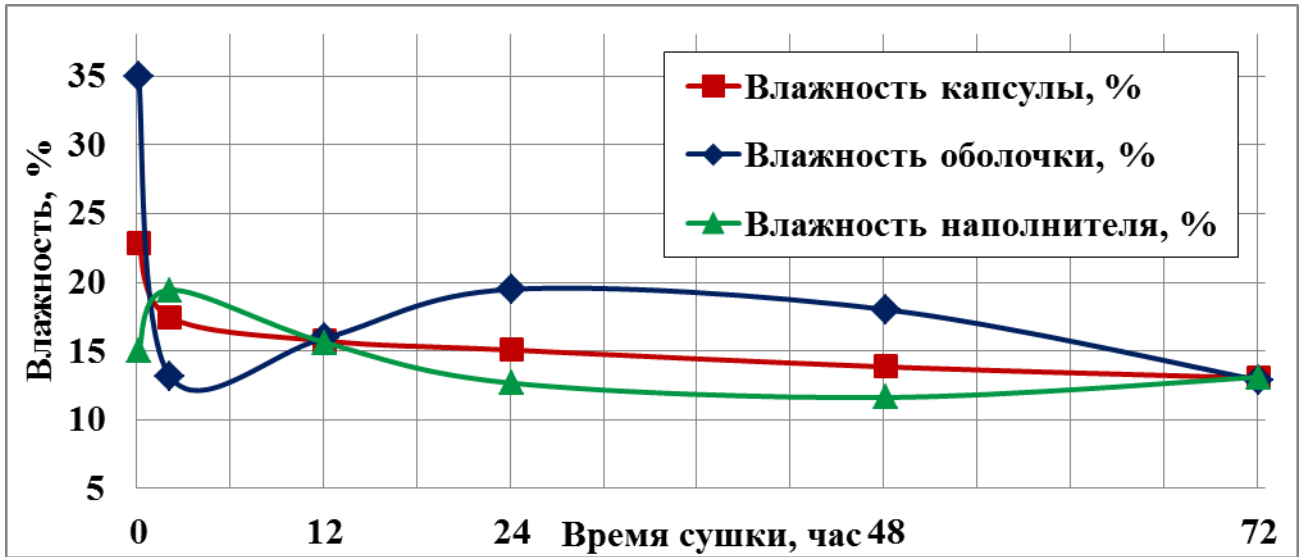


Рис. 4.22. Динамика изменения влажности в процессе сушки капсул «Глиацефен 325»

Исходная влажность капсул «Глиацефен 325» составляет 22,89 %, что выше аналогичной влажности капсул «Глиацефен 650» (21,79 %). Влажность оболочки и наполнителя в момент изготовления обоих видов капсул совпадают. Мигрирование воды из оболочки в наполнитель капсулы во время активной сушки в капсулах «Глиацефен 325» меньше на 0,66 % в сравнении с капсулами «Глиацефен 650». По истечении трех суток высушивания в статическом режиме влажность капсул, оболочки и наполнителя капсул «Глиацефен 650» составила 14,79 %, 14,88 % и 14,75 % соответственно. Влажность капсул, оболочки и наполнителя капсул с меньшей дозировкой суспензии составила 13,03 %, 12,88 % и 13,10 % соответственно, что меньше на 1,65 – 2,0 %. К этим значениям влажности компонентов и капсулы в целом «Глиацефен 650» достигает лишь на 6 сутки досушивания, что является предпосылкой увеличения срока досушивания капсул «Глиацефен 650» до 6-7 суток. Для капсул с меньшим количеством наполнителя требуется меньший срок высушивания.

#### ***Исследование скорости сушки капсул «Глиацефен»***

Данные по скорости сушки (%/час) капсул «Глиацефен 650 и 325» рассчитаны согласно формулам (2) и (3) (глава 2, стр. 45), представлены в таблицах 4.18. и 4.19.

Таблица 4.18.

**Скорость сушки капсул «Глиацефен 650» в активном и пассивном периодах**

Период сушки	Скорость сушки, %/час		
	Капсула	Оболочка	Наполнитель
Активная сушка	1,5741	10,301	-2,534
Пассивная сушка	0,036	0,012	0,044

Таблица 4.19.

**Скорость сушки капсул «Глиацефен 325» в активном и пассивном периодах**

Период сушки	Скорость сушки, %/час		
	Капсула	Оболочка	Наполнитель
Активная сушка	2,715	10,909	-2,219
Пассивная сушка	0,032	0,004	0,046

В соответствии с данными таблиц 4.18 и 4.19, в активном периоде сушки скорость сушки наполнителя капсул «Глиацефен 650» составляла -2,534 %/час, а наполнителя капсул «Глиацефен 325» -2,219 %/час. Знак «-» определяет обратный процесс, в данном случае миграцию влаги из оболочки внутрь наполнителя. В связи с этим, перенос влаги в наполнитель капсул «Глиацефен 650» происходит в большей степени, чем в капсулы с меньшим количеством наполнителя. Скорости сушки оболочек капсул разной дозировки во время сушки во вращающемся барабане отличаются незначительно, в пределах 0,6 %/час. При этом скорость сушки капсулы в целом во время активного периода сушки для препарата «Глиацефен 325» в 1,72 раза выше в сравнении с капсулами «Глиацефен 650».

Во время пассивного периода – сушки в статическом режиме в климатической камере скорости сушки наполнителя капсул обеих дозировок практически идентичны и отличаются на 0,002 %/час. Однако, оболочка капсул «Глиацефен 325» при этом сохнет быстрее на 0,008 %. В целом, скорость сушки капсул в пассивном периоде отличается на 0,004 %/час.

Таким образом, основное отличие скоростей сушки капсул исследуемых дозировок препарата «Глиацефен» приходится на активный период сушки во вращающемся барабане. В связи с этим, для оптимизации процесса сушки капсул «Глиацефен 650» можно рекомендовать удлинение времени активной сушки с 2 до 3 часов.

По результатам работы получены акты внедрения от 07.07.2010 г (УП «Минскинтеркапс», г. Минск, Республика Беларусь); от 11.10.2011 г (ЗАО НПО «Европа-Биофарм», г. Волгоград, Россия) (см. приложение 1).

### *Изучение гигроскопичности капсул «Глиацефен»*

Оценку возможности хранения мягких желатиновых капсул «Глиацефен» без герметичной тары проводилась на основании изучения гигроскопичности изготовленных в промышленно-экспериментальных условиях и высушенных капсул. Гигроскопичность (свойство различных веществ поглощать пары воды) определяли на основании изотерм поглощения влаги капсулами при заданной влажности окружающей среды [65]. Заданную влажность принимали равной 75 %, что соответствует среднегодовой относительной влажности воздуха для Европейской части России [65]. Визуальный осмотр капсул проводили раз в два дня, контрольные точки определения массы капсул – раз в две недели. Изотерма поглощения влаги при заданной влажности воздуха приведена в рис. 4.23.

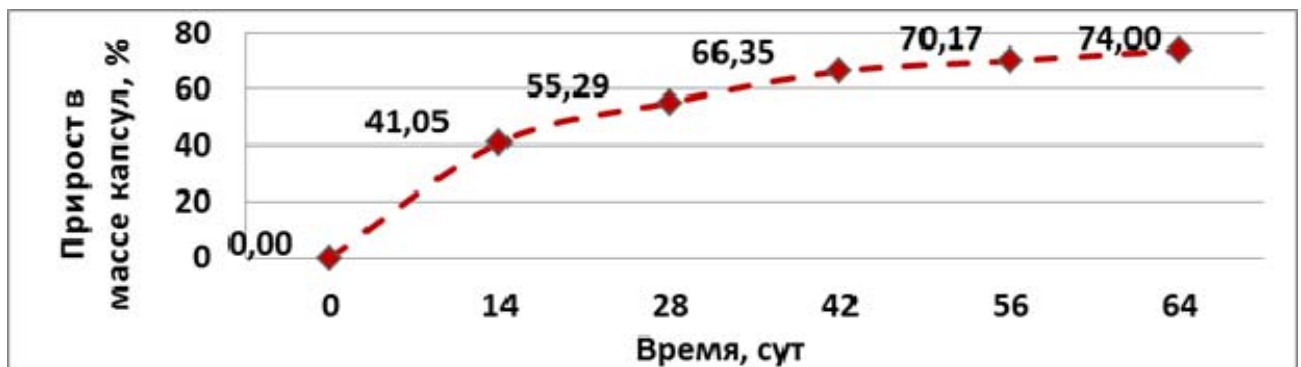


Рис. 4.23. Кинетика сорбции паров воды капсулами «Глиацефен»

В соответствии с данными, представленными в рис. 4.23, максимальный прирост в массе капсул при выдерживании в камере с относительной влажностью 77 % наблюдался в первые 14 суток и составляет 41,05 % к исходной массе. При этом у капсул сохранялась сухость оболочек капсул и продолговатая форма, однако оболочка стала мягкой и появились места с деформациями в виде вогнутых участков. Далее, процесс влагопоглощения несколько замедлился, что видно на рисунке 4.23. Через 28 дней экспозиции капсулы стали неправильной продолговатой формы, с обширными вогнутыми участками мягкие, слегка увлажненные. Появились незначительные признаки росы на концах капсул. Данные признаки также сохранились и усугубились



через 42 и 56 дней. На 58 сутки экспозиции (выдерживания) при температуре 22,0 °С и относительной влажности 75 % исследование завершилось в связи с разрушением капсулы и вытеканием содержимого.

Результаты исследования свидетельствуют о необходимости хранения МЖК «Глиацефен» в герметически закрытой однодозовой упаковке.

#### **4.2.2. Исследования по подбору оптимального состава пластификаторов оболочки мягких желатиновых капсул с лечебными грязями**

В патенте Николаенко Н.С. в соавт. [87] обосновано повышенное содержание глицерина в оболочке МЖК для ректального применения. В связи с этим, а также на основе результатов исследований по оптимальному содержанию пластификаторов в оболочке капсул с гидрофильными наполнителями (гл. 3), капсулы с наполнителем в виде композиции с лечебной грязью изготавливались с использованием желатиновой массы состава: желатина – 41,5 %, воды очищенной – 41,5 %, сорбитола – 8,5 %, глицерина – 8,5 % торпедовидной формы. Вместимость пресс-форм составляла 3,0 г на капсулу. Капсулы сушили в течение 2-х часов в вращающемся барабане, далее досушивали при комнатной температуре и относительной влажности воздуха 20-28%.

Серия капсул (351010) с композицией из лечебной грязи и комбинацией пластификаторов желатиновой массы глицерин : сорбитол 50/50 при высушивании сохранила форму без признаков деформации и нарушения геометрии капсулы, также не наблюдалось признаков повышенной проницаемости капсул. Капсулы сохраняли форму в течение всего срока наблюдения. Результаты работы подкреплены актом апробации от 06.12 2010 г ООО «Межрегиональный медицинский центр» г. Ессентуки Ставропольского края, РФ (приложение 1).

Таким образом, разработан оптимальный состав желатиновой массы для капсулирования гидрофильной суспензии кальция гопантената в растворе холина альфосцерата, который содержит желатин и воду очищенную по 41,5 %, глицерин и сорбитол в соотношениях 4,25 % : 12,75 %.

При исследовании процесса сушки капсул МЖК с гидрофильными

суспензиями установлено присутствие диффузии воды из оболочки внутрь капсулы с последующей обратной миграцией, а также испарение в окружающую среду, что подтверждает высказанное ранее предположение. Данное явление существенно удлиняет время высушивания капсул. Капсулы «Глиацефен 650» достигают равновесной влажности на 6сутки сушки в статическом режиме, «Глиацефен 325» - на 3 – 4 сутки.

Установлено, что основное отличие скоростей сушки капсул исследуемых дозировок препарата «Глиацефен» приходится на активный период сушки во вращающемся барабане. Для оптимизации процесса сушки капсул «Глиацефен 650» рекомендовано удлинение времени активной сушки с 2 до 3 часов.

Разработан состав и технология производства мягких желатиновых капсул с пелоидами. Определен оптимальный состав пластификаторов оболочки капсул, изучена их стабильность при хранении.

#### **4.3. Технологическая схема производства МЖК «Глиацефен»**

Технологическая схема производства МЖК «Глиацефен» представлена на рис. 4.24. В соответствии с данной технологической схемой на базе цеха капсулированных препаратов УП «Минскинтеркапс» (Республика Беларусь) проведена апробация технологии производства МЖК «Глиацефен 650», содержащих холина альфосцерата 400 мг и кальция гопантената 250 мг, а также капсул «Глиацефен 325», с 200 мг холина альфосцерата и 125 мг кальция гопантената. В экспериментально-производственных условиях получены по три серии капсул обеих дозировок с оптимальным составом наполнителя и желатиновой массы, объем каждой серии 2000 шт. Результаты работы отражены в акте внедрения в производство ЗАО «Березовский фармацевтический завод» (г. Березовский, Свердловской обл., Россия) от 19.12.2012 г), проекте ФСП «Глиацефен 650 и 325», Промышленном регламенте на производство мягких желатиновых капсул «Глиацефен (холина альфосцерата 400 мг, кальция гопантената 250 мг; холина альфосцерата 200 мг, кальция гопантената 125 мг) ПР 59271071-22-12 от 19.12.2012 г (приложение1).

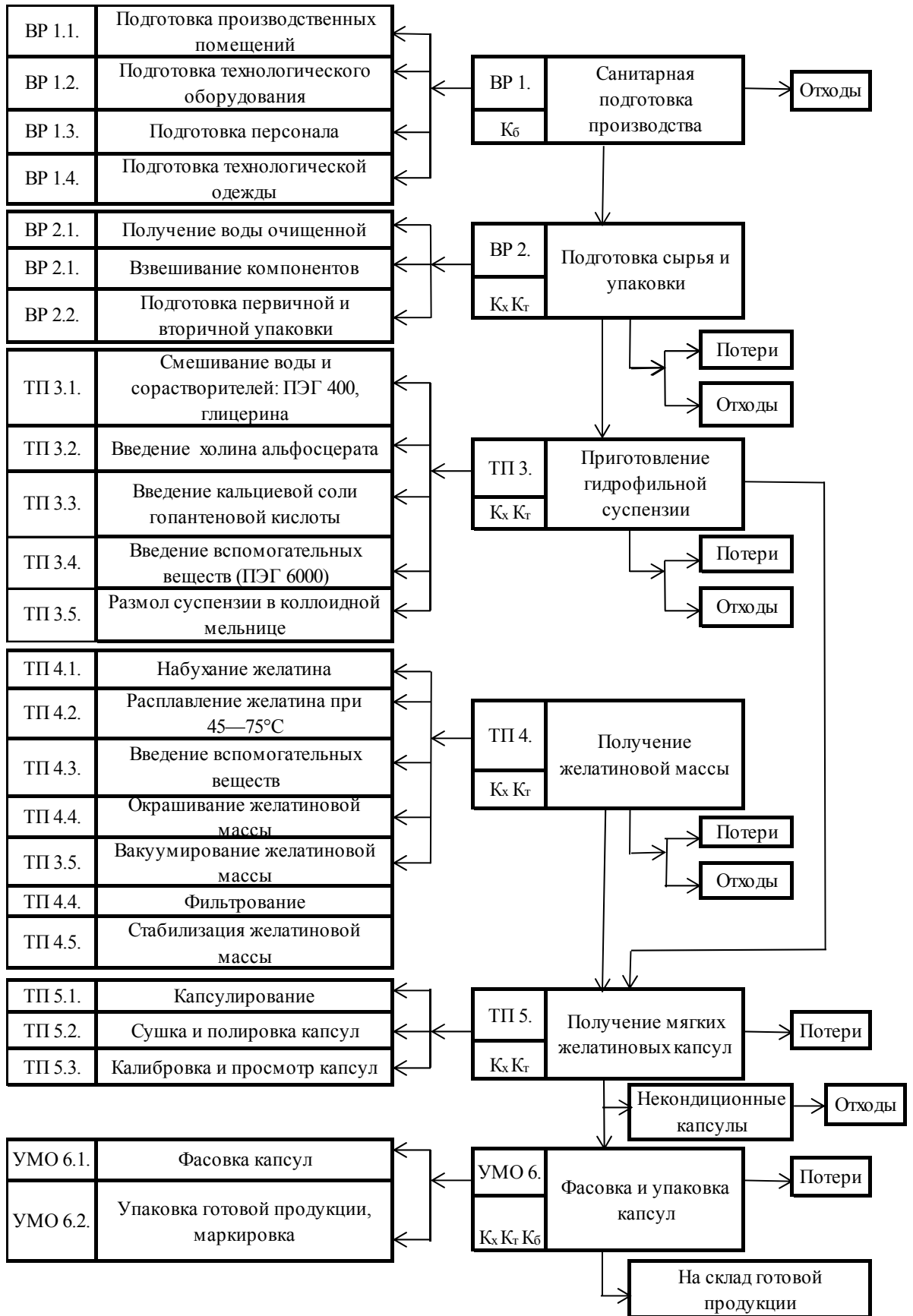


Рис. 4.24. Технологическая схема производства мягких желатиновых капсул «Глицефен 650» и «Глицефен 325»

#### 4.4. Контроль качества и исследование стабильности мягких желатиновых капсул с гидрофильной суспензией «Глиацефен»

##### Стандартизация капсул

Полученная лекарственная форма контролировалась по показателям, представленным в таблице 4.20.

Таблица 4.20.

#### Показатели качества капсул «Глиацефен»

ПОКАЗАТЕЛЬ	МЕТОД	НОРМЫ
Описание	Визуальный	Мягкие желатиновые капсулы овальной формы желтого или белого цвета. Содержимое капсул – суспензия белого цвета.
Подлинность	<u>Холина альфосцерат</u> ВЭЖХ  ТСХ  <u>Кальция гопантенат</u> Качественная реакция с железом (III) хлоридом ТСХ  Качественная реакция на кальций-ион	Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания основного пика на хроматограмме стандартного раствора. Основное пятно на хроматограмме испытуемого раствора по значению Rf должно соответствовать основному пятну на хроматограмме стандартного раствора.  Должно появиться интенсивное желтое окрашивание.  Основное пятно на хроматограмме испытуемого раствора по значению Rf должно соответствовать основному пятну на хроматограмме стандартного раствора. Должен образоваться белый осадок.
Средняя масса содержимого капсул	ГФ XI, вып 2, стр. 143	525 мг 1050 мг
Отклонение от средней массы	ГФ XI, вып 2, стр. 143	$\pm 10 \%$
Растворение	ОФС 42-0003-04 Методика ФСП	Капсулы должны подвергнуться деформации в течение 15 мин.
Посторонние примеси	<u>Аминалон</u> ТСХ <u>Пантолактон</u> Спектрофотометрический	Не более 1,3 %.  Не более 0,8 %.
Количественное определение	<u>Холина альфосцерат</u> ВЭЖХ <u>Кальция гопантенат</u> Титриметрический	От 180 до 220 мг и от 360 до 440 мг, считая на среднюю массу содержимого одной капсулы. От 118,8 до 131,3 мг и от 237,5 до 262,5 мг, считая на среднюю массу содержимого одной капсулы.

Следует отметить, что показатели качества подбирались исходя из требований к качеству «Таблеток Кальция гопантената 0,25 и 0,5 г» (ВФС 42-3324-99) и «Глиателин капсулы 400 мг» (НД 42-2117-00). Методы определения подлинности, количественное определение и определение примесей аналогично определению этих показателей в НД на субстанции и разработано на их основе. Анализы проводились сотрудниками ЗАО «Березовский фармацевтический завод» при непосредственном участии автора. Установлено полное соответствие показателей качества мягких желатиновых капсул «Глиацефен» требованиям спецификации проекта ФСП Капсулы «Глиацефен 650 и 325».

*Растворение.* Оценка капсул велась на основе методики, описанной в Ф.США для мягких желатиновых капсул циклоспорина [119]. Описание испытания приведено в гл. 2. Наличие в растворе компонентов мягкой желатиновой капсулы препятствует количественной оценке перешедшего в раствор холина альфосцерата и кальция гопантената. Однако, оба вещества легко растворимы в воде и в случае разрушения оболочки капсулы быстро растворяются.

Количественное содержание холина альфосцерата установлено на уровне от 180 до 220 мг и от 360 до 440 мг, считая на среднюю массу содержимого одной капсулы. Содержание кальция гопантената в лекарственной форме находится в пределах от 118,8 до 131,3 мг и от 237,5 до 262,5 мг, считая на среднюю массу содержимого одной капсулы. Регламентированное содержание посторонних примесей: аминалона – не более 1,3 %, пантолактона – не более 0,8 %. Уровни содержания действующих веществ и примесей обоснованы аналогичными количественными показателями в других лекарственных формах, содержащих холина альфосцерат и кальция гопантенат: капсулы «Глиателин», сироп «Пантогам».

#### ***Исследование стабильности капсул «Глиацефен» при хранении***

Изучение стабильности капсул «Глиацефен» проводилось методом «естественного хранения» на основе серий капсул, полученных в экспериментально-производственных условиях методом формования

(штамповки) с наполнителем состава: холина альфосцерата – 36,0 %, кальция гопантената – 22,5 %, полиэтиленгликоля 400 – 23,0 %, полиэтиленгликоля 6000 – 0,5 %, глицерина – 4,5 % и воды 13,5 % (серии капсул 011010-ОПС, 021010-ОПС и 031010-ОПС) [18,39]. Отобранные образцы капсул в контурной ячейковой упаковке по ОСТ 64-074-91 [6] из пленки поливинилхлоридной марки ЭП – 73 по ГОСТ 25250-88 [3] и фольги алюминиевой печатной лакированной по ГОСТ 745-2003 [5] были заложены на экспериментальное хранение 08.10.2010 г, в 9 часов. Температура опыта ( $25 \pm 2$ ) °С, относительная влажность:  $60 \pm 5$  %. Подлинность и количественное определение холина альфосцерата проводили методом ВЭЖХ, кальция гопантената – трилонометрическим методом титрования.

Лекарственные препараты «Глиацефен 325» (серии 011010-ОПС, 021010-ОПС и 031010-ОПС) и «Глиацефен 650» (серии 011010-ОПС, 021010-ОПС и 031010-ОПС) сняты с экспериментального хранения 09.04.2013 г в 13 часов по причине истечения срока годности, равного 2 годам хранения в естественных условиях. Результаты экспериментального хранения серий представлены в таблице 4.21. и 4.22.

Экспериментально установлено, что в течение всего срока хранения капсулы сохраняют форму; средняя масса содержимого и время растворения капсул меняется незначительно и остается в пределах нормы отклонений.

Исследования показали, что содержание действующих веществ в начале процесса хранения и в его конце принципиальных различий не имеют, соответственно, изучение динамики процесса деструкции не требуется и можно утверждать, что препарат стабилен в течение срока хранения. Данные результаты подтверждают правильно выбранную технологию производства препарата «Глиацефен».

Установленный срок годности при 25 °С составляет 910 суток, что соответствует 2 годам хранения. С целью уменьшения климатических влияний при хранении рекомендуется использовать упаковочные материалы с высокими влагозащитными свойствами.

## Результаты исследования стабильности препарата «Гаммалин 650 капсулы» в контурной ячейковой упаковке

№ серии	Срок эксперимента хранения, сут	Эквивалентный срок хранения при 25 <sup>o</sup> C, год	Описание	Подлинность	Средняя масса содержимого капсул	Растворение, мин	Посторонние примеси	Микробиологическая чистота	Количественное определение
			Мягкие желатиновые капсулы овальной формы красно-коричневого цвета. Содержимое капсул – суспензия белого цвета.	<p><b>Холина альфосцерат.</b>  Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания основного пика на хроматограмме стандартного раствора.  Основное пятно на хроматограмме испытуемого раствора по значению Rf должно соответствовать основному пятну на хроматограмме стандартного раствора.  Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания основного пика на хроматограмме стандартного раствора.</p> <p><b>Кальция гопантенат.</b>  Основное пятно на хроматограмме испытуемого раствора по значению Rf должно соответствовать основному пятну на хроматограмме стандартного раствора.  Должно появиться интенсивное желтое окрашивание.  Основное пятно на хроматограмме испытуемого раствора по значению Rf должно соответствовать основному пятну на хроматограмме стандартного раствора.  Должен образоваться белый осадок.</p>	1050 мг ± 10 %	Не более 15 мин.	1. Аминалон Не более 1,3 %. 2. Пантолактон Не более 0,8 %.	Категория 3 А	1. Холина альфосцерат мг/капс. От 360 до 440 мг считая на среднюю массу содержимого одной капсулы. 2. Кальция гопантенат мг/капс. От 237,5 до 262,5 мг, считая на среднюю массу содержимого одной капсулы.
011010	0	0	Соответствует	Соответствует	1063	7	1 <1,3; 2.0,41	Соотв.	1. 411,1; 2. 254,0
-ОПС	365	1	Соответствует	Соответствует	1065	6	1 <1,3; 2.0,45	Соотв.	1. 407,3; 2. 253,1
	731	2	Соответствует	Соответствует	1059	8	1 <1,3; 2.0,47	Соотв.	1. 405,7; 2. 253,3
	910	2,5	Соответствует	Соответствует	1059	9	1 <1,3; 2.0,47	Соотв.	1.405,7; 2. 253,1
021010	0	0	Соответствует	Соответствует	1053	7	1 <1,3; 2.0,32	Соотв.	1. 415,3; 2. 255,1
-ОПС	365	1	Соответствует	Соответствует	1051	7	1 <1,3; 2.0,41	Соотв.	1. 408,3; 2. 253,5
	731	2	Соответствует	Соответствует	1047	10	1 <1,3; 2.0,45	Соотв.	1. 407,7; 2. 253,1
	910	2,5	Соответствует	Соответствует	1049	11	1 <1,3; 2.0,46	Соотв.	1. 407,5; 2. 253,0
031010	0	0	Соответствует	Соответствует	1061	8	1 <1,3; 2.0,27	Соотв.	1. 405,1; 2. 251,5
-ОПС	365	1	Соответствует	Соответствует	1062	8	1 <1,3; 2.0,31	Соотв.	1. 403,5; 2. 252,1
	731	2	Соответствует	Соответствует	1057	10	1 <1,3; 2.0,37	Соотв.	1. 400,7; 2. 250,5
	910	2,5	Соответствует	Соответствует	1057	11	1 <1,3; 2.0,37	Соотв.	1. 400,5; 2. 250,5

Таблица 4.22.

## Результаты исследования стабильности препарата «Гаммалин 325 капсулы» в контурной ячейковой упаковке

№ серии	Срок эксперимента хранения, сут	Эквивалентный срок хранения при 25°C, год	Описание	Подлинность	Средняя масса содержимого капсул	Растворение, мин	Посторонние примеси	Микробиологическая чистота	Количественное определение
			Мягкие желатиновые капсулы овальной формы красно-коричневого цвета. Содержимое капсул – суспензия белого цвета.	<p><b>Холина альфосцерат.</b>            Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания основного пика на хроматограмме стандартного раствора.            Основное пятно на хроматограмме испытуемого раствора по значению Rf должно соответствовать основному пятну на хроматограмме стандартного раствора.            Время удерживания основного пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать времени удерживания основного пика на хроматограмме стандартного раствора.</p> <p><b>Кальция гопантенат.</b>            Основное пятно на хроматограмме испытуемого раствора по значению Rf должно соответствовать основному пятну на хроматограмме стандартного раствора.            Должно появиться интенсивное желтое окрашивание.            Основное пятно на хроматограмме испытуемого раствора по значению Rf должно соответствовать основному пятну на хроматограмме стандартного раствора.            Должен образоваться белый осадок.</p>	525 мг ± 10 %	Не более 15 мин.	1. Аминалон Не более 1,3 %. 2. Пантолактон Не более 0,8 %.	Категория 3 А	1. Холина альфосцерат мг/капс. От 180 до 220 мг считая на среднюю массу содержимого одной капсулы. 2. Кальция гопантенат мг/капс. От 118,8 до 131,3 мг, считая на среднюю массу содержимого одной капсулы.
011010 -ОПС	0	0	Соответствует	Соответствует	540	7	1 <1,3; 2.0,31	Соотв.	1. 203,1; 2. 125,3
	365	1	Соответствует	Соответствует	539	6	1 <1,3; 2.0,42	Соотв.	1. 202,7; 2. 125,1
	731	2	Соответствует	Соответствует	535	7	1 <1,3; 2.0,45	Соотв.	1. 203,0; 2. 124,7
	910	2,5	Соответствует	Соответствует	535	8	1 <1,3; 2.0,45	Соотв.	1. 203,0; 2. 124,8
021010 -ОПС	0	0	Соответствует	Соответствует	541	7	1 <1,3; 2.0,35	Соотв.	1. 203,1; 2. 125,3
	365	1	Соответствует	Соответствует	537	7	1 <1,3; 2.0,40	Соотв.	1. 202,5; 2. 124,7
	731	2	Соответствует	Соответствует	535	10	1 <1,3; 2.0,43	Соотв.	1. 199,1; 2. 124,5
	910	2,5	Соответствует	Соответствует	535	10	1 <1,3; 2.0,43	Соотв.	1. 199,1; 2. 124,5
031010 -ОПС	0	0	Соответствует	Соответствует	537	8	1 <1,3; 2.0,25	Соотв.	1. 200,5; 2. 124,3
	365	1	Соответствует	Соответствует	535	10	1 <1,3; 2.0,33	Соотв.	1. 195,7; 2. 124,1
	731	2	Соответствует	Соответствует	533	10	1 <1,3; 2.0,40	Соотв.	1. 194,0; 2. 123,7
	910	2,5	Соответствует	Соответствует	534	11	1 <1,3; 2.0,40	Соотв.	1. 194,0; 2. 123,6



**Выводы по главе 4.**

1. Разработан состав и технология изготовления гидрофильной суспензии, содержащей кальция гопантенат в растворе холина альфосцерата для последующего капсулирования. Определен гранулометрический состав суспензии. Установлено, что наиболее вероятный размер частиц кальция гопантената в гидрофильной суспензии после измельчения на коллоидной мельнице находится в диапазоне 7,19 – 10,78 мкм. В ходе проведенных реологических исследований подобрано содержание вспомогательных веществ, обеспечивающее оптимальную вязкость и текучесть в диапазоне температур от 25 до 45 °С. Оптимальное соотношение компонентов состава суспензии кальция гопантената в растворе холина альфосцерата для капсулирования составляет: холина альфосцерата – 36,0 %, кальция гопантената – 22,5 %, ПЭГ 400 – 23,5 %, ПЭГ 6000 – 0,5 %, глицерина – 4,5 %, воды очищенной – 13,5 % (до 100,0 %).

2. Разработан оптимальный состав желатиновой массы для капсулирования гидрофильной суспензии кальция гопантената в растворе холина альфосцерата, содержащий желатина 41,5 %, воды очищенной 41,5 %, глицерина 4,25 %, сорбитола 12,75%.

3. При исследовании процесса сушки МЖК с гидрофильными суспензиями обнаружено явление диффузии воды из оболочки внутрь капсулы с последующей обратной миграцией, а также испарение в окружающую среду, существенно удлиняющее время высушивания капсул. Установлено, что капсулы «Глиацефен 650» достигают равновесной влажности наб сутки сушки в статическом режиме, «Глиацефен 325» - на 3 – 4 сутки.

4. Установлено, что основное отличие скоростей сушки капсул исследуемых дозировок препарата «Глиацефен» приходится на активный период сушки во вращающемся барабане. Для оптимизации процесса сушки капсул «Глиацефен 650» рекомендовано удлинение времени активной сушки.

5. Разработан состав и технология производства мягких

желатиновых капсул с пелоидами (лечебными глинами). Установлено, что содержание дисперсной фазы может достигать 35,0 % в связи с высокой удельной плотностью пелоидов, остаточная влажность наполнителя капсул не должна превышать 25,0 %. Определен оптимальный состав пластификаторов оболочки капсул, изучена стабильность при хранении.

6. Предложена технология производства мягких желатиновых капсул с гидрофильной суспензией кальция гопантената в растворе холина альфосцерата. На основе предложенной технологии капсулирования разработан лекарственный препарат ноотропного действия, содержащий 400 мг холина альфосцерата и 250 мг кальция гопантената на одну капсулу – «Глиацефен 650», а также 200 мг холина альфосцерата и 125 мг кальция гопантената на одну капсулу – «Глиацефен 325».

7. Проведена стандартизация капсул «Глиацефен 650 и 325».

8. Исследована стабильность капсул «Глиацефен» в экстремальных условиях хранения при относительной влажности окружающей среды 75 %. Установлена высокая степень гигроскопичности капсул, рекомендовано хранение в герметически закрытой однодозовой упаковке.

9. Методом «Естественного хранения» установлен срок годности капсул «Глиацефен» при хранении в контурной ячейковой упаковке, равный двум годам. Экспериментально установлено, что в течение всего срока хранения капсулы сохраняют форму; средняя масса содержимого и время растворения капсул меняется незначительно и остается в пределах нормы отклонений. Выявлено отсутствие принципиальных различий в содержании действующих веществ в начале и конце процесса хранения, что подтверждает стабильность препарата в течение срока хранения и правильно выбранную технологию его производства.

## **ГЛАВА 5. ОПРЕДЕЛЕНИЕ МАТЕРИАЛЬНЫХ ЗАТРАТ НА ПРОИЗВОДСТВО ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА «ГЛИАЦЕФЕН 650» И «ГЛИАЦЕФЕН 325»**

### **5.1. Экономическая характеристика предприятия, специализирующегося на выпуске лекарственных препаратов в желатиновых капсулах**

Моделирование структуры производства ЛП проводили на примере теоретического предприятия А, которое относится к субъектам малого предпринимательства и специализируется на производстве и дальнейшей продаже твердых лекарственных форм, в т.ч. лекарственных средств в мягких желатиновых капсулах. Производство продукции ведется с использованием толлинговых схем. Термин «толлинг» происходит от английского слова «tolling» и дословно означает оплату за услуги по переработке давальческого сырья тем же самым сырьем [61].

Суть давальческой переработки сводится к тому, что владелец сырья – давальец имеет цель произвести продукцию из своего сырья. Для этого он заключает договор с другой организацией-переработчиком, имеющей подходящую производственную базу. Согласно такому договору переработчик производит из предоставленного сырья продукцию и передает ее давальцу, который обязуется оплатить услуги по переработке. При этом право собственности на давальческое сырье к переработчику не переходит [61].

Особенностями формирования затрат производственного процесса на предприятии является: 1) все производственные работы ведутся с привлечением подрядных организаций (ЗАО «Березовский фармацевтический завод», ЗАО «РеалКапс» и других); предприятие А является собственником сырья (давальцем); 2) при производстве продукции используются активные вещества, желатин, пластификаторы и вспомогательные вещества, поэтому производство относится к материалоемкому; 3) ввиду отсутствия собственного транспорта на предприятии для грузовых перевозок используется наемный.

В основу модели материальных потоков на предприятии заложено производство желатиновых капсул по следующей схеме (рис. 5.1):

1. Давалец закупает различную номенклатуру материалов у поставщиков для производства капсул на стороне.
2. Давалец передает материал переработчику, который производит продукцию.
3. Переработчик передает готовую продукцию давальцу.
4. От давальца готовая продукция поступает к покупателям (оптовым организациям, далее в аптечную сеть и потребителям).

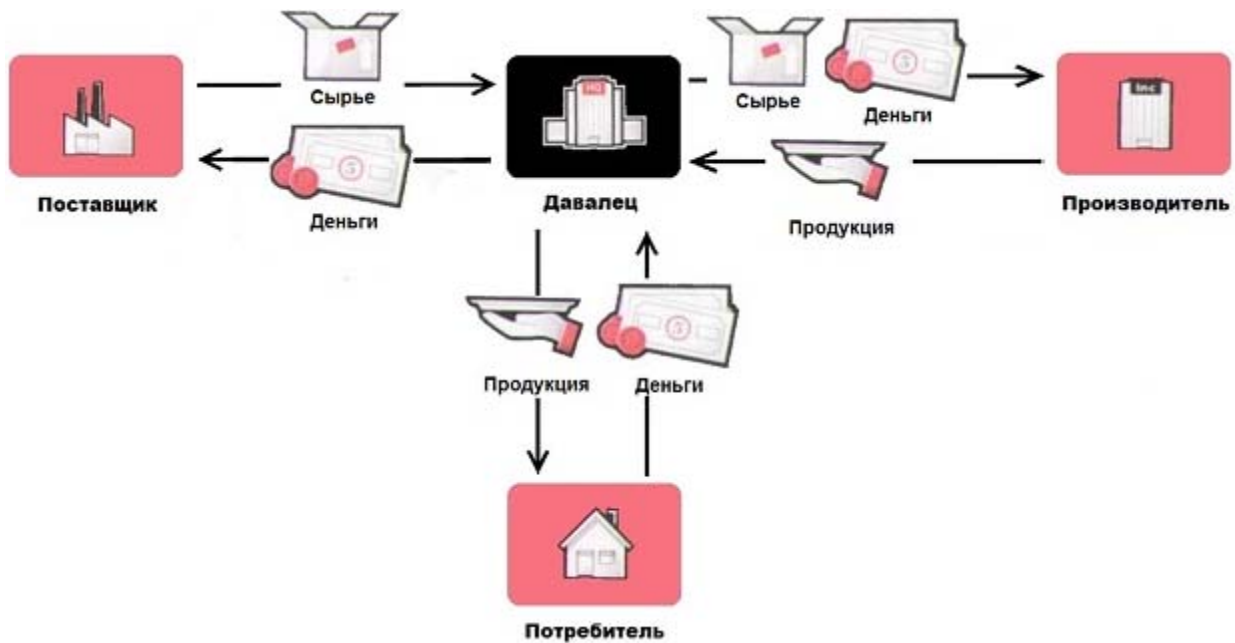


Рис. 5.1. Модель движения материальных потоков при выпуске препаратов в мягких желатиновых капсулах по толлинговой схеме

### Функции сотрудников предприятия А

На начальном этапе производства директор заключает договоры на поставку материалов и на сбыт готовой продукции.

На предприятии-производителе имеется технолог, так как производство продукции осуществляется строго по производственному регламенту. Он же рассчитывает необходимые количества материалов и вспомогательных веществ.

После стадии расчета утверждаются нормы расхода закупаемых материалов и конечные схемы производства. Директор по маркетингу составляет распоряжение о нормах расхода, в котором четко расписываются количество материалов,

необходимых для производства готовой продукции. Распоряжение утверждается генеральным директором предприятия.

Заготовкой и приобретением необходимых материальных ресурсов на изучаемом предприятии руководит директор по маркетингу. Под его руководством ведутся все маркетинговые исследования рынка материалов, определяется круг поставщиков материалов.

Поступление материалов в организацию и их дальнейшую передачу в переработку контролирует экспедитор, который следит за выполнением поставщиками договорных обязательств, предъявляет им претензии по качеству и недостаткам материалов, разыскивает грузы, если они своевременно не прибыли на предприятие. Материалы, купленные у поставщиков, доставляются переработчикам. После переработки давальцу возвращается готовая продукция, которая в дальнейшем продается контрагентам (заказчикам).

У предприятия нет складских помещений. Таким образом, основная часть материалов производственного назначения, поступивших на предприятие, передается транзитом переработчику. В конце производственного цикла отгрузка готовой продукции осуществляется непосредственно со склада переработчика. Аренда складских помещений происходит по льготной цене на территории переработчика, т.к. заключен основной договор на изготовление капсул.

## **5.2. Расчет цены нового комплексного препарата**

Расчет цены на «Глиацефен» проводили с учетом применения на предприятии А метода полных издержек, или метод Издержки плюс (Full Cost Pricing, Target Pricing, Cost Plus Pricing): к полной сумме затрат (постоянных и переменных) добавляли определенную сумму, соответствующую норме прибыли [14,33]. За основу брали полную производственную себестоимость, согласно которой, надбавка при формировании цены на выпускаемый продукт (мягкие желатиновые капсулы) должна покрыть затраты по реализации и обеспечить прибыль. Косвенные налоги, такие как НДС 10%, учитывались в цене после расчета общей суммы затрат и принятой нормы прибыли 10 %.

Полная производственная себестоимость включала в себя переменные и

постоянные издержки. К переменным издержкам относили затраты на выполнение работ по капсулированию, затраты на хранение, материалы и сырье, контроль качества продукции на производстве (табл. 5.1.-5.6). К постоянным издержкам относили затраты на административно-управленческий персонал, аренду помещений, содержание и амортизацию компьютерной техники, а также затраты на связь и канцелярские принадлежности, которые определены в размере 20% от суммы прямых затрат.

Таблица 5.1.

**Материальные затраты на сырье для производства наполнителя капсул «Глиацефен 650»**

Ингредиенты (название)	Цена за 1 кг сырья, руб.	Количество сырья на производство 1 капсулы, мг	Цена 1 капсулы, руб.	Стоимость 1 упаковки капсул № 60, руб.
Холина альфосцерат	20496	0,472	9,674112	580,44672
Гопантенная кислота	5000	0,255	1,275	76,5
ПЭГ 400	85	0,225	0,019125	1,1475
Вода	10	0,052	0,00052	0,0312
Глицерин	90	0,05	0,0045	0,27
ПЭГ 6000	72	0,0039	0,0002808	0,016848
<b>Итого руб:</b>	-	-	<b>10,97</b>	<b>658,41</b>

Таблица 5.2.

**Материальные затраты на сырье для производства наполнителя капсул «Глиацефен325»**

Ингредиенты	Цена за 1 кг сырья, руб.	Количество сырья на производство 1 капсулы, мг	Цена 1 капсулы, руб.	Стоимость 1 упаковки капсул № 60, руб.
Холина альфосцерат	20496	0,236	4,837056	290,22336
Гопантенная кислота	5000	0,1275	0,6375	38,25
ПЭГ 400	85	0,1125	0,0095625	0,57375
Вода	10	0,026	0,00026	0,0156
Глицерин	90	0,025	0,00225	0,135
ПЭГ 6000	72	0,00195	0,0001404	0,008424
<b>Итого руб:</b>	-	-	<b>5,49</b>	<b>329,21</b>

Таблица 5.3.

**Материальные затраты на сырье для производства  
оболочки капсул «Глиацефен650»**

Ингредиенты	Цена за 1 кг сырья, руб.	Количество сырья на производство 1 капсулы, мг	Цена 1 капсулы, руб	Стоимость 1 упаковки капсул № 60, руб
Глицерин	90	0,0267	0,002403	0,14418
Вода	10	0,1308	0,001308	0,07848
Желатин	250	0,1696	0,0424	2,544
Сорбитан	70	0,0721	0,005047	0,30282
Оксид Fe (III)	115	0,0006	0,000069	0,00414
Диоксид титана	170	0,0002	0,000034	0,00204
<b>Итого руб:</b>	-	-	<b>0,05</b>	<b>3,00</b>

Таблица 5.4.

**Материальные затраты на сырье для производства  
оболочки капсул «Глиацефен 325»**

Ингредиенты	Цена за 1 кг сырья, руб.	Количество сырья на производство 1 капсулы, мг	Цена 1 капсулы, руб	Стоимость 1 упаковки капсул № 60, руб
Глицерин	90	0,018	0,00162	0,0972
Вода	10	0,088	0,00088	0,0528
Желатин	250	0,114	0,0285	1,71
Сорбитан	70	0,049	0,00343	0,2058
Оксид Fe (III)	115	0,00041	0,00004715	0,002829
Диоксид титана	170	0,00015	0,0000255	0,00153
<b>Итого руб:</b>	-	-	<b>0,03</b>	<b>2,07</b>

Таблица 5.5

**Материальные затраты на материалы для упаковки продукции**

Материалы упаковки	Цена материалов на 1 капсулу, руб	Стоимость материалов на производство 1 упаковки капсул № 60, руб
Фольга	0,002	0,12
Коробка	0,04	2,4
Инструкция по применению	0,0083334	0,5
<b>Итого руб:</b>	<b>0,05</b>	<b>3,02</b>

**Переменные издержки на производство 1 единицы продукции**

Расходы на производство	Стоимость производства капсул, руб		
	Партия капсул (100 000 шт.)	1 капсула	1 упаковка капсул № 60
Выполнение работ подрядной организацией по изготовлению капсул с учетом взносов в государственные социальные фонды	30 000,00	0,3	18,00
Общие производственные расходы (хранение, транспорт)	5 000,00	0,05	3,00
Расходы на контроль качества и лабораторные исследования	50 000,00	0,5	30,00
<b>Итого:</b>	<b>85 000,00</b>	<b>0,85</b>	<b>51,00</b>

Примечание. Стоимость услуг по капсулированию приведена по данным, предоставленным ЗАО «РеалКапс» по запросу.

Формирование цены методом полных издержек приведено в табл.5.7, 5.8.

Косвенные налоги, такие как НДС 10%, учитывались в цене после расчета общей суммы затрат и принятой нормы прибыли 10 %.

**Формирование цены на лекарственный препарат «Глиацефен 650»**

Структура расходов на производство	Стоимость производства капсул, руб		
	Партия капсул (100 000 шт.)	1 капсула	1 уп. капсул № 60
Переменные расходы на производство единицы продукции	85 000,00	0,85	51,00
Издержки на материалы и сырье	1 107 000,00	11,07	664,20
<b>Итого переменных издержек:</b>	<b>1 192 000,00</b>	<b>11,92</b>	<b>715,20</b>
Постоянные расходы на производство единицы продукции	238 400,00	2,38	143,04
Полная производственная себестоимость	1 430 000,00	14,30	858,24
Прибыль 10%	143 000,00	1,43	85,82
<b>Цена без НДС</b>	<b>1 573 000,00</b>	<b>15,73</b>	<b>944,06</b>
Сумма НДС	157 300,00	1,57	94,41
<b>Цена с НДС (10 %)</b>	<b>1 730 300,00</b>	<b>17,30</b>	<b>1 038,47</b>



**Формирование цены на лекарственный препарат «Глиацефен 325»**

Структура расходов на производство	Стоимость производства капсул, руб		
	Партия капсул (100 000 шт.)	1 капсула	1 упаковка капсул № 60
Переменные расходы на производство единицы продукции	85 000,00	0,85	51,00
Издержки на материалы и сырье	556 000,00	5,56	333,60
Итого переменных издержек:	641 000,00	6,41	384,60
Постоянные расходы на производство единицы продукции	238 400,00	2,38	143,04
Полная производственная себестоимость	879 400,00	8,79	527,64
Прибыль 10%	87 940,00	0,88	52,76
<b>Цена без НДС</b>	<b>967 340,00</b>	<b>9,67</b>	<b>580,40</b>
Сумма НДС	96 734,00	0,97	58,04
<b>Цена с НДС (10 %)</b>	<b>1 064 074,00</b>	<b>10,64</b>	<b>638,44</b>

**5.3. Расчет точки безубыточности при производстве препарата «Глиацефен 650 и 325»**

**Точка безубыточности в денежном выражении**  $S_{BE}$  - такой объем продаж предприятия, при котором выручка от продаж полностью покрывает все расходы на производство и реализацию продукции [25].

$$\text{Основная расчетная формула: } S_{BE} = FC / [1 - (VC/S)], \quad (12)$$

где  $S$  – выручка без НДС за расчетный год;

$FC$  – постоянные издержки годовые;

$VC$  – совокупные переменные издержки годовые.

К переменным издержкам отнесены затраты на материалы для производства желатиновых капсул, заработная плата рабочих на производстве, взносы в государственные фонды, услуги по сертификации готовой продукции, общие производственные расходы (хранение). Расшифровки отдельных статей приведены в соответствующих таблицах (табл. 5.1.-5.6).

К постоянным издержкам отнесены затраты по содержанию административно-хозяйственного аппарата, т.к. их величина мало изменяется при росте выпуска продукции.

**Точка безубыточности в штуках  $S_{BE}$**  - такой объем продаж предприятия, при котором выручка от продаж полностью покрывает все расходы на производство и реализацию продукции.

$$\text{Основная расчетная формула: } S_{BE} = FC / [(P - V)], \quad (13)$$

где  $S$  – выручка без НДС за расчетный год;

$FC$  – постоянные издержки годовые;

$P$  – цена за единицу продукции;

$V$  – переменные издержки на единицу продукции.

**Расчет безубыточности для производства капсул «Глиацефен 650» при полной загрузке производства (5 дней в неделю – рабочие смены, профилактика и ремонт оборудования в выходные).**

Рабочих дней в году – 21 раб день \* 12 мес = 252 дня.

В смену (1 рабочий день) выпускается 100 000 капсул.

$P$  (цена 1 капсулы 650 мг) = 15,73 руб.

$$\begin{aligned} S \text{ (выручка без НДС 10\%)} &= Q_{\text{дней}} * Q_{\text{капсул}} * P_{\text{капсулы}} = 252 * 100\,000 * 15,73 = \\ &= 396\,396\,000 \text{ руб} = 396\,396 * 10^3 \text{ руб.} \end{aligned}$$

$VC$  на 1 единицу продукции = 11,92 руб.

$$\begin{aligned} VC \text{ годовые} &= Q_{\text{дней}} * Q_{\text{капсул}} * VC_{\text{на 1 единицу продукции}} = 252 * 100\,000 * 11,92 = \\ &= 300\,384\,000 \text{ руб} = 300\,384 * 10^3 \text{ руб.} \end{aligned}$$

$FC$  на 1 единицу продукции = 2,38 руб.

$$FC \text{ годовые} = Q_{\text{дней}} * Q_{\text{капсул}} * FC_{\text{на 1 единицу продукции}} = 252 * 100\,000 * 2,38 = 59\,976 * 10^3 \text{ руб.}$$

$$\begin{aligned} S_{BE} \text{ в рублях} &= FC / [1 - (VC/S)] = 59\,976 * 10^3 / [1 - (300\,384 * 10^3 / 396\,396 * 10^3)] = \\ &= 249\,900 * 10^3 \text{ руб.} \end{aligned}$$

$$S_{BE} \text{ в штуках} = FC / (P - V) = 59\,976 * 10^3 / (15,73 - 11,92) = 15\,741,7 * 10^3 \text{ штук.}$$

$$\begin{aligned} \text{Средний период окупаемости в месяцах} &= S_{\text{годовая в руб}} / S_{BE \text{ в рублях}} = \\ &= 396\,396 * 10^3 / 249\,900 * 10^3 = 1,58 \text{ мес.} \end{aligned}$$

**Расчет безубыточности для производства капсул «Глиацефен 325» при полной загрузке производства (5 дней в неделю – рабочие смены, профилактика и ремонт оборудования в выходные).**

Рабочих дней в году – 21 раб день \* 12 мес = 252 дня.

В смену (1 рабочий день) выпускается 100 000 капсул.

P (цена 1 капсулы 325 мг) = 9,67 руб.

S (выручка без НДС 10%) =  $Q_{\text{дней}} * Q_{\text{капсул}} * P_{\text{капсулы}} = 252 * 100\,000 * 9,67 =$   
 $= 243\,684\,000 \text{ руб} = 243\,684 * 10^3 \text{ руб.}$

VC на 1 единицу продукции = 6,41 руб.

VC годовые =  $Q_{\text{дней}} * Q_{\text{капсул}} * VC_{\text{на 1 единицу продукции}} =$   
 $= 252 * 100\,000 * 6,41 = 161\,532\,000 \text{ руб} = 161\,532 * 10^3 \text{ руб.}$

FC на 1 единицу продукции = 2,38 руб.

FC годовые =  $Q_{\text{дней}} * Q_{\text{капсул}} * FC_{\text{на 1 единицу продукции}} = 252 * 100\,000 * 2,38 = 59\,976 * 10^3 \text{ руб.}$

SBE в рублях =  $FC / [1 - (VC/S)] = 59\,976 * 10^3 / [1 - (161\,532 * 10^3 / 243\,684 * 10^3)] =$   
 $= 176\,400 * 10^3 \text{ руб.}$

SBE в штуках =  $FC / (P - V) = 59\,976 * 10^3 / (9,67 - 6,41) = 18\,397,5 * 10^3 \text{ штук.}$

Средний период окупаемости в месяцах =  $S_{\text{годовая в руб}} / SBE_{\text{в рублях}} =$   
 $= 243\,684 * 10^3 / 176\,400 * 10^3 = 1,38 \text{ мес.}$

Средние периоды окупаемости производства ЛП при норме прибыли 10% при различной степени загрузки производства представлены в табл.5.9.

Таблица 5.9.

**Средний период окупаемости производства ЛП «Глиацефен 650 и 325» при норме прибыли 10% и различной степени загрузки производства**

	Глиацефен 650 №60	Глиацефен 325 №60
Загрузка производства 5 дней в неделю	1,58 месяцев	1,38 месяцев

Следует отметить, что период окупаемости производства ЛП и его отпускная цена могут изменяться в зависимости от цен на закупаемое сырье, стоимости подрядных работ и других показателей.

**Выводы по главе 5**

1. Построена примерная схема рутинного производства препарата «Глиацефен», рассчитаны постоянные и переменные затраты на производство ЛП, стоимость материалов и сырья.

2. Рассчитана примерная отпускная цена одной упаковки нового комбинированного препарата, содержащего холина альфосцерат и кальция гопантенат. Для дистрибьюторов цена на «Глиацефен 650» №60 составит 1038,47 руб., на «Глиацефен 325» №60 – 638,44 руб., что сопоставимо со среднерыночными ценами на препараты - аналоги.

3. Рассчитаны точки безубыточности (в денежном выражении и в натуральных показателях) и периоды окупаемости производства препарата «Глиацефен 325» и «Глиацефен 650» при условиях полной (5 дней в неделю) загрузки производства.

### Общие выводы

1. На основе анализа литературных данных о состоянии современного производства мягких желатиновых капсул, видах и свойствах входящих в их состав компонентов установлены факторы, влияющие на производство и стабильность при хранении капсул с гидрофильными наполнителями.
2. Определен оптимальный состав оболочек мягких желатиновых капсул, содержащих гидрофильные жидкие и суспензионные наполнители: желатин – 41,5%, глицерин – 4,25%–8,5%, сорбитол – 8,5%–12,75%, вода очищенная – 41,5%. Установлен оптимальный состав пластификаторов оболочки, состоящий из смеси глицерина (4,25 – 8,5 %) и сорбитола или его аналогов (8,5 – 12,75 %).
3. Изучена динамика миграции влаги в процессе сушки и хранения капсул с гидрофильными наполнителями. Установлен факт повышения влажности наполнителя в активный период сушки вследствие миграции воды из оболочки. Для прогнозирования параметров процесса сушки предложено использовать кинетическое уравнение первого порядка.
4. Оптимизирован состав наполнителя мягких желатиновых капсул, содержащих холина альфосцерат, посредством снижения исходного содержания воды в наполнителе с 25 % до 19-20 %. Результаты исследований использованы при составлении промышленного регламента на производство мягких желатиновых капсул холина альфосцерата 400 мг и проекта ФСП «Холина альфосцерат капсулы 400 мг».
5. Разработан состав наполнителя, определен оптимальный состав пластификаторов оболочки и предложена технология производства мягких желатиновых капсул с пелоидами 1,5 г. Стабильность капсул в процессе производства и при хранении обеспечивается введением в состав пелоидов полиэтиленгликоля 400 в количестве до 25 % от общей массы суспензии.
6. Разработан состав и технология производства нового лекарственного препарата ноотропного действия в мягких желатиновых капсулах «Глиацефен 325 и 650 капсулы», содержащего суспензию кальция

гопантената в холина альфосцерате. Состав наполнителя: холина альфосцерат – 36,0 %, кальция гопантенат – 22,5 %, ПЭГ 400 – 23,0 %, ПЭГ 6000 – 1,0 %, глицерин – 4,5 %, вода очищенная – 13,0 %; состав оболочки: желатин – 41,5 %, вода очищенная – 41,5 %, глицерин – 4,25 %, сорбитол – 12,75 %. Перед капсулированием необходимо измельчение суспензии на коллоидной мельнице до среднего размера частиц около 10 мкм. Размер отдельных частиц должен быть не более 40 мкм.

7. Рассчитаны постоянные и переменные затраты при производстве лекарственного средства «Глиацефен 325 и 650 капсулы», примерная отпускная цена одной упаковки, точки безубыточности и периоды окупаемости производства препарата.

**БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК**

1. Резина : метод определения упругопрочностных свойств при растяжении : ГОСТ 270–75. – Введ. 1978–01–01. – Москва : Изд-во стандартов, 2003. – 11 с.
2. Желатин фотографический. Метод определения прочности студня : ГОСТ 25183.8–82. – Введ. 1983–01–01. – Москва : Изд-во Минхимпром, 1982. – 3 с.
3. Пленка поливинилхлоридная для изготовления тары под пищевые продукты и лекарственные средства. Технические условия : ГОСТ 25250–88. – Взамен ГОСТ 25250–82 ; введ. 1990–01–01. – Москва : Изд-во стандартов, 1988. – 24 с.
4. Желатин – сырье для медицинской промышленности. Технические условия : ГОСТ 23058–89. – Взамен ГОСТ 23058–78 ;ТУ 49 1208-85;ТУ 49 1218–85 ; введ. 1991–07–01. – Москва : Изд-во стандартов, 1989. – 23 с.
5. Фольга алюминиевая для упаковки. Технические условия : ГОСТ 745–2003. – Взамен ГОСТ 745–79 ; введ. 2004–09–01. – Москва : изд-во стандартов, 2003. – 21 с.
6. Средства лекарственные. Упаковка контурная, типы и основные размеры. Технические требования. Методы испытаний : ОСТ 64–074–91.– Введ. 1991–02 –25. – Москва, [б.г.]. – 28 с.
7. Вода очищенная : ФС 42–2619–97.– Введ. 1997–03–11. – [Б. м.], 1997. – 3 с.
8. 7. Церепро, капсулы 400 мг : ФСП 42–0521–5989–04. – Введ. 2010–05–31. –[Б. м., б.г.] – 12 с.
9. Растворение : ОФС 42–0003-04. – Утв. 2004–09–13. – [Б., м.], 2004. – 22 с.
10. Глиатилин, капсулы 400 мг : НД 42–2117–05 – Введ. 2007–12–17. [Б., м.] – Италия, 2007. – 19 с.
11. Утрожестан капсулы 100 мг : Норматив. док. ЛС-000186-131009. – Введ.

2009–10–13. – Франция, 2009. – 11 с.

12. И–42–2–82. Временная инструкция по проведению работ с целью определения сроков годности лекарственных средств на основе метода ускоренного старения при повышенной температуре. – Москва, 1983. – 23 с.
13. Адлер, Ю. П. Планирование эксперимента при поиске оптимальных условий / Ю. П. Адлер, Е. В. Маркова, Ю. В. Грановский. – Москва : Наука, 1976. – 279 с.
14. Алюшин, М. Т. Синтетические полимеры в отечественной фармацевтической практике. / М. Т. Алюшин, А. И. Артемьев, Ю. Г. Тракман ; под ред. А. И. Тенцовой. – Москва : Медицина, 1974. – 152 с.
15. Багиев, Г. Л. Маркетинг / Г. Л. Багиев, В. М. Тарасевич, Х. Анк. – Москва : Экономика, 2002. – 717 с.
16. Беленький, Е. Ф. Химия и технология пигментов / Е. Ф. Беленький, И. В. Рискин. – Ленинград : Химия, 1974. – 636 с.
17. Большаков, В. Н. Вспомогательные вещества в технологии лекарственных форм / В. Н. Большаков. – Ленинград, 1991. – 48 с.
18. Бондаренко, А. И. Теоретическое обоснование и практические принципы приготовления фармацевтических растворов и суспензий : автореф. дис. ... д-ра фармац. наук :15.00.01 / А. И. Бондаренко. – Москва, 1991. – 43 с
19. Буряк, М. В. Изучение осмотической активности новой мази на основе дуба коры экстракта густого / М. В. Буряк, Н. В. Хохленкова // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции : сб. науч. тр. / под. ред. М. В. Гаврилина. – Пятигорск, 2010. – Вып. 65. – С. 172–173.
20. Власова, С. А. Разработка состава, фармакотехнологические исследования парафармацевтической суспензии с карбонатом кальция : автореф. дис. ... канд. фармац. наук : 15.00.01 / С. А. Власова. – Краснодар, 2007. – 24 с.



21. Возможности применения Пантогама® в практике невролога / О. Л. Бадалян [и др.] // Фарматека. – 2006. – № 0 (2), спецвып. : Психиатрия. Неврология. – С. 52–56.
22. Воробьева, Н. В. Номенклатура лекарственных средств в капсулах // Новая аптека. Директор аптеки. – 2004. – № 2. – С. 64–72.
23. Гаврилова, С. И. Болезнь Альцгеймера: новые терапевтические возможности // Consilium Medicum. – 2004. – Т.6, № 2. – С. 142–149.
24. Гаммель, И. В. Исследование физико-химических свойств и специфической активности осетрового жира "Витойл" в мягких желатиновых капсулах / И. В. Гаммель, А. И. Тенцова // Фармация. – 1997. – № 6. – С. 15–19.
25. Голубков, Е. П. Маркетинговые исследования: теория, методология и практика / Е. П. Голубков. – Москва : Финпресс, 2005. – 464 с.
26. Государственная фармакопея Республики Беларусь : в 3 т. Т. 1 : Общие методы контроля лекарственных средств / УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» ; под общ. ред. Г. В. Годовальникова. – Молодечно : Тип. «Победа», 2009. – 656 с.
27. Государственная фармакопея Российской Федерации : ГФ. Ч. 1. – 12 изд. – Москва : Науч. центр экспертизы средств мед. применения, 2008. – 704 с. : ил.
28. Государственная фармакопея СССР. Вып. 1 : Общие методы анализа. / М-во здравоохранения СССР. – 11-е изд., доп. – Москва : Медицина, 1989. – 335 с. : ил.
29. Государственная фармакопея СССР. Вып. 2 : Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье / М-во здравоохранения СССР. – 11-е изд., доп. – Москва : Медицина, 1989. – 400 с. : ил.
30. Губайдуллина, А. А. Метод ускоренного старения для прогнозирования срока годности стабилизированной формы альфа-интерферона / А. А. Губайдуллина, Е. В. Бобкова, А. И. Мелентьев // Труды БГУ. – 2010, Т. 4, вып. 2. – С. 1 – 6.

31. Дякина, Т. А. Концентрированные эмульсии на основе смесей желатинны с лецитином: реологические свойства / Т. А. Дякина, С. Р. Деркач, С. М. Левачев // Вестн. Моск. ун-та. Сер. 2. Химия – 2004. – Т. 45, № 1. – С. 58–63.
32. Ермилов, П. И. Диспергирование пигментов: физико-химические основы / П. И. Ермилов. – Москва : Химия, 1971. – 299 с.
33. Желатин: химический состав, физико-химические свойства, технология изготовления, использование в пищевой и фармацевтической промышленности : обзор (Китай). // Пищевая и перерабатывающая пром-сть : реф. журн. – 2003. – № 3. – С. 1217.
34. Завьялов, П. С. Маркетинг в схемах, рисунках, таблицах / П. С. Завьялов. – Москва : Инфра-М, 2000. – 496 с.
35. Иванов, В. В. Генетическая классификация лечебных грязей (пелоидов) СССР / В. В. Иванов, А. М. Малахов // Материалы по изучению лечебных грязей, грязевых озер и месторождений. – Москва, 1963. – С. 9–26.
36. Изучение зависимости структуры водных растворов ПЭГ от молекулярной массы и концентрации. / Э. А. Масимов [и др.] // Journal of Qafqaz University. – 2010. – Vol. 1, № 29. – P. 100–105.
37. Као, Т. Х. Физико-химические характеристики желатина из кожи рыб / Т. Х. Као, Р. Г. Разумовская // Изв. высш. учеб. заведений. Пищевая технология. КГТУ. – 2011. – Т 320 (321), № 2 (3) – С. 25–27.
38. Касаткин, А. Г. Основные процессы и аппараты химической технологии / А. Г. Касаткин. – Москва : Химия, 1973. – 752 с.
39. Кинасов, Д. Г. Разработка технологии и исследование суспензии антацидного действия на основе алюминия и магния гидроксидов : автореф. дис. ... канд. фармацевт. наук : 15.00.01. – Пятигорск, 2004. – 23 с.
40. Козлов, П. В. Физико-химические основы пластификации полимеров / П. В. Козлов, С. П. Папков. – Москва : Химия, 1982. – 224 с. : ил.
41. Коллаген в фармации и медицине / Л. С. Новикова [и др.] // Фармация.

– 2011. – № 4. – С. 52–56.

42. Королев, Д. В. Определение дисперсного состава порошков микроскопическим методом : метод. указания к лаборатор. работе / Д. В. Королев, В. Н. Наумов, К. А. Суворов. – Санкт-Петербург : Изд-во Санкт-Петербург. гос. техн. ин-та, 2005. – 41 с.
43. Коузов, П. А. Основы анализа дисперсного состава промышленных пылей и измельченных материалов / П.А. Коузов. – 3-е изд., перераб. – Ленинград : Химия, 1987. – 264 с.
44. Красноперова А. П. Нетрадиционные экстракционные системы / А. П. Красноперова, В. В. Ткаченко, Г. Д. Юхно // Учен. зап. Таврического нац. ун-та им. В. И. Вернадского. Серия Биология, химия. – 2011. – Т. 24 (63), № 3. – С. 132–137.
45. Крашение пластмасс : пер. с нем. / [под ред. Т. В. Парамонковой]. – Ленинград : Химия, 1980. – 320 с. : ил.
46. Лыков, М. В. Сушка в химической технологии / М. В. Лыков. – Москва : Химия, 1970. – 432 с.
47. Малкин, А. Я. Реология: концепции, методы, приложения / А. Я Малкин, А. И. Исаев. – Санкт-Петербург : Профессия, 2007. – 557 с.
48. Маслова, О. И. Тактика реабилитации детей с задержками нервно-психического развития // Рус. мед. журн. – 2000. – № 8(18). – С. 746–748.
49. Машковский, М. Д. Лекарственные средства : пособие для врачей. / М. Д. Машковский. – 15-е изд., перераб., испр. и доп. – Москва : Новая волна, 2008. – 1206 с.
50. Мустафин, Р. А. Исследование реологических свойств лекарственных форм мелоксикама для наружного применения / Р. А. Мустафин, Н. М. Насыбуллина, Л. А. Поцелуева // Успехи соврем. естествознания. – 2010. – № 1. – С. 11–14.
51. Нифталиев, С. И. Газохроматографическое определение жирнокислотного состава заменителей молочного жира и других

- специализированных жиров. / С. И. Нифталиев, Е. И. Мельникова, А. А. Селиванова // Сорбц. и хроматогр. процессы. – 2009. – Т. 9, вып. 4. – С. 574 – 581.
52. О связи между молекулярным строением водных растворов полиэтиленгликоля и компактизации двухцепочечных молекул ДНК / В. И. Сапьянов [и др.] // Молекуляр. биология. – 1978. – Т. 12, вып. 3. – С. 485–495.
53. Пантогам в клинике нервно-психических заболеваний детского возраста : пособие для врачей / Н. К. Сухотина [и др.]. – Москва, 2003. – 28 с.
54. Пантюхин, А. В. Оптимизация состава гетерогенных жидких лекарственных форм для перорального применения на основании реологических параметров / А.В. Пантюхин // Вестн. ВГУ. Сер. Химия. Биология. Фармация. – 2010. – № 1. – С. 166–169.
55. Покровский, В. П. Статистическая механика разбавленных суспензий / В. П. Покровский. – Москва : Наука, 1978. – 136 с.
56. Правила доклинической оценки безопасности фармакологических средств (GLP) РД 64-126-91 / под. ред. Ю. В. Бурова [и др.]. – Москва, 1992.
57. Прогнозирование сроков годности лекарственных форм : учеб. пособие для студентов / под ред. А.И. Тенцовой – Москва : 1977. – 52 с.
58. Реологические свойства мазей с полиненасыщенными жирными кислотами микробиологического происхождения / И. В. Кутузова и [и др.] // Фармация. – 1991. – Т.40 – С. 30–35.
59. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / под ред. Р. У. Хабриева. – Москва : Медицина, 2005. – 832 с.
60. Самохин, С. П. Агрегация в водных растворах полиэтиленгликоля / С. П. Самохин, О. Р. Бикмухаметова, Г. И. Пожарская // Науч. тр. Ин-та теплофизики УРО РАН. – Екатеринбург, 1997. – С. 159–167.

61. Семенихин, В. В. Переработка давальческого сырья (материалов): бухгалтерский учет и налогообложение / В. В. Семенихин. – Москва : Эксмо-Москва, 2005. – 80 с.
62. Современные методы применения тамбуканской грязи в клинической практике. Медицинская технология. / Федер. мед. биофизич. центр им. А. И. Бурназяна. – Москва, 2008. – 24 с.
63. Соколовский, А. А. Краткий справочник по минеральным удобрениям / А. А. Соколовский, Т. П. Унанянц. – Москва : Химия, 1977. – 376 с.
64. Сорокина, Ю. В. Разработка технологии и стандартизация лекарственных форм препарата на основе метаболитов лактобактерий : дис. ... канд. фармацевт. наук : 15.00.01 / Ю. В. Сорокина. – Пермь, 2009. – 142 с. : ил. – Библиогр. : С. 135–142.
65. Суюнов, Р. Р. Исторические аспекты организации и развития крупнотоннажного производства синтетического глицерина (на примере Стерлитамакского промышленного узла) : автореф. дис. ... канд. техн. наук : 02.00.13, 07.00.10 / Р. Р. Суюнов. – Уфа, 2001. – 24 с. – Библиогр. : с. 24.
66. Терещенко, А. Г. Гигроскопичность и слёживаемость растворимых веществ: монография / А. Г. Терещенко ; Томский политехн. ун-т. – Томск, 2011. – 79 с.
67. Технология и стандартизация лекарств : сб. науч. тр. Т.2 / Гос. науч. центр лекарственных средств ; под ред. В. П. Георгиевского, Ф.А. Конева. – Харьков : ИГ «РИРЕГ», 2000. – 784 с.
68. Химическая энциклопедия : в 5 т. Т. 4 : Полимерные – Трипсин / редкол. : Н. С. Зефирова [и др.] – Москва : Большая Рос. энцикл., 1995. – 639 с.
69. Ходаков, Г. С. Реология суспензий. Теория фазового течения и ее экспериментальное обоснование // Рос. хим. журн. – 2003. – Т. 67, № 2. – С. 33–44.
70. Чижова, Е. Т. Медицинские и лечебно-косметические мази / Е. Т.

Чижова, Г. В. Михайлова. – Москва : ВУНМЦ МЗ РФ, 1999. – 404 с.

71. Шуляк, И. В. Реологические свойства водных растворов полиэтиленгликолей различной молекулярной массы / И. В. Шуляк, Е. И. Грушова, А. М. Семенченко // Журн. физ. химии. – 2011. – Т. 85, № 3. – С. 485–488.
72. Энциклопедия лекарственных средств. – Вып. 11. – Москва, 2004. – С. 675–676.
73. Эффективность применения препарата Пантогам сироп 10 % (гопантенная кислота) в коррекции когнитивных расстройств у детей / О.И. Маслова [и др.] // Вопр. соврем. педиатрии. – 2004. – Т. 3, № 4. – С. 52–57.
74. Юшкевич, П. Ф. Фармакологическая активность холина альфосцерата на модели когнитивно-мнестического дефицита / П. Ф. Юшкевич, Н. А. Бизунок // Мед. журн. – 2011. – № 2. – С. 1–9.
75. Государственный реестр лекарственных средств [Электронный ресурс] / М-во здравоохранения и социал. развития Рос. Федерации. – URL: <http://www.grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>. – Загл. с экрана.
76. Желатиновые капсулы с твердым покрытием, включающие фармацевтические композиции, практически не содержащие масел [Электронный ресурс] : пат. 2211047 Рос. Федерация : МПК А 61 К 38/13, А 61 К 47/00, А 61 К 9/48, А 61 К 9/107 / Майнцер Армин (DE), Хэберлин Барбара (CH) ; заявитель и патентообладатель НОВАРТИС АГ ; пат. поверенный Веселицкая И.А. – № 99118508/14 ; заявл. 28.01.1998, опубл. 27.08.2003. – URL: <http://www.findpatent.ru/patent/221/2211047.html>. – Загл. с экрана.
77. Капроновая кислота [Электронный ресурс]. – URL: <http://www.xumuk.ru/encyklopedia/1858.html>. – Загл. с экрана.
78. Классификация минеральных вод и лечебных грязей для целей их сертификации [Электронный ресурс] : метод. указания № 2000/34 : утв. М-вом здравоохранения Рос. Федерации 31.03.2000 г. – URL:

<http://zakon.law7.ru/legal2/se5/pravo5236/index.htm>. – Загл. с экрана.

79. Мягкая желатиновая капсула [Электронный ресурс]: пат. 2134105 Российская Федерация : МПК А61К9/48 / Прасад С. А. (US); Кеннет В. Д. (GB) ; заявитель и патентообладатель Смитклайн Бичам Корпорейшн (US). – № 96101153/14 ; заявл. 01.06.1994 ; опубл. 10.08.1999. – URL: <http://ru-patent.info/21/30-34/2134105.html>. – Загл. с экрана.
80. Никитин, И. Г. Пегилированные лекарственные препараты: современное состояние проблемы и перспективы [Электронный ресурс] / И. Г. Никитин, Т. Н. Сторожаков. – URL: <http://medi.ru/doc/08h1301.htm>. – Загл. с экрана.
81. Полутвердые системы, содержащие производные азетидина [Электронный ресурс]: пат. 2348615 Российская Федерация : МПК С 07 D 205/04, С 07 D 205/06, А 61 К 31/397, А 61 Р 25/16, А 61 Р 25/18 / Коте Софи (FR); Пераккия Мария-Тереза (FR); Бобино Валери (FR) ; патентообладатель АВЕНТИС ФАРМА С.А. пат. поверенный Е. Е. Назина – № 2006105000/04 ; заявл. 08.07.2004 ; опубл. 10.03.2009 ; приоритет 18.07.2003 EP 03291797.3. URL: <http://bd.patent.su/2348000-2348999/pat/servlet/servlet5b58.html> – Загл. с экрана.
82. Получаемый из торфа биоактивный продукт, способ его получения и фармацевтические и косметические композиции [Электронный ресурс] : пат. 2126682 Рос. Федерация : МПК А61К35/10 / Толпа Станислав (PL) [et al.] ; заявитель и патентообладатель Торф Истэблишмент (LI). – № 92016409/14 ; заявл. 04.03.1992; опубл. 27.02.1999. – URL: <http://www.findpatent.ru/patent/221/2126682.html> – Загл. с экрана.
83. Препараты, содержащие циклоспорин, в виде капсул с мягким покрытием [Электронный ресурс] : пат. 2181055 Рос. Федерация : МПК А 61 К 38/13, А 61 К 47/14, А 61 К 47/08, А 61 К 9/48, А 61 Р 37/00 / Ву Енг Су (KR) ; заявитель и патентообладатель НОВАРТИС АГ ; пат. поверенный Веселицкая И.А. – № 98105629/14 ; заявл. 19.06.1997 ;

опубл. 10.04.2002 ; – URL:

<http://www.findpatent.ru/patent/221/2181055.html> – Загл. с экрана.

84. Реестр свидетельств о государственной регистрации (единая форма Таможенного союза, российская часть) [Электронный ресурс. – Москва, 2013]. – URL: <http://fp.crc.ru/evrazes/?type=max>. – Загл. с экрана.
85. Скатков, С. А. Фосфатидилхолин и интенсивные нагрузки [Электронный ресурс] / С. А. Скатков // Теория и практика физ. культуры. – 2003. – № 1. – URL: [http://lib.sportedu.ru/press/ТПФК/2003N1/p42-47.htm#Page\\_Top](http://lib.sportedu.ru/press/ТПФК/2003N1/p42-47.htm#Page_Top). – Загл. с экрана.
86. Состав желатиновых масс для получения капсул [Электронный ресурс] : пат. 2104693 Рос. Федерация : МПК А 61 К 9/48 / Николаенко Н. С. [и др.] ; заявитель и патентообладатель Акционерное общество открытого типа «Нижегородский химико- фармацевтический завод». – № 95118869/14 ; заявл. 15.11.1995 ; опубл. 20.02.1998. – URL: <http://www.findpatent.ru/patent/221/2104693.html> – Загл. с экрана.
87. Состав желатиновых масс для получения ректокапсул [Электронный ресурс] : пат. 2102981 Рос. Федерация : МПК А 61 К 9/48 / Николаенко Н. С. [и др.] ; заявитель и патентообладатель Акционерное общество открытого типа «Нижегородский химико- фармацевтический завод»/ – № 96114404/14 ; заявл. 31.07.1996 ; опубл. 27.01.1998. – URL: <http://www.findpatent.ru/patent/221/2102981.html> – Загл. с экрана.
88. Способ использования иловой сульфидной грязи [Электронный ресурс] : пат. 2123340 Рос. Федерация : МПК А 61 К 35/10 / Муравлева Р.Е., Мальчуковский Л.Б., Щелкунов А. В. ; заявитель и патентообладатель Пятигор. гос. науч.-исслед. ин-т курортологии. – № 96116666/14 ; заявл. 13.08.1996 ; опубл. 20.12.1998. – URL: <http://www.findpatent.ru/patent/221/2123340.html>. – Загл. с экрана.
89. Способ получения капсул этопозиды [Электронный ресурс] : пат.



- 2008899 Рос. Федерация : МПК А 61 К 9/48, А 61 К 31/70 / Минору Аоки (JP) [и др.] ; заявитель и патентообладатель Ниппон Каякю Кабусики Кайся. – № 4830238/14 ; заявл. 06.06.1990 ; опубл. 15.03.1994. – URL: <http://www.findpatent.ru/patent/221/2008899.html> – Загл. с экрана.
90. Способ получения концентрата из тамбуканской лечебной грязи (нативной) [Электронный ресурс] : пат. 2147887 Рос. Федерация: МПК А 61 К 35/02, А61К35/10 / Карагулов, Х.Г.; Щербак, И.Ф.; заявитель и патентообладатель Карагулов, Х.Г.; Щербак, И.Ф. - № 99104788/14; заявл. 17.03.1999; опубл. 27.04.2000. URL: <http://www.findpatent.ru/patent/221/2147887.html> – Загл. с экрана.
91. Устойчивая при разжевывании капсула [Электронный ресурс]: пат. 2384325 Рос. Федерация : МПК А61К9/48, А61К31/20, А61Р25/16 / Окамото Итиро (Jp); Миямото Юдзи (Jp); Нисимура Хидекацу (Jp) ; заявитель и патентообладатель ОНО ФАРМАСЬЮТИКАЛ КО., ЛТД. ; пат. поверенный Е. Е. Назина. – № 2006147223/15 ; заявл. 10.06.2005 ; опубл. 20.07.2008, приоритет 20.04.2005, № 2005–122821 (Япония). – URL: <http://www.findpatent.ru/patent/221/2384325.html>. – Загл. с экрана.
92. Фармацевтические мягкие капсулы, содержащие лизинхлоникинат, способ их получения [Электронный ресурс] : пат. 2108787 Рос. Федерация : МПК А 61 К 31/455, А 61 К 9/48, А 61 J 3/07 / Карлос Е.М. Васкес [AR] ; заявитель и патентообладатель Роммерс С.А.И.С.Ф. – № 93045704/14 ; заявл. 01.09.1993 ; опубл. 20.04.1998. – URL: <http://www.findpatent.ru/patent/221/2108787.html> – Загл. с экрана.
93. Штрыголь, С. Ю. Побочные эффекты ноотропных средств [Электронный ресурс] / С. Ю. Штрыголь, Т. В. Картунова, Д. В. Штрыголь // Провизор. 2003. – № 11 – URL: [http://www.provisor.com.ua/archive/2003/N11/art\\_31.php](http://www.provisor.com.ua/archive/2003/N11/art_31.php). – (Дата обращения 04.08.2012).
94. A comparison of dissolution testing on lipid soft gelatin capsules using USP apparatus 2 and apparatus 4 / Jack Hu [et al.] // Dissolution Technologies. –

2005. – May. – P. 6–9.
95. All about hard gelatine capsules. Firm «Capsugel». – Basel : Switzerland, 1994. – 47 p.
  96. Alteration in dissolution characteristics of gelatin-containing formulations / S. Singh [et al.] // *Pharmaceutical Technology*. – 2002. – April. – P. 36–58.
  97. Biswal, S. Characterisation of gliclazide-PEG 8000 solid dispersions / S. Biswal, J. Sahoo, P. N. Murthy // *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*. – 2009. – № 8 (5). – P. 417–424.
  98. *British Pharmacopeia 2009* / British Pharmacopoeia Commission. – London : Crown Copyright, 2008. – 10952 p.
  99. Bueno, Antonio González. Innovation vs. tradition: the election of an european way toward pharmaceutical industrialisation, 19<sup>th</sup>-20<sup>th</sup> centuries / Antonio González Bueno, Raúl Rodríguez Nozal // *An. R. Acad. Nac. Farm.* – 2010 – № 76 (4). – P. 459–478.
  100. Chiwele, I. The shell dissolution of various empty hard capsules / Irene Chiwele, Brian E. Jones, Fridrun Podczeck // *Chem. Pharm. Bull.* – 2000. – № 48 (7). – P. 951–956.
  101. Cole, E. T. Liquid filled and sealed hard gelatin capsules // *Gattefosse Bulletin*. – 1999. – № 92. – P. 3–11.
  102. Development of Oral Dissolving Gelatin Beads Containing Allopurinol for the Prevention and Treatment of Mucositis / M. Yoshifumi [et al] // *Pharmacology & Pharmacy*. – 2012. – № 3. – P. 295–299.
  103. Djagny, V. B. Gelatin: a valuable protein for food and pharmaceutical industries: review / V. B. Djagny, Z. Wang, S. Xu // *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. – 2001. – Vol. 41(6). – P. 481–492.
  104. Evaluation of gelatin microspheres for nasal and intramuscular administrations of salmon calcitonin / M Kazuhiro [et al] // *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. – 2001. – Vol. 13, Issue 2. – P. 179–185.
  105. Formulation and evaluation of Montelukast sodium fast dissolving films by using Gelatin as a film base / Gh. Vijaykumar // *Research Journal of*

Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences. – 2011. –Vol. 2, Issue 3.  
– P. 880–888.

106. Handbook of Pharmaceutical Excipients / edited by Raymond C Rowe, Paul J. Sheskey, Marian E Quinn ; Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association. – 6th edition. – London ; Chicago, 2009. – 916 p.
107. Japanese Pharmacopeia XV. – 2006. – 1788 p.
108. Krishna, V. A. Colorants – the cosmetics for the pharmaceutical dosage forms / V. A. Krishna, P. K. Gannu // International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences. – 2011. - Vol 3, Suppl 3. – P. 13–21.
109. Liquid filled gelatin capsules / Margareth R.C. Marques [et al.] // Pharmacopeial Forum. – 2009. – Vol. 35 (4) – P. 1029–1041.
110. McGinity, J.W. Enteric film coating of soft gelatin capsules / James W. McGinity, Linda A. Felton // Drug delivery technology. – 2003. – Vol.3, №.6. – P. 1–7.
111. Moreno, De J. Cognitive improvement in mild to moderate Alzheimer's dementia after treatment with the acetylcholine precursor choline alfoscerate: a multicenter, double-blind, randomized, placebocontrolled trial / De J. Moreno, M. Moreno // Clin. Therapeutics. – 2002. – Vol. 25. – P.178–193.
112. Protein-based films and coatings / edited by Aristippos Gennadios. CRC Press. LLC. – Boca Raton, Florida, 2000. – 671 p.
113. Reich, G. Effect of sorbitol specification on structure and properties of soft gelatin capsules // Pharmazeutische Industrie. – 1996. – Vol. 58, № 10. – P. 941–946. – Bibl. : 11 ref.
114. Relative bioavailability of a new oral form of cyclosporine A in patients with rheumatoid arthritis / Van Den Borne B.E.E.M. [et al]. // British Journal of clinical Pharmacy. – 1995. – № 39. – P. 172–175.
115. Soft gelatin capsule containing high water content fill : pat. № 3851051 US P3: Int. Cl. A 61 J 3/07, A 61 K 9/04 / E. Connor, J. Miskel, W. Kindt ; Assignors to R.P. Scherer Corporation. – № 55 993 ; filed 17.07.1970 ; publ.

26.11.1974. – 11 p.

116. Study of phase behavior of poly(ethylene glycol) – polysorbate 80 and poly(ethylene glycol) – polysorbate 80 – water mixtures / R. W. Tejwani Ravindra [et al.] // Journal of pharmaceutical sciences. – 2000. – Vol. 89, №. 7. – P. 946–950.
117. Torsten, Henning. Polyethylene glycols (PEGs) and the pharmaceutical industry / Henning Torsten // PharmaChem. – 2002. – June. – P. 57–59.
118. Umamahesh, B. Design and evaluation of gelatin microspheres containing Diclofenac sodium // International Journal of Pharmaceutical Development & Technology. – 2011. – Vol. 1, Issue 1. – P. 20–24.
119. United States Pharmacopoeia (USP 32 – NF 27). – 2009.
120. Waliluk, M. Coloring agents in hard gelatin capsules / M. Waliluk, D. Somsri // Bulletin of the Department of Medical Sciences. – 1999. – Vol. 41, № 1. – P. 61–67.
121. Dietary Choline Supplementation Improves Behavioral, Histological, and Neurochemical Outcomes in a Rat Model of Traumatic Brain Injury [Electronic resource] / Maria V. Guseva [et al] // J. Neurotrauma. – 2008. – № 25 (8). – P. 975–983.– URL:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2946871/?tool=pubmed>. – Загл. с экрана.
122. Felix, P G. Characterization and correlation analysis of pharmaceutical gelatin / Graduate School Theses and Dissertations. – 2003. – URL:  
<http://scholarcommons.usf.edu/etd/1365>. – Загл. с экрана.
123. Glyn O. Phillips. Handbook of hydrocolloids [Electronic resource] : [reprint. 2001, 2002, 2003, 2005] / O. Phillips Glyn, Peter A. Williams. – Woodhead Publishing, England, 2000. – P. 67–86. – URL:  
<http://books.google.ru/books?id=dXS7qnh-ZOEC&printsec=frontcover&hl=ru#v=onepage&q&f=false>. – Загл. с экрана.
124. Gullapalli, R. P. Soft gelatin capsules (softgels) [Electronic resource] // J.

Pharm. Sci. – 2010. – Vol. 99, Issue 10. – P. 4107–4148. – URL:

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jps.22151/abstract>. – Загл. с экрана.

125. Leino, J. The value of hard gelatin capsules as a rectal dosage form in man using ibuprofen and metoclopramide hydrochloride as model-drugs [Electronic resource]. – URL: <http://ethesis.helsinki.fi/julkaisut/far/farma/vk/leino/>. – Загл. с экрана.
126. Neuroprotective effects of citidine-5-diphosphocholine on impaired spatial memory in a rat model of cerebrovascular dementia [Electronic resource] / K. Takasaki [et al] // J. Pharmacol. Sci. – 2011. – Vol. 116 (2). – P. 232-237. – URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21613753#>. – Загл. с экрана.
127. Oral administration of circulating precursors for membrane phosphatides can promote the synthesis of new brain synapses [Electronic resource] / M. Cansev [et al] // Alzheimers Dement. – 2008. – № 4 (1 Suppl 1). – S. 153–168. – URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18631994>. – Загл. с экрана.
128. Reich G. Formulation and physical properties of soft capsules. Chapter 11 [Electronic resource] // Pharmaceutical Capsules / ed. Podczeczek Fridrun, Jones Brian. – 2 ed. – 2004. – P. 201–212. – URL: <http://www.pharmpress.com/files/docs/Chap%2011.pdf>. – Загл. с экрана.
129. Snejdrova, E. Pharmaceutically Used Plasticizers, Recent Advances in Plasticizers [Electronic resource] / Eva Snejdrova, Milan Dittrich ; ed. Mohammad Luqman. – 2012. – URL: <http://www.intechopen.com/books/recent-advances-in-plasticizers/pharmaceutically-used-plasticizers->. – Загл. с экрана.
130. Sorbitol Special [Electronic resource]. – URL: <http://www.spipharma.com/product.php?id=11&prodtype=p>. – (Дата обращения 09.03.2013).
131. Xiaohui, Mei. Use of texture analysis to study hydrophilic solvent effects on mechanical properties of hard gelatin capsules [Electronic resource]. – URL:

<http://capsugel.com/media/library/use-of-texture-analysis-to-study-hydrophilic-solvent-effects-on-mechanical-properties-of-hard-gelatin-capsules.pdf>. – Загл. с экрана.

132. Zeisel, S. H. Choline. An Essential Nutrient for Public Health / Steven H. Zeisel, Kerry-Ann da Costa // *Nutr Rev.* – 2009. – November, 67(11). – P. 615–623. – URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19906248>. – Загл. с экрана.
133. Zeisel S. H. Importance of methyl donors during reproduction [Электронный ресурс] / Steven H. Zeisel // *Am J Clin Nutr.* – 2009. – February, 89 (2). – P 673–677. – URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2628952/?tool=pubmed>. – Published online 2008 December 30. doi: 10.3945/ajcn.2008.26811D. – Загл. с экрана.
134. Zeisel, S. H. What choline metabolism can tell us about the underlying mechanisms of fetal alcohol spectrum disorders [Electronic resource] / Steven H Zeisel // *Mol Neurobiol.* – 2011. – Oct. 44 (2). – P. 185-91. – URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21259123> – Загл. с экрана.

## **ПРИЛОЖЕНИЕ 1**

Утверждаю



УП "Минскинтеркапс"  
Генеральный директор

А.В. Бондарев

« 7 » июля 2010 г.

## АКТ

### **внедрения технологии производства капсул препарата: холина альфосцират + кальция гопантенат**

**Объект внедрения:** Состав и технология производства мягких желатиновых капсул: холина альфосцират 200 мг и кальция гопантенат 125 мг; холина альфосцират 400 мг и кальция гопантенат 250 мг

**Разработчик:** ГОУ ВПО «Пермская государственная фармацевтическая академия», 614990, г. Пермь, ул Ленина, 48  
Тел. (342) 212-90-66, 212-34-45; факс (342) 212-94-76

**Исполнитель:** аспирант кафедры аналитической химии  
ПГФА Иванова Наталья Александровна

**Предприятие, внедрившее разработку:** УП "Минскинтеркапс",  
220075, г. Минск, п/у Шабаны, ул. Инженерная, 26, тел: + (37517) 344-18-66

**Когда внедрено:** 7.07.2010

**Эффективность внедрения:** представленные материалы позволяют получать стабильные при хранении мягкие желатиновые капсулы: холина альфосцират 200 мг и кальция гопантенат 125 мг; холина альфосцират 400 мг и кальция гопантенат 250 мг



УТВЕРЖДАЮ

Генеральный директор

ООО «Межрегиональный медицинский центр»

В.Н. Школьный

«06» декабря 2010 г.

## АКТ ВНЕДРЕНИЯ

**Апробация состава и технологии изготовления мягких желатиновых капсул с лечебной грязью озера Большой Тамбукан Ставропольского края**

**Объект внедрения:** Разработка оптимального состава и технологии изготовления мягких желатиновых капсул с лечебной грязью озера Большой Тамбукан Ставропольского края.

**Исследования проведены:** аспирантом кафедры аналитической химии Ивановой Наталией Александровной на базе ГОУ ВПО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию, Россия, 614045, г. Пермь, ул. Большевикская, д. 101. Тел.: (342) 233-55-01, факс: (342) 233-55-01

**Предприятие, апробировавшее разработку:** ООО «Межрегиональный медицинский центр», 357600, г. Ессентуки, ул. Пятигорская, д. 118 А.

Тел. 8-879-61-6-41-44

**Дата:** 06 декабря 2010 г.

**Эффективность:** представленные материалы позволяют получать мягкие желатиновые капсулы с пелоидами (лечебная грязь) озера Тамбукан Ставропольского края.

Утверждаю

ЗАО НПО "Европа-Биофарм"

Генеральный директор

В.Ю. Михалев



АКТ

**внедрения технологии производства капсул препарата: холина альфосцират + кальция гопантенат**

**Объект внедрения:** Состав и технология производства мягких желатиновых капсул: холина альфосцират 200 мг и кальция гопантенат 125 мг; холина альфосцират 400 мг и кальция гопантенат 250 мг

**Разработчик:** ГОУ ВПО «Пермская государственная фармацевтическая академия», 614990, г. Пермь, ул Ленина, 48  
Тел. (342) 212-90-66, 212-34-45; факс (342) 212-94-76

**Исполнитель:** аспирант кафедры аналитической химии  
ПГФА Иванова Наталья Александровна

**Предприятие, внедрившее разработку:** ЗАО НПО "Европа-Биофарм"  
Россия, 400078, г. Волгоград, ул 2-я Горная, д.4, тел (8442) 27-11-30

**Когда внедрено:** 11.10.2011

**Эффективность внедрения:** представленные материалы позволяют получать стабильные при хранении мягкие желатиновые капсулы холина альфосцират 200 мг и кальция гопантенат 125 мг; холина альфосцират 400 мг и кальция гопантенат 250 мг

«УТВЕРЖДАЮ»  
Генеральный директор ЗАО «РеалКапс»  
Бычков В.М.  
« 25 » 2012 г.



## АКТ АПРОБАЦИИ

### результатов диссертационной работы Ивановой Наталии Александровны

«Разработка технологии мягких желатиновых капсул с гидрофильными наполнителями»,  
представленной на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук,  
в производстве ЗАО «РеалКапс»,  
141140, Московская область, Щелковский р-н,  
пгт. Свердловский, ул. Центральная, д.1. Тел./факс: (495) 604-46-47.

Коммерческий директор ЗАО «РеалКапс» Мажаренко А.Б., начальник производства Плоцкий А.П., технолог Зайцева О.С. составили настоящий акт о том, что результаты диссертационной работы Ивановой Наталии Александровны (аспиранта каф. аналитической химии ГБОУ ВПО «Пермская государственная фармацевтическая академия Минздрава РФ», г. Пермь, ул. Крупской, 46, тел. (342) 282-58-56), апробированы в производственном процессе ЗАО «РеалКапс» при изготовлении опытных партий мягких желатиновых капсул с пелоидами (лечебными грязями).

При изготовлении опытных партий капсул с пелоидами с массой наполнителя 1,0 г в производственных условиях использованы экспериментальные данные по выбору оптимального состава пластификаторов оболочки и подготовке суспензии лечебной грязи для капсулирования, а также результаты исследований стабильности мягких желатиновых капсул с гидрофильными наполнителями при хранении.


Капсулы, полученные в процессе опытного производства, соответствуют по органолептическим показателям, средней массе и распадаемости требованиям ГФ XI.

Коммерческий директор ЗАО «РеалКапс»

  
\_\_\_\_\_  
(подпись)

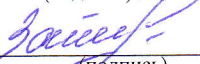
Мажаренко А.Б.

Начальник производства ЗАО «РеалКапс»

  
\_\_\_\_\_  
(подпись)

Плоцкий А.П.

Технолог ЗАО «РеалКапс»

  
\_\_\_\_\_  
(подпись)

Зайцева О.С.

«УТВЕРЖДАЮ»



Директор по развитию ЗАО «Березовский

фармацевтический завод»

к.ф.н. Сокирка В.В.

2012 г.

## АКТ ВНЕДРЕНИЯ

результатов диссертационной работы

Ивановой Наталии Александровны

«Разработка технологии мягких желатиновых капсул с гидрофильными наполнителями»,  
представленной на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук,

в производство ЗАО «Березовский фармацевтический завод»

623704, Свердловская область, г. Березовский, ул. Кольцевая, 13 А.

Телефон, факс: (343) 378-97-01. [www.uralbfz.ru](http://www.uralbfz.ru)

Директор ЗАО «Березовский фармацевтический завод» (ЗАО «БФЗ») Шубарин С.В.,  
директор по производству, к.ф.н. Главатских С.А., главный инженер Назарцев В.Е.  
составили настоящий акт о том, что результаты исследований, представленные в  
диссертационной работе Ивановой Наталии Александровны

(аспиранта кафедры аналитической химии ГБОУ ВПО «Пермская государственная  
фармацевтическая академия Минздрава РФ», г. Пермь, ул. Крупской, 46, тел. (342) 282-58-56),  
используются в производстве при изготовлении препарата «Холина альфосцерат капсулы  
400 мг», выпускаемого ЗАО «БФЗ»

Экспериментальные данные по установлению закономерностей изменения содержания  
влаги в мягких желатиновых капсулах с раствором холина альфосцерата в процессе их  
сушки и последующего хранения, а также по оптимизации состава наполнителя данных  
капсул позволяют получать в производственных условиях мягкие желатиновые капсулы с  
холина альфосцератом 400 мг, соответствующие требованиям нормативной  
документации.

Результаты диссертационных исследований использованы при разработке  
промышленного регламента производства, проекта ФСП «Холина альфосцерат капсулы  
400 мг» и материалов регистрационного досье на данный препарат.

Директор ЗАО «БФЗ»

  
(подпись)

Шубарин С.В.

Директор по производству ЗАО «БФЗ»

  
(подпись)

Главатских С.А.

Главный инженер ЗАО «БФЗ»

  
(подпись)

Назарцев В.Е.

Для служебного пользования  
экз. № \_\_\_\_\_

ЗАО "Березовский фармацевтический завод"  
г. Березовский Свердловской области

**«УТВЕРЖДАЮ»**

Директор ЗАО «Березовский  
фармацевтический завод»



Шубарин С.В.  
2012 г.

**ПРОМЫШЛЕННЫЙ РЕГЛАМЕНТ**  
**на производство мягких желатиновых капсул**  
**холина альфосцерата 400 мг**

**ПР 59271071- 21 – 12**

г. Березовский  
Свердловская обл., 2012 г

СТАНДАРТ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ ПРЕДПРИЯТИЯ**

---

ЗАО «Березовский фармацевтический завод»

**Холина альфосцерат  
капсулы 400 мг**

**ФСП 42-**

Холина альфосцерат

Настоящая фармакопейная статья предприятия распространяется на Холина альфосцерат капсулы 400 мг, применяемые в качестве лекарственного средства.

**ПРОИЗВОДИТЕЛЬ**

ЗАО НПО «Европа-Биофарм»

**ФАСОВЩИК (ПЕРВИЧНАЯ УПАКОВКА)**

ЗАО «Березовский фармацевтический завод»

**УПАКОВЩИК (ВТОРИЧНАЯ УПАКОВКА)**

ЗАО «Березовский фармацевтический завод»

**ВЫПУСКАЮЩИЙ КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА**

ЗАО «Березовский фармацевтический завод»

**ЗАЯВИТЕЛЬ (в ФГБУ «НЦ ЭСМП» Минздрава России)**

ЗАО «Березовский фармацевтический завод»

«УТВЕРЖДАЮ»



Директор по развитию ЗАО «Березовский

фармацевтический завод»

к.ф.н. Сокирка В.В.

« \_\_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2012 г.

## АКТ ВНЕДРЕНИЯ

### результатов диссертационной работы

**Ивановой Наталии Александровны**

«Разработка технологии мягких желатиновых капсул с гидрофильными наполнителями»,  
представленной на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук,  
в производство ЗАО «Березовский фармацевтический завод»  
623704, Свердловская область, г. Березовский, ул. Кольцевая, 13 А.  
Телефон, факс: (343) 378-97-01. [www.uralbfz.ru](http://www.uralbfz.ru)

Директор ЗАО «Березовский фармацевтический завод» (ЗАО «БФЗ») Шубарин С.В.,  
директор по производству, к.ф.н. Главатских С.А., главный инженер Назарцев В.Е.  
составили настоящий акт о том, что результаты исследований, полученные в ходе  
выполнения диссертационной работы Ивановой Наталии Александровны  
(аспиранта кафедры аналитической химии ГБОУ ВПО «Пермская государственная  
фармацевтическая академия Минздрава РФ», г. Пермь, ул. Крупской, 46, тел. (342) 282-58-56),  
используются в производстве при изготовлении препарата «Глиацефен 325 и 650  
капсулы», выпускаемого ЗАО «БФЗ».

«Глиацефен 325 и 650 капсулы» представляет собой комплексный препарат раствора  
холина альфосцерата и суспензии кальция гопантената в полиэтиленгликоле 400 в форме  
мягких желатиновых капсул.

Экспериментальные данные по выбору оптимального состава оболочки, исследованию  
размеров частиц и реологических свойств суспензии кальция гопантената, а также  
установлению закономерностей миграции влаги между наполнителем, оболочкой и  
окружающей средой в процессе сушки и последующего хранения капсул позволяют  
получать в производственных условиях мягкие желатиновые капсулы «Глиацефен 325 и  
650 капсулы», соответствующие требованиям нормативной документации.

Результаты диссертационных исследований использованы при разработке  
промышленного регламента производства, проекта ФСП «Глиацефен 325 и 650 капсулы»  
и материалов регистрационного досье на данный препарат.

Директор ЗАО «БФЗ»

(подпись)

Шубарин С.В.

Директор по производству ЗАО «БФЗ»

(подпись)

Главатских С.А.

Главный инженер ЗАО «БФЗ»

(подпись)

Назарцев В.Е.

Для служебного пользования  
экз. № \_\_\_\_\_

ЗАО "Березовский фармацевтический завод"  
г. Березовский Свердловской области

**« УТВЕРЖДАЮ»**

Директор ЗАО "Березовский  
Фармацевтический завод

Шубарин С.В.

2012 г.



**ПРОМЫШЛЕННЫЙ РЕГЛАМЕНТ**  
**на производство мягких желатиновых капсул**  
**«Глиацефен (холина альфосцерата 400 мг, кальция**  
**гопантената 250 мг; холина альфосцерата 200 мг,**  
**кальция гопантената 125 мг)**

**ПР 59271071- 22 – 12**

г. Березовский  
Свердловская обл., 2012 г



СТАНДАРТ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ ПРЕДПРИЯТИЯ**

---

ЗАО «Березовский фармацевтический завод»

**Глиацефен 325 и 650**

**ФСП 42-**

**капсулы**

Настоящая фармакопейная статья предприятия распространяется на Глиацефен 325 и 650 капсулы, применяемые в качестве лекарственного средства.

**ПРОИЗВОДИТЕЛЬ**

ЗАО НПО «Европа-Биофарм»

**ФАСОВЩИК (ПЕРВИЧНАЯ УПАКОВКА)**

ЗАО «Березовский фармацевтический завод»

**УПАКОВЩИК (ВТОРИЧНАЯ УПАКОВКА)**

ЗАО «Березовский фармацевтический завод»

**ВЫПУСКАЮЩИЙ КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА**

ЗАО «Березовский фармацевтический завод»

**ЗАЯВИТЕЛЬ (в ФГБУ «НЦ ЭСМП» Минздрава России)**

ЗАО «Березовский фармацевтический завод»

## **ПРИЛОЖЕНИЕ 2**

*Реологические параметры суспензии кальция гопантената  
в растворе холина альфосцерата*

Таблица 1.

**Диапазоны эффективной вязкости и напряжения сдвига  
состава 1 при температуре 25,0 °С**

№ скорости	№ диапазона	Альфа	Скорость сдвига, 1/сек	Напряжение сдвига, Па	Вязкость, Па * с
bc1	1	3,65±0,002	0,556	96,214	173,0468
bc2	1	7,8±0,003	1	205,608	205,608
bc3	1	17,83±0,002	1,667	469,9988	281,9429
bc4	1	8,22±0,006	3	216,6792	72,2264
bc5	1	10,825±0,030	5	285,347	57,0694
bc6	1	16,28±0,006	9	429,1408	47,68231
bc7	1	18,717±0,001	15	493,3801	32,89201
bc8	1	9,017±0,005	27	237,6881	8,803264
bc9	1	7,71±0,004	45	203,2356	4,516347
bc10	1	4,3±0,002	81	113,348	1,399358
bc11	1	5,34±0,003	135	140,7624	1,042684
bc12	1	6,76±0,03	243	178,1936	0,733307
bc11	1	4,43±0,001	135	116,7748	0,864999
bc10	1	3,84±0,002	81	101,2224	1,249659
bc9	1	3,05±0,003	45	80,398	1,786622
bc8	1	3,74±0,020	27	98,5864	3,651348
bc7	1	4,42±0,003	15	116,5112	7,767413
bc6	1	5,4±0,001	9	142,344	15,816
bc5	1	4,386±0,004	5	115,615	23,12299
bc4	1	4,4±0,003	3	115,984	38,66133
bc3	1	4,97±0,001	1,667	131,0092	78,5898
bc2	1	6,0±0,003	1	158,16	158,16
bc1	1	6,0±0,002	0,556	158,16	284,4604

Примечание. Каждый результат – среднее из пяти значений.

Таблица 2.

**Диапазоны эффективной вязкости и напряжения сдвига  
состава 2 при температуре 25,0 °С**

№ скорости	№ диапазона	Альфа	Скорость сдвига, 1/сек	Напряжение сдвига, Па	Вязкость, Па с
bc1	1	0,95±0,001	0,556	25,042	45,03957
bc2	1	1,4±0,002	1	36,904	36,904
bc3	1	7,05±0,001	1,667	185,838	111,4805
bc4	1	11,65±0,002	3	307,094	102,3647
bc5	1	14,775±0,002	5	389,469	77,8938
bc6	1	12,1±0,001	9	318,956	35,43956
bc7	1	14,44±0,005	15	380,6384	25,37589
bc8	1	10,1±0,003	27	266,236	9,860593
bc9	1	8,717±0,004	45	229,7801	5,106225
bc10	1	7,7±0,002	81	202,972	2,505827
bc11	1	8,2±0,001	135	216,152	1,601126
bc12	1	10,36±0,010	243	273,0896	1,123826
bc11	1	7,514±0,003	135	198,069	1,467178
bc10	1	5,68±0,005	81	149,7248	1,848454
bc9	1	4,76±0,001	45	125,4736	2,788302
bc8	1	4,6±0,006	27	121,256	4,490963
bc7	1	3,425±0,002	15	90,283	6,018867
bc6	1	2,8±0,001	9	73,808	8,200889
bc5	1	4,025±0,001	5	106,099	21,2198
bc4	1	6,517±0,002	3	171,7881	57,26271
bc3	1	8,1±0,003	1,667	213,516	128,084
bc2	1	8,125±0,002	1	214,175	214,175
bc1	1	8,52±0,003	0,556	224,5872	403,9338

Примечание. Каждый результат – среднее из пяти значений.

**Диапазоны эффективной вязкости и напряжения сдвига  
состава 3 при температуре 25,0 °С**

№ скорости	№ диапазона	Альфа	Скорость сдвига, 1/сек	Напряжение сдвига, Па	Вязкость, Па с
bc1	1	6,0±0,002	0,556	158,16	284,4604
bc2	1	15,1±0,010	1	398,036	398,036
bc3	1	24,2±0,011	1,667	637,912	382,6707
bc4	1	10,55±0,005	3	278,098	92,69933
bc5	1	15,1±0,004	5	398,036	79,6072
bc6	1	16,8±0,003	9	442,848	49,20533
bc7	1	16,8±0,001	15	442,848	29,5232
bc8	1	19,55±0,003	27	515,338	19,08659
bc9	1	22,27±0,005	45	587,0372	13,04527
bc10	1	20,6±0,013	81	543,016	6,703901
bc11	1	20,1±0,009	135	529,836	3,924711
bc12	1	20,75±0,004	243	546,97	2,250905
bc11	1	13,05±0,002	135	343,998	2,548133
bc10	1	9,45±0,003	81	249,102	3,075333
bc9	1	7,8±0,003	45	205,608	4,569067
bc8	1	5,65±0,001	27	148,934	5,516074
bc7	1	7,0±0,006	15	184,52	12,30133
bc6	1	6,4±0,006	9	168,704	18,74489
bc5	1	6,57±0,005	5	173,1852	34,63704
bc4	1	6,35±0,008	3	167,386	55,79533
bc3	1	6,95±0,001	1,667	183,202	109,8992
bc2	1	6,95±0,003	1	183,202	183,202
bc1	1	6,8±0,003	0,556	179,248	322,3885

Примечание. Каждый результат – среднее из пяти значений.

Таблица 4.

**Диапазоны эффективной вязкости и напряжения сдвига  
состава 4 при температуре 25,0 °С**

№ скорости	№ диапазона	Альфа	Скорость сдвига, 1/сек	Напряжение сдвига, Па	Вязкость, Па с
bc1	1	2,5±0,002	0,556	65,9	118,5252
bc2	1	5,65±0,001	1	148,934	148,934
bc3	1	8,35±0,002	1,667	220,106	132,0372
bc4	1	13±0,003	3	342,68	114,2267
bc5	1	13±0,005	5	342,68	68,536
bc6	1	16,55±0,001	9	436,258	48,47311
bc7	1	16,1±0,003	15	424,396	28,29307
bc8	1	17,05±0,004	27	449,438	16,64585
bc9	1	16,3±0,001	45	429,668	9,548178
bc10	1	13,75±0,001	81	362,45	4,474691
bc11	1	13,37±0,002	135	352,4332	2,610616
bc12	1	12,8±0,002	243	337,408	1,38851
bc11	1	10,25±0,003	135	270,19	2,001407
bc10	1	8,6±0,001	81	226,696	2,798716
bc9	1	7,65±0,003	45	201,654	4,4812
bc8	1	7,9±0,002	27	208,244	7,712741
bc7	1	7,9±0,001	15	208,244	13,88293
bc6	1	6,4±0,001	9	168,704	18,74489
bc5	1	5,75±0,002	5	151,57	30,314
bc4	1	4,7±0,003	3	123,892	41,29733
bc3	1	4,6±0,002	1,667	121,256	72,73905
bc2	1	4,6±0,002	1	121,256	121,256
bc1	1	4,1±0,002	0,556	108,076	194,3813

Примечание. Каждый результат – среднее из пяти значений.

Таблица 5.

**Диапазоны эффективной вязкости и напряжения сдвига  
состава 1 при температуре 35,0 °С**

№ скорости	№ диапазона	Альфа	Скорость сдвига, 1/сек	Напряжение сдвига, Па	Вязкость, Па с
bc1	1	5,7±0,003	0,556	150,252	270,2374101
bc2	2	2,64±0,002	1	687,9312	687,9312
bc3	2	5,68±0,002	1,667	1480,0944	887,8790642
bc4	2	3,8±0,002	3	990,204	330,068
bc5	2	3,77±0,001	5	982,3866	196,47732
bc6	2	4,07±0,005	9	1060,5606	117,8400667
bc7	2	3,23±0,001	15	841,6734	56,11156
bc8	2	3,15±0,002	27	820,827	30,401
bc9	2	1,91±0,003	45	497,7078	11,06017333
bc10	2	1,217±0,001	81	317,12586	3,915134074
bc11	2	0,95±0,001	135	247,551	1,833711111
bc12	2	1,11±0,003	243	289,2438	1,190303704
bc11	2	0,9±0,001	135	234,522	1,7372
bc10	1	12,14±0,003	81	320,0104	3,950745679
bc9	1	11,47±0,002	45	302,3492	6,718871111
bc8	1	9,44±0,005	27	248,8384	9,216237037
bc7	1	11,08±0,002	15	292,0688	19,47125333
bc6	1	19,375±0,002	9	510,725	56,74722222
bc5	1	16,34±0,001	5	430,7224	86,14448
bc4	1	12,78±0,003	3	336,8808	112,2936
bc3	1	11,9±0,002	1,667	313,684	188,1727654
bc2	1	10,34±0,003	1	272,5624	272,5624
bc1	1	10,1±0,002	0,556	266,236	478,8417266

Примечание. Каждый результат – среднее из пяти значений.

Таблица 6.

**Диапазоны эффективной вязкости и напряжения сдвига  
состава 2 при температуре 35,0 °С**

№ скорости	№ диапазона	Альфа	Скорость сдвига, 1/сек	Напряжение сдвига, Па	Вязкость, Па с
bc1	1	0,65±0,001	0,556	17,134	30,81655
bc2	1	2,35±0,002	1	61,946	61,946
bc3	1	18,3±0,001	1,667	482,388	289,3749
bc4	1	30,54±0,003	3	805,0344	268,3448
bc5	1	40,9±0,002	5	1078,124	215,6248
bc6	1	21±0,002	9	553,56	61,50667
bc7	1	27,23±0,005	15	717,7828	47,85219
bc8	1	19,96±0,004	27	526,1456	19,48687
bc9	1	16,79±0,003	45	442,5844	9,835209
bc10	1	14,77±0,001	81	389,3372	4,806632
bc11	1	14,39±0,003	135	379,3204	2,809781
bc12	1	16,325±0,002	243	430,327	1,770893
bc11	1	12,47±0,02	135	328,7092	2,434883
bc10	1	11,34±0,003	81	298,9224	3,6904
bc9	1	10,19±0,002	45	268,6084	5,969076
bc8	1	11,43±0,001	27	301,2948	11,15907
bc7	1	13,09±0,003	15	345,0524	23,00349
bc6	1	16,53±0,001	9	435,7308	48,41453
bc5	1	32,16±0,003	5	847,7376	169,5475
bc4	1	12,08±0,005	3	318,4288	106,1429
bc3	1	10,97±0,001	1,667	289,1692	173,4668
bc2	1	7,9±0,002	1	208,244	208,244
bc1	1	9,075±0,003	0,556	239,217	430,2464

Примечание. Каждый результат – среднее из пяти значений.



Таблица 7.

**Диапазоны эффективной вязкости и напряжения сдвига  
состава 3 при температуре 35,0 °С**

№ скорости	№ диапазона	Альфа	Скорость сдвига, 1/сек	Напряжение сдвига, Па	Вязкость, Па с
bc1	1	1,2±0,002	0,556	31,632	56,89208633
bc2	1	3,225±0,003	1	85,011	85,011
bc3	1	5,275±0,001	1,667	139,049	83,41271746
bc4	1	9,77±0,001	3	257,5372	85,84573333
bc5	1	21,32±0,002	5	561,9952	112,39904
bc6	1	26,87±0,002	9	708,2932	78,69924444
bc7	1	25,717±0,003	15	677,90012	45,19334133
bc8	1	23,28±0,002	27	613,6608	22,72817778
bc9	1	20,09±0,005	45	529,5724	11,76827556
bc10	1	18,98±0,001	81	500,3128	6,176701235
bc11	1	10,62±0,002	135	279,9432	2,073653333
bc12	1	10,6±0,002	243	279,416	1,149860082
bc11	1	8,24±0,002	135	217,2064	1,608936296
bc10	1	7,175±0,001	81	189,133	2,334975309
bc9	1	6,1±0,001	45	160,796	3,573244444
bc8	1	5,85±0,003	27	154,206	5,711333333
bc7	1	9,1125±0,002	15	240,2055	16,0137
bc6	1	7,67±0,003	9	202,1812	22,46457778
bc5	1	6,96±0,002	5	183,4656	36,69312
bc4	1	5,24±0,001	3	138,1264	46,04213333
bc3	1	7,47±0,001	1,667	196,9092	118,1218956
bc2	1	8,26±0,002	1	217,7336	217,7336
bc1	1	8,275±0,003	0,556	218,129	392,3183453

Примечание. Каждый результат – среднее из пяти значений.

Таблица 8.

**Диапазоны эффективной вязкости и напряжения сдвига  
состава 4 при температуре 35,0 °С**

№ скорости	№ диапазона	Альфа	Скорость сдвига, 1/сек	Напряжение сдвига, Па	Вязкость, Па с
bc1	1	6,525±0,002	0,556	171,999	309,3507
bc2	1	8,8±0,003	1	231,968	231,968
bc3	1	11,27±0,001	1,667	297,0772	178,2107
bc4	1	23,84±0,002	3	628,4224	209,4741
bc5	1	26,34±0,003	5	694,3224	138,8645
bc6	1	22,13±0,005	9	583,3468	64,81631
bc7	1	20,18±0,004	15	531,9448	35,46299
bc8	1	12,29±0,002	27	323,9644	11,99868
bc9	1	12,8±0,001	45	337,408	7,497956
bc10	1	9,36±0,006	81	246,7296	3,046044
bc11	1	8,63±0,005	135	227,4868	1,685087
bc12	1	9,33±0,007	243	245,9388	1,012094
bc11	1	6,93±0,002	135	182,6748	1,353147
bc10	1	5,78±0,002	81	152,3608	1,880998
bc9	1	5,53±0,001	45	145,7708	3,239351
bc8	1	6,34±0,003	27	167,1224	6,189719
bc7	1	9,76±0,005	15	257,2736	17,15157
bc6	1	8,56±0,001	9	225,6416	25,07129
bc5	1	8,67±0,002	5	228,5412	45,70824
bc4	1	13,59±0,003	3	358,2324	119,4108
bc3	1	17,2±0,005	1,667	453,392	271,9808
bc2	1	17,17±0,003	1	452,6012	452,6012
bc1	1	16,3±0,001	0,556	429,668	772,7842

Примечание. Каждый результат – среднее из пяти значений.

Таблица 9.

**Диапазоны эффективной вязкости и напряжения сдвига  
состава 1 при температуре 45,0 °С**

№ скорости	№ диапазона	Альфа	Скорость сдвига, 1/сек	Напряжение сдвига, Па	Вязкость, Па с
bc1	2	1,85±0,002	0,556	482,073	867,0377698
bc2	2	1,67±0,001	1	435,1686	435,1686
bc3	2	2,96±0,002	1,667	771,3168	462,6975405
bc4	2	2,75±0,002	3	716,595	238,865
bc5	2	2,73±0,002	5	711,3834	142,27668
bc6	2	1,95±0,003	9	508,131	56,459
bc7	2	1,85±0,003	15	482,073	32,1382
bc8	2	2,4±0,002	27	625,392	23,16266667
bc9	2	1,5625±0,003	45	407,15625	9,047916667
bc10	2	1,36±0,001	81	354,3888	4,37517037
bc11	2	0,8±0,003	135	208,464	1,544177778
bc12	2	0,79±0,001	243	205,8582	0,847153086
bc11	1	6,6±0,003	135	173,976	1,288711111
bc10	1	7,42±0,002	81	195,5912	2,414706173
bc9	1	8,18±0,002	45	215,6248	4,791662222
bc8	1	10,48±0,003	27	276,2528	10,23158519
bc7	1	13,67±0,002	15	360,3412	24,02274667
bc6	1	11,21±0,003	9	295,4956	32,83284444
bc5	1	16,52±0,005	5	435,4672	87,09344
bc4	2	1,62±0,001	3	422,1396	140,7132
bc3	2	1,84±0,001	1,667	479,4672	287,6227954
bc2	2	1,5±0,003	1	390,87	390,87
bc1	2	1,7±0,002	0,556	442,986	796,7374101

Примечание. Каждый результат – среднее из пяти значений.

Таблица 10.

**Диапазоны эффективной вязкости и напряжения сдвига  
состава 2 при температуре 45,0 °С**

№ скорости	№ диапазона	Альфа	Скорость сдвига, 1/сек	Напряжение сдвига, Па	Вязкость, Па с
bc1	2	2,05±0,001	0,556	534,189	960,7716
bc2	2	2,65±0,002	1	690,537	690,537
bc3	2	5,12±0,001	1,667	1334,17	800,3417
bc4	2	6,93±0,002	3	1805,819	601,9398
bc5	2	6,43±0,003	5	1675,529	335,1059
bc6	2	3,87±0,002	9	1008,445	112,0494
bc7	2	5,82±0,002	15	1516,576	101,105
bc8	2	2,93±0,003	27	763,4994	28,27776
bc9	2	1,875±0,003	45	488,5875	10,8575
bc10	2	1,4±0,003	81	364,812	4,503852
bc11	2	1,13±0,002	135	294,4554	2,181151
bc12	2	1,0±0,001	243	260,58	1,072346
bc11	2	0,9±0,001	135	234,522	1,7372
bc10	2	0,7±0,002	81	182,406	2,251926
bc9	2	0,96±0,001	45	250,1568	5,55904
bc8	2	1,31±0,003	27	341,3598	12,64296
bc7	2	1,62±0,001	15	422,1396	28,14264
bc6	2	1,57±0,001	9	409,1106	45,45673
bc5	2	2,13±0,002	5	555,0354	111,0071
bc4	2	2,91±0,002	3	758,2878	252,7626
bc3	2	3,825±0,001	1,667	996,7185	597,9115
bc2	2	3,74±0,001	1	974,5692	974,5692
bc1	2	3,43±0,002	0,556	893,7894	1607,535

Примечание. Каждый результат – среднее из пяти значений.

Таблица 11.

**Диапазоны эффективной вязкости и напряжения сдвига  
состава 3 при температуре 45,0 °С**

№ скорости	№ диапазона	Альфа	Скорость сдвига, 1/сек	Напряжение сдвига, Па	Вязкость, Па с
bc1	2	1,45±0,001	0,556	377,841	679,5701
bc2	2	1,8±0,003	1	469,044	469,044
bc3	2	1,95±0,001	1,667	508,131	304,8176
bc4	2	2,425±0,002	3	631,9065	210,6355
bc5	2	2,175±0,003	5	566,7615	113,3523
bc6	2	2,4±0,003	9	625,392	69,488
bc7	2	2,4±0,002	15	625,392	41,6928
bc8	2	1,9±0,001	27	495,102	18,3371
bc9	2	1,9±0,002	45	495,102	11,0023
bc10	2	1,8±0,002	81	469,044	5,7907
bc11	2	1,5±0,001	135	390,87	2,8953
bc12	2	1,3±0,003	243	338,754	1,3940
bc11	2	1,0±0,003	135	260,58	1,9302
bc10	2	0,85±0,002	81	221,493	2,7345
bc9	2	0,9±0,001	45	234,522	5,2116
bc8	2	0,95±0,002	27	247,551	9,1686
bc7	2	1,3±0,002	15	338,754	22,5836
bc6	2	1,0±0,001	9	260,58	28,9533
bc5	2	1,0±0,003	5	260,58	52,116
bc4	2	0,97±0,001	3	252,7626	84,2542
bc3	2	0,76±0,002	1,667	198,0408	118,8007
bc2	2	1,0±0,003	1	260,58	260,58
bc1	2	0,9±0,003	0,556	234,522	421,8022

Примечание. Каждый результат – среднее из пяти значений.

Таблица 12.

**Диапазоны эффективной вязкости и напряжения сдвига  
состава 4 при температуре 45,0 °С**

№ скорости	№ диапазона	Альфа	Скорость сдвига, 1/сек	Напряжение сдвига, Па	Вязкость, Па с
bc1	2	1,55±0,002	0,556	403,899	726,4371
bc2	2	1,48±0,001	1	385,6584	385,6584
bc3	2	1,74±0,002	1,667	453,4092	271,9911
bc4	2	1,9±0,002	3	495,102	165,034
bc5	2	1,9±0,003	5	495,102	99,0204
bc6	2	2,02±0,001	9	526,3716	58,4857
bc7	2	1,8±0,001	15	469,044	31,2696
bc8	2	1,9±0,003	27	495,102	18,3371
bc9	2	1,43±0,001	45	372,6294	8,2807
bc10	2	1,5±0,002	81	390,87	4,8256
bc11	2	1,7±0,003	135	442,986	3,2814
bc12	2	1,9±0,001	243	495,102	2,0375
bc11	2	1,6±0,004	135	416,928	3,0884
bc10	2	1,2±0,005	81	312,696	3,8604
bc9	2	1,0±0,001	45	260,58	5,7907
bc8	2	0,975±0,003	27	254,0655	9,4098
bc7	2	0,95±0,002	15	247,551	16,5034
bc6	2	0,9±0,005	9	234,522	26,058
bc5	2	0,9±0,001	5	234,522	46,9044
bc4	2	0,8±0,003	3	208,464	69,488
bc3	2	0,5±0,003	1,667	130,29	78,1584
bc2	2	0,5±0,002	1	130,29	130,29
bc1	2	0,6±0,001	0,556	156,348	281,2014

Примечание. Каждый результат – среднее из пяти значений.

Таблица 13.

**Диапазоны эффективной вязкости и напряжения сдвига  
состава 5 при температуре 25,0 °С**

№ скорости	№ диапазона	Альфа	Скорость сдвига, 1/сек	Напряжение сдвига, Па	Вязкость, Па с
bc1	2	1,6±0,002	0,556	416,928	749,8705
bc2	2	3,1±0,003	1	807,798	807,798
bc3	2	6,73±0,003	1,667	1753,7034	1052,0116
bc4	2	5,05±0,001	3	1315,929	438,643
bc5	2	4,25±0,002	5	1107,465	221,493
bc6	2	3,72±0,002	9	969,3576	107,7064
bc7	2	3,72±0,001	15	969,3576	64,6238
bc8	2	3,775±0,003	27	983,6895	36,4329
bc9	2	2,65±0,004	45	690,537	15,3453
bc10	2	2,5125±0,002	81	654,7073	8,0828
bc11	2	2,45±0,005	135	638,421	4,7290
bc12	2	1,7±0,003	243	442,986	1,8230
bc11	2	0,9±0,001	135	234,522	1,7372
bc10	2	0,8±0,003	81	208,464	2,5736
bc9	2	0,8±0,006	45	208,464	4,6325
bc8	2	0,5±0,005	27	130,29	4,8256
bc7	2	0,5±0,002	15	130,29	8,686
bc6	2	0,45±0,001	9	117,261	13,029
bc5	2	0,45±0,002	5	117,261	23,4522
bc4	2	0,4±0,003	3	104,232	34,744
bc3	2	0,3±0,001	1,667	78,174	46,8950
bc2	2	0,35±0,002	1	91,203	91,203
bc1	2	0,35±0,003	0,556	91,203	164,0342

Примечание. Каждый результат – среднее из пяти значений.

Таблица 14.

**Диапазоны эффективной вязкости и напряжения сдвига  
состава 5 при температуре 35,0 °С**

№ скорости	№ диапазона	Альфа	Скорость сдвига, 1/сек	Напряжение сдвига, Па	Вязкость, Па с
bc1	2	3,86±0,002	0,556	1005,839	1809,063
bc2	2	6,28±0,001	1	1636,442	1636,442
bc3	2	2,825±0,003	1,667	736,1385	441,5948
bc4	2	3,0±0,002	3	781,74	260,58
bc5	2	2,65±0,002	5	690,537	138,1074
bc6	2	2,3±0,001	9	599,334	66,5927
bc7	2	2,2±0,005	15	573,276	38,2184
bc8	2	2±0,001	27	521,16	19,3022
bc9	2	1,45±0,003	45	377,841	8,3965
bc10	2	1,65±0,003	81	429,957	5,3081
bc11	2	1,7±0,002	135	442,986	3,2814
bc12	2	1,925±0,006	243	501,6165	2,0643
bc11	2	1,975±0,008	135	514,6455	3,8122
bc10	2	1,75±0,001	81	456,015	5,62982
bc9	2	1,4±0,002	45	364,812	8,1069
bc8	2	1,4±0,002	27	364,812	13,5116
bc7	2	1,65±0,002	15	429,957	28,6638
bc6	2	1,65±0,001	9	429,957	47,773
bc5	2	1,43±0,003	5	372,6294	74,5259
bc4	2	1,4±0,005	3	364,812	121,604
bc3	2	1,35±0,001	1,667	351,783	211,0276
bc2	2	1,35±0,003	1	351,783	351,783
bc1	2	1,2±0,002	0,556	312,696	562,4029

Примечание. Каждый результат – среднее из пяти значений.



Таблица 15.

**Диапазоны эффективной вязкости и напряжения сдвига  
состава 5 при температуре 45,0 °С**

№ скорости	№ диапазона	Альфа	Скорость сдвига, 1/сек	Напряжение сдвига, Па	Вязкость, Па с
bc1	2	1,7±0,002	0,556	442,986	796,7374
bc2	2	1,7±0,003	1	442,986	442,986
bc3	2	4,61±0,006	1,667	1201,2738	720,6202
bc4	2	4,1±0,008	3	1068,378	356,126
bc5	2	4,0±0,002	5	1042,32	208,464
bc6	2	3,53±0,001	9	919,8474	102,2053
bc7	2	3±0,003	15	781,74	52,116
bc8	2	3,6±0,005	27	938,088	34,744
bc9	2	2,63±0,004	45	685,3254	15,2295
bc10	2	2,67±0,002	81	695,7486	8,5895
bc11	2	3,47±0,004	135	904,2126	6,6979
bc12	2	1,85±0,006	243	482,073	1,9838
bc11	2	1,16±0,004	135	302,2728	2,2391
bc10	2	1,575±0,002	81	410,4135	5,0668
bc9	2	0,775±0,001	45	201,9495	4,4878
bc8	2	1,72±0,001	27	448,1976	16,5999
bc7	2	0,8±0,005	15	208,464	13,8976
bc6	2	0,7±0,002	9	182,406	20,2673
bc5	2	0,8±0,003	5	208,464	41,6928
bc4	2	0,45±0,005	3	117,261	39,087
bc3	2	0,5±0,005	1,667	130,29	78,1584
bc2	2	0,5±0,001	1	130,29	130,29
bc1	2	0,5±0,003	0,556	130,29	234,3345

Примечание. Каждый результат – среднее из пяти значений.

Таблица 16.

**Диапазоны эффективной вязкости и напряжения сдвига  
состава б при температуре 25,0 °С**

№ скорости	№ диапазона	Альфа	Скорость сдвига, 1/сек	Напряжение сдвига, Па	Вязкость, Па с
bc1	2	1,82±0,001	0,556	474,2556	852,9777
bc2	2	2,7±0,005	1	703,566	703,566
bc3	2	3,32±0,002	1,667	865,1256	518,9716
bc4	2	2,95±0,002	3	768,711	256,237
bc5	2	2,7±0,003	5	703,566	140,7132
bc6	2	2,85±0,001	9	742,653	82,517
bc7	2	3,2±0,001	15	833,856	55,5904
bc8	2	3,2±0,005	27	833,856	30,8836
bc9	2	3,2±0,008	45	833,856	18,5301
bc10	2	2,125±0,001	81	553,7325	6,8362
bc11	2	2,13±0,003	135	555,0354	4,1114
bc12	2	1,91±0,001	243	497,7078	2,0482
bc11	2	1,5±0,002	135	390,87	2,8953
bc10	2	1,3±0,003	81	338,754	4,1821
bc9	2	1,22±0,001	45	317,9076	7,0646
bc8	2	0,9±0,002	27	234,522	8,686
bc7	2	0,9±0,003	15	234,522	15,6348
bc6	2	0,9±0,001	9	234,522	26,058
bc5	2	0,9±0,001	5	234,522	46,9044
bc4	2	0,9±0,002	3	234,522	78,174
bc3	2	0,9±0,003	1,667	234,522	140,6851
bc2	2	0,9±0,002	1	234,522	234,522
bc1	2	0,9±0,001	0,556	234,522	421,8022

Примечание. Каждый результат – среднее из пяти значений.

Таблица 17.

**Диапазоны эффективной вязкости и напряжения сдвига  
состава б при температуре 35,0 °С**

№ скорости	№ диапазона	Альфа	Скорость сдвига, 1/сек	Напряжение сдвига, Па	Вязкость, Па с
bc1	2	1,53±0,002	0,556	398,6874	717,0637
bc2	2	1,8±0,001	1	469,044	469,044
bc3	2	1,8±0,003	1,667	469,044	281,3701
bc4	2	3,0±0,002	3	781,74	260,58
bc5	2	2,1±0,003	5	547,218	109,4436
bc6	2	2,21±0,003	9	575,8818	63,9869
bc7	2	2,44±0,005	15	635,8152	42,3877
bc8	2	2,7±0,001	27	703,566	26,058
bc9	2	2,58±0,001	45	672,2964	14,9399
bc10	2	2,6±0,002	81	677,508	8,3643
bc11	2	2,84±0,003	135	740,0472	5,4818
bc12	2	1,37±0,005	243	356,9946	1,4691
bc11	2	1,0±0,001	135	260,58	1,9302
bc10	2	0,9±0,001	81	234,522	2,8953
bc9	2	0,98±0,001	45	255,3684	5,6749
bc8	2	0,62±0,001	27	161,5596	5,9837
bc7	2	0,45±0,001	15	117,261	7,8174
bc6	2	0,8±0,003	9	208,464	23,1627
bc5	2	0,7±0,002	5	182,406	36,4812
bc4	2	1,0±0,002	3	260,58	86,86
bc3	2	1,56±0,001	1,667	406,5048	243,8541
bc2	2	1,55±0,001	1	403,899	403,899
bc1	2	1,67±0,002	0,556	435,1686	782,6773

Примечание. Каждый результат – среднее из пяти значений.

Таблица 18.

**Диапазоны эффективной вязкости и напряжения сдвига  
состава 6 при температуре 45,0 °С**

№ скорости	№ диапазона	Альфа	Скорость сдвига, 1/сек	Напряжение сдвига, Па	Вязкость, Па с
bc1	2	1,65±0,001	0,556	429,957	773,304
bc2	2	2,2±0,002	1	573,276	573,276
bc3	2	3,52±0,001	1,667	917,2416	550,2349
bc4	2	2,6±0,001	3	677,508	225,836
bc5	2	2,5±0,003	5	651,45	130,29
bc6	2	2,6±0,001	9	677,508	75,2787
bc7	2	2,6±0,002	15	677,508	45,1672
bc8	2	2,53±0,002	27	659,2674	24,4173
bc9	2	1,64±0,003	45	427,3512	9,4967
bc10	2	1,55±0,003	81	403,899	4,9864
bc11	2	1,7±0,003	135	442,986	3,2814
bc12	2	1,35±0,002	243	351,783	1,4477
bc11	2	0,7±0,001	135	182,406	1,3512
bc10	2	0,5±0,002	81	130,29	1,6085
bc9	2	0,5±0,003	45	130,29	2,8953
bc8	2	0,5±0,002	27	130,29	4,8256
bc7	2	0,45±0,001	15	117,261	7,8174
bc6	2	0,4±0,001	9	104,232	11,5813
bc5	2	0,3±0,001	5	78,174	15,6348
bc4	2	0,3±0,001	3	78,174	26,058
bc3	2	0,3±0,001	1,667	78,174	46,8950
bc2	2	0,3±0,001	1	78,174	78,174
bc1	2	0,17±0,001	0,556	44,2986	79,6737

Примечание. Каждый результат – среднее из пяти значений.

Таблица 19.

**Диапазоны эффективной вязкости и напряжения сдвига  
состава 7 при температуре 25,0 °С**

№ скорости	№ диапазона	Альфа	Скорость сдвига, 1/сек	Напряжение сдвига, Па	Вязкость, Па с
bc1	2	2,0±0,002	0,556	521,16	937,3381
bc2	2	2,55±0,001	1	664,479	664,479
bc3	2	3,29±0,003	1,667	857,3082	514,2821
bc4	2	3,1±0,002	3	807,798	269,266
bc5	2	3,2±0,002	5	833,856	166,7712
bc6	2	3,5±0,002	9	912,03	101,3367
bc7	2	3,2±0,001	15	833,856	55,5904
bc8	2	3,15±0,002	27	820,827	30,401
bc9	2	2,83±0,002	45	737,4414	16,3876
bc10	2	2,43±0,005	81	633,2094	7,8174
bc11	2	2,37±0,002	135	617,5746	4,5746
bc12	2	2,32±0,003	243	604,5456	2,4878
bc11	2	1,24±0,003	135	323,1192	2,3935
bc10	2	0,7±0,002	81	182,406	2,2519
bc9	2	0,45±0,001	45	117,261	2,6058
bc8	2	0,4±0,002	27	104,232	3,8604
bc7	2	0,7±0,002	15	182,406	12,1604
bc6	2	0,55±0,003	9	143,319	15,9243
bc5	2	0,3±0,003	5	78,174	15,6348
bc4	2	0,225±0,001	3	58,6305	19,5435
bc3	1	2,6±0,001	1,667	68,536	41,1134
bc2	1	3,2±0,002	1	84,352	84,352
bc1	1	3,2±0,002	0,556	84,352	151,7122

Примечание. Каждый результат – среднее из пяти значений.

**Диапазоны эффективной вязкости и напряжения сдвига  
состава 7 при температуре 35,0 °С**

№ скорости	№ диапазона	Альфа	Скорость сдвига, 1/сек	Напряжение сдвига, Па	Вязкость, Па с
bc1	2	2,01±0,001	0,556	523,7658	942,0248
bc2	2	6,79±0,001	1	1769,3382	1769,3382
bc3	2	5,3±0,002	1,667	1381,074	828,4787
bc4	2	5,36±0,001	3	1396,7088	465,5696
bc5	2	5,025±0,002	5	1309,4145	261,8829
bc6	2	4,275±0,002	9	1113,9795	123,7755
bc7	2	3,43±0,001	15	893,7894	59,5860
bc8	2	2,925±0,003	27	762,1965	28,2295
bc9	2	2,52±0,005	45	656,6616	14,59248
bc10	2	2,0±0,004	81	521,16	6,4341
bc11	2	1,99±0,005	135	518,5542	3,8411
bc12	2	2,02±0,001	243	526,3716	2,1661
bc11	2	1,7±0,001	135	442,986	3,2814
bc10	2	1,4±0,002	81	364,812	4,5039
bc9	2	1,4±0,002	45	364,812	8,1069
bc8	2	1,4±0,001	27	364,812	13,5116
bc7	2	1,2±0,001	15	312,696	20,8464
bc6	2	1,2±0,002	9	312,696	34,744
bc5	2	1,2±0,002	5	312,696	62,5392
bc4	2	0,9±0,001	3	234,522	78,174
bc3	2	1,12±0,001	1,667	291,8496	175,0747
bc2	2	1,2±0,002	1	312,696	312,696
bc1	2	0,9±0,001	0,556	234,522	421,8022

Примечание. Каждый результат – среднее из пяти значений.

Таблица 21.

**Диапазоны эффективной вязкости и напряжения сдвига  
состава 7 при температуре 45,0 °С**

№ скорости	№ диапазона	Альфа	Скорость сдвига, 1/сек	Напряжение сдвига, Па	Вязкость, Па с
bc1	2	0,87±0,001	0,556	226,7046	407,7421
bc2	2	1,93±0,002	1	502,9194	502,9194
bc3	2	2,3±0,001	1,667	599,334	359,5285
bc4	2	2,84±0,001	3	740,0472	246,6824
bc5	2	1,92±0,002	5	500,3136	100,0627
bc6	2	1,85±0,003	9	482,073	53,5637
bc7	2	1,8±0,003	15	469,044	31,2696
bc8	2	2,0±0,001	27	521,16	19,3022
bc9	2	1,75±0,001	45	456,015	10,1337
bc10	2	1,5±0,005	81	390,87	4,8256
bc11	2	1,65±0,001	135	429,957	3,1849
bc12	2	2±0,001	243	521,16	2,1447
bc11	2	1,7±0,002	135	442,986	3,2814
bc10	2	1,65±0,003	81	429,957	5,3081
bc9	2	1,4±0,002	45	364,812	8,1069
bc8	2	1,33±0,006	27	346,5714	12,8360
bc7	2	0,9±0,001	15	234,522	15,6348
bc6	2	0,8±0,001	9	208,464	23,1627
bc5	2	0,87±0,003	5	226,7046	45,3409
bc4	2	0,45±0,002	3	117,261	39,087
bc3	2	0,5±0,002	1,667	130,29	78,1584
bc2	2	0,5±0,001	1	130,29	130,29
bc1	2	0,4±0,003	0,556	104,232	187,4676

Примечание. Каждый результат – среднее из пяти значений.

Таблица 22.

**Диапазоны эффективной вязкости и напряжения сдвига  
состава 8 при температуре 25,0 °С**

№ скорости	№ диапазона	Альфа	Скорость сдвига, 1/сек	Напряжение сдвига, Па	Вязкость, Па с
bc1	2	1,875±0,001	0,556	488,5875	878,7545
bc2	2	6,25±0,002	1	1628,625	1628,625
bc3	2	7,54±0,001	1,667	1964,7732	1178,6282
bc4	2	6,6±0,002	3	1719,828	573,276
bc5	2	6,2±0,002	5	1615,596	323,1192
bc6	2	5,05±0,003	9	1315,929	146,2143
bc7	2	4,05±0,003	15	1055,349	70,3566
bc8	2	3,4±0,002	27	885,972	32,8138
bc9	2	2,83±0,001	45	737,4414	16,3876
bc10	2	2,45±0,001	81	638,421	7,8817
bc11	2	1,9±0,001	135	495,102	3,6674
bc12	2	2,13±0,002	243	555,0354	2,2841
bc11	2	1,7±0,003	135	442,986	3,2814
bc10	2	1,75±0,002	81	456,015	5,6298
bc9	2	1,35±0,001	45	351,783	7,8174
bc8	2	1,35±0,005	27	351,783	13,029
bc7	2	1,825±0,003	15	475,5585	31,7039
bc6	2	1,65±0,001	9	429,957	47,773
bc5	2	1,65±0,003	5	429,957	85,9914
bc4	2	1,4±0,002	3	364,812	121,604
bc3	2	1,65±0,001	1,667	429,957	257,9226
bc2	2	1,65±0,001	1	429,957	429,957
bc1	2	1,35±0,002	0,556	351,783	632,7032

Примечание. Каждый результат – среднее из пяти значений.



Таблица 23.

**Диапазоны эффективной вязкости и напряжения сдвига  
состава 8 при температуре 35,0 °С**

№ скорости	№ диапазона	Альфа	Скорость сдвига, 1/сек	Напряжение сдвига, Па	Вязкость, Па с
bc1	2	1,8±0,001	0,556	469,044	843,6043
bc2	2	1,8±0,002	1	469,044	469,044
bc3	2	1,98±0,002	1,667	515,9484	309,5071
bc4	2	4,24±0,001	3	1104,8592	368,2864
bc5	2	3,73±0,002	5	971,9634	194,3927
bc6	2	3,28±0,003	9	854,7024	94,9669
bc7	2	2,7±0,001	15	703,566	46,9044
bc8	2	2,7±0,002	27	703,566	26,058
bc9	2	1,9±0,001	45	495,102	11,0023
bc10	2	1,775±0,002	81	462,5295	5,7102
bc11	2	1,69±0,005	135	440,3802	3,2621
bc12	2	1,67±0,001	243	435,1686	1,7908
bc11	2	1,075±0,002	135	280,1235	2,0750
bc10	2	1,075±0,003	81	280,1235	3,4583
bc9	2	0,5±0,003	45	130,29	2,8953
bc8	2	0,88±0,001	27	229,3104	8,4930
bc7	2	0,5±0,003	15	130,29	8,686
bc6	2	0,45±0,001	9	117,261	13,029
bc5	2	0,3±0,001	5	78,174	15,6348
bc4	2	0,3±0,002	3	78,174	26,058
bc3	2	0,225±0,003	1,667	58,6305	35,1713
bc2	2	0,3±0,001	1	78,174	78,174
bc1	1	1,58±0,002	0,556	41,6488	74,9079

Примечание. Каждый результат – среднее из пяти значений.

Таблица 24.

**Диапазоны эффективной вязкости и напряжения сдвига  
состава 8 при температуре 45,0 °С**

№ скорости	№ диапазона	Альфа	Скорость сдвига, 1/сек	Напряжение сдвига, Па	Вязкость, Па с
bc1	2	2,33±0,002	0,556	607,1514	1091,999
bc2	2	3,72±0,001	1	969,3576	969,3576
bc3	2	2,3±0,001	1,667	599,334	359,5285
bc4	2	2,3±0,002	3	599,334	199,778
bc5	2	2,1±0,003	5	547,218	109,4436
bc6	2	1,8±0,002	9	469,044	52,116
bc7	2	1,8±0,001	15	469,044	31,2696
bc8	2	2,3±0,002	27	599,334	22,1976
bc9	2	2,15±0,003	45	560,247	12,4499
bc10	2	1,8±0,001	81	469,044	5,7907
bc11	2	1,8±0,001	135	469,044	3,4744
bc12	2	2,11±0,002	243	549,8238	2,2626
bc11	2	1,125±0,002	135	293,1525	2,1715
bc10	2	0,95±0,005	81	247,551	3,0562
bc9	2	1,36±0,003	45	354,3888	7,8753
bc8	2	0,8±0,001	27	208,464	7,7209
bc7	2	0,8±0,001	15	208,464	13,8976
bc6	2	0,95±0,002	9	247,551	27,5057
bc5	2	0,8±0,002	5	208,464	41,6928
bc4	2	0,5±0,001	3	130,29	43,43
bc3	2	0,45±0,001	1,667	117,261	70,3425
bc2	2	0,45±0,001	1	117,261	117,261
bc1	2	0,45±0,001	0,556	117,261	210,9011

Примечание. Каждый результат – среднее из пяти значений.

*Динамика сушки капсул «Глиацефен 325»*

Таблица 25.

**Динамика сушки капсул «Глиацефен 325»**

Время сушки, час	«Глиацефен 325»		
	Масса капсулы	Масса оболочки	Масса содержимого
0	0,8754±0,0030	0,3454±0,0039	0,5300±0,0027
2	0,8178±0,0007	0,2586±0,0046	0,5592±0,0048
12	0,8010±0,0032	0,2671±0,0031	0,5339±0,0021
24	0,7948±0,0042	0,2789±0,0044	0,5159±0,0047
48	0,7836±0,0056	0,2739±0,0032	0,5097±0,0034
72	0,7761±0,0037	0,2577±0,0025	0,5184±0,0023
144	0,7745±0,0005	0,2571±0,0030	0,5174±0,0052

Примечание. Каждый результат – среднее из пяти значений.

Таблица 26.

**Изменение влажности капсул «Глиацефен 325» в процессе сушки**

Время сушки, час	Влажность, %		
	Капсула	Оболочка	Наполнитель
0	22,89	35,00	15,00
2	17,46	13,18	19,44
12	15,73	15,96	15,61
24	15,07	19,49	12,67
48	13,85	18,02	11,62
72	13,03	12,88	13,10
144	12,85	12,68	12,93

## **ПРИЛОЖЕНИЕ 3**



# Weishardt International

ROND-POINT GEORGES JOUIMAITRE  
B.P. 259  
81305 GRAULHET CEDEX - FRANCE  
TELEPHONE 33 - (0)5 63 42 14 41  
TELEFAX 33 - (0)5 63 42 35 18

27 March 2007

## CERTIFICATE OF QUALITY

**CUSTOMER** : ST FOODS (FOR MIRPHARM) - RUSSIE  
**QUALITY** : PHARMACEUTICAL GELATINE 200 BLOOM GRAIN - PIG SKIN  
**ARTICLE** : 08G1002715\*  
**BATCH NR.** : 081070087 **SHIPMENT** : 26/03/2007

TITLE	CONFORMITY	VALUE
Definition	EP-USP/NF	conform
Characters (appearance, solubility)	EP	conform
Identification (Test A, Test B)	EP-USP/NF	conform to test
<b>Tests</b>		
pH	EP	5,22
Conductivity	EP	max 1 mS/cm
Sulphur dioxide		max 10 mg/kg
Peroxide	EP	max 10 mg/kg (*)
Gel strength (Bloom value)	EP	199
Arsenic	USP/NF	max 0,8 mg/kg (*)
Heavy Metals	USP/NF	max 50 mg/kg (*)
Loss on drying	EP	max 15 %
Iron	EP	max 30 mg/kg (*)
Chromium	EP	max 10 mg/kg (*)
Zinc	EP	max 30 mg/kg (*)
Residue on ignition	USP/NF	max 2 % (*)
<b>Microbial limits</b>		
Micro-organisms (counting method at 30°C)	EP-USP/NF	<10 in 1 g
Escherichia coli	EP-USP/NF	absent in 10 g
Salmonella	EP-USP/NF	absent in 10 g
<b>Storage</b>	EP	conform
Packaging and storage	EP-USP/NF	conform
Labelling	EP	conform
<b>Others physico-chemical characteristics</b>		
Viscosity (6,67 % and 60°C)		30,9 mp
Particle size		pass thru 3,500 mm

- Gelatine obtained from acid treated pig skin.

- Parameters with an asterisk (\*) are analysed according to a periodic analysis plan.

- Quality conform to the European Pharmacopea (07/2003:0330) and to the American Pharmacopea (USP/NF)

le / **B. BOUYSSIERE**  
Quality Manager

19



**Weishardt International s.r.o.**

Priemysel'na 1  
031 01 Liptovsk'ý Mikuláš, SLOVAKIA  
Phone: ++421 (0) 44 5474 066  
Phone/fax: ++421 (0) 44 5522 187

Liptovsk'ý Mikuláš, 13.11.2006

**CERTIFICATE OF ANALYSIS**

**QUALITY:** PHARMACEUTICAL GELATINE GXB S5 (150 BLOOM) GRAIN 8 MESH  
BOVINE QUALITY

**ARTICLE:** 32G0202474AP

**BATCH Nr.:** 321060258/ 4 000 kg

**Date of preparation :** 19/08/2006

**Expiry date:** 19/08/2011

Producer: Gelima A.S. – Liptovsk'ý Mikuláš (Slovakia) – Agreement: SK 12 CE

<b>TITLE</b>	<b>CONFORMITY</b>	<b>VALUE</b>
Definition	EP / USP / NF	conform
Characters (appearance, solubility)	EP	conform
Identification (Test A, Test B)	EP / USP / NF	conform to test
<b>Tests</b>		
pH	EP	5,35
Sulphur dioxide	EP / USP / NF	1 mg/kg
Peroxide	EP	0 mg/kg
Gel strength (Bloom value)	EP	148
Arsenic	USP / NF	max 0,8 mg/kg (*)
Heavy Metals	USP / NF	max 50 mg/kg (*)
Loss on drying		11,0 %
Iron		max 15 mg/kg (*)
Zinc	EP	max 30 mg/kg (*)
<b>Microbial limits</b>		
Micro-organisms (counting method at 30°C)	EP / USP / NF	60 in 1 g
Escherichia coli	EP / USP / NF	absent in 10 g
Salmonella	EP / USP / NF	absent in 10 g
<b>Storage</b>		
Packing and storage	EP / USP / NF	conform
Labelling	EP	conform
<b>Other physico-chemical characteristics</b>		
Viscosity (6,67 % and 60°C)		3,64 cp
Viscosity (12,5 % and 60°C)		14,95 cp
Viscosity breakdown at 12,5 % concentration and 60°C		16,2 %
Particle size		pass thru 2,38 mm

- Gelatine obtained from alkaline treated bovines hides.

Parameters with an asterisk (\*) are analyzed according to a periodic analysis plan.

*M. Brincikova*  
**M. BRINCIKOVA**

Chief for external relations and quality



# Weishardt International s.r.o.

Priemysel'na 1  
031 01 Liptovský Mikuláš, SLOVAKIA  
Phone: ++421 (0) 44 5474 066  
Phone/fax: ++421 (0) 44 5522 187

Liptovský Mikuláš, 13.11.2006

## CERTIFICATE OF ANALYSIS

**QUALITY:** PHARMACEUTICAL GELATINE GXB S5 (150 BLOOM) GRAIN 8 MESH  
BOVINE QUALITY

**ARTICLE:** 32G0102378AP

**BATCH Nr.:** 321060325/ 4 000 kg

**Date of preparation :** 31/10/2006

**Expiry date:** 31/10/2011

Producer: Gelima A.S. – Liptovský Mikuláš (Slovakia) – Agreement: SK 12 CE

TITLE	CONFORMITY	VALUE
Definition	EP / USP / NF	conform
Characters (appearance, solubility)	EP	conform
Identification (Test A, Test B)	EP / USP / NF	conform to test
<b>Tests</b>		
pH	EP	5,39
Sulphur dioxide	EP / USP / NF	3 mg/kg
Peroxide	EP	0 mg/kg
Gel strength (Bloom value)	EP	160
Arsenic	USP / NF	max 0,8 mg/kg (*)
Heavy Metals	USP / NF	max 50 mg/kg (*)
Loss on drying		10,6 %
Iron		max 15 mg/kg (*)
Zinc	EP	max 30 mg/kg (*)
<b>Microbial limits</b>		
Micro-organisms (counting method at 30°C)	EP / USP / NF	50 in 1 g
Escherichia coli	EP / USP / NF	absent in 10 g
Salmonella	EP / USP / NF	absent in 10 g
Storage	EP	conform
Packing and storage	EP / USP / NF	conform
Labelling	EP	conform
<b>Other physico-chemical characteristics</b>		
Viscosity (6,67 % and 60°C)		3,76 cp
Viscosity (12,5 % and 60°C)		15,68 cp
Viscosity breakdown at 12,5 % concentration and 60°C		19,1 %
Particle size		pass thru 2,38 mm

- Gelatine obtained from alkaline treated bovines hides.

Parameters with an asterisk (\*) are analyzed according to a periodic analysis plan.

**M. BRINCIKOVA**

Chief for external relations and quality

**WEISHARDT INTERNATIONAL**

spol. s r.o.

PRUMYSLOVA

031 01 Liptovský Mikuláš, Slovakia

# ЗАО «ОБНИНСКАЯ ХИМИКО-ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПАНИЯ»

г. Обнинск, тел./факс (48439)64741

## ПАСПОРТ № 4/П

Наименование: ПАНТОГАМ

Количество: 390 кг

Номер серии: 040408

Дата производства: 08.04.08 г

Дата выпуска: 14.04.08 г

Срок годности: 4 года

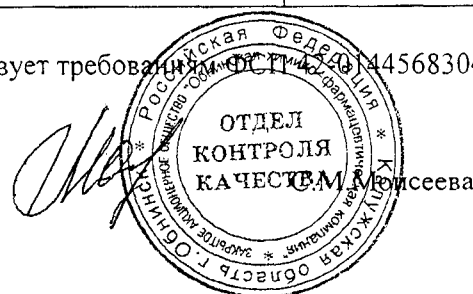
Анализ выполнен по ФСП 42-0144568304, изм. № 1, № 2, № 3

Аттестат технической компетентности лаборатории № КК-0040-06 от 27.11.06 г

Наименование показателей	Требования НД	Результаты анализа
1. Описание	Белый кристаллический порошок без запаха или со слабым специфическим запахом	Белый кристаллический порошок без запаха
2. Растворимость	Легко растворим в воде, очень мало растворим в спирте 95%, практически нерастворим в хлороформе	Соответствует ФСП
3. Подлинность	ИК-спектр	Соответствует ФСП
	Реакция с хлоридом железа	Положительная
	ТСХ	Соответствует ФСП
	Реакция на кальций	Положительная
4. Удельное вращение	От +22 до +25°	24,2
5. Прозрачность раствора	5 % раствор должен выдерживать сравнение с эталонным раствором II	Выдерживает сравнение с эталонным раствором II
6. Цветность раствора	5 % раствор должен быть бесцветным	Раствор бесцветен
7. pH	От 7,0 до 9,0	8,2
8. Пантолактон, %	Не более 0,8	0,44
9. Аминалон, %	Не более 1,3	0,9
10. Хлориды, %	Не более 0,04	Менее 0,04
11. Сульфаты, %	Не более 0,04	Менее 0,04
12. Тяжелые металлы, %	Не более 0,001	Менее 0,001
13. Вода, %	Не более 2,5	2,3
14. Остаточный органический растворитель (изопропиловый спирт), %	ГЖХ. Не более 0,5 %	0,38
15. Микробиологическая чистота	ГФ XI, вып.2, изменение № 3, категория 2.2.	Выдерживает испытания
16. Количественное определение, %	Не менее 96,5 в пересчете на сухое вещество	98,3
17. Упаковка, маркировка	Соответствие ФСП	Соответствует ФСП
18. Срок годности	4 года	до 05.12 г

Заключение: Субстанция пантогама соответствует требованиям ФСП 42-0144568304 и изм. № 1, № 2, № 3.

Начальник ОКК





**ООО «БИОН»**  
 Россия, 249032, Калужская обл., г.Обнинск,  
 Киевское ш., 109 км, ГНУ ВНИИСХРАЭ  
 Тел./факс: (48439) 5-75-52

**Паспорт № 4**

Наименование: Холина альфосцерат гидрат – субстанция-жидкость

Номер серии: 040310

Количество продукции в опытной серии, кг: 45,0

Дата изготовления: 23.03.2010

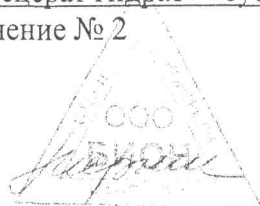
Анализ выполнен по ФСП 42-9513-08, Изменение № 1, Изменение № 2

Регистрационное удостоверение: ЛСР 000022/09 от 11.01.2009

Наименование	Требования показателей нормативно-технической документации	Результаты анализов
Описание	Вязкая, прозрачная, бесцветная или слегка окрашенная жидкость.	Вязкая, прозрачная, слегка окрашенная жидкость.
Растворимость	Легко растворим в воде и в этаноле 96%.	Соответствует
Подлинность	1. Пятно на хроматограмме раствора сравнения Р <sub>1</sub> должно находиться на уровне пятна на хроматограмме стандартного раствора холина альфосцерата. 2. Качественная реакция В на фосфаты. 3. Качественная реакция с раствором щелочи при нагревании.	1. Соответствует  2. Подлинность подтверждена. 3. Подлинность подтверждена.
Удельное вращение	От -2,0° до -3,5° (в пересчете на безводное вещество, 10% раствор в воде).	- 2,5°
Прозрачность	25% раствор субстанции в воде должен быть прозрачным или не превышать эталонный раствор I.	Прозрачный
Цветность	25% раствор субстанции должен быть бесцветным или выдерживать сравнение со стандартом Y <sub>5</sub> .	Бесцветный
pH	От 5,0 до 7,0 (25% водный раствор).	5,8
Посторонние примеси	ТСХ, сумма примесей - не более 4,0%.	Менее 4%.
Тяжёлые металлы	Не более 0,001%	Менее 0,001%.
Вода	От 13,0 до 20,0 %.	18,9%
Микробиологическая чистота	ГФ XI, Изменение №3 Категория 1.2 Б или категория 2.2.	Категория 1.2 Б
Бактериальные эндотоксины	Не более 0,35 ЕЭ/мг	Менее 0,125 ЕЭ/мг
Количественное определение	Не менее 98,0 % C <sub>8</sub> H <sub>20</sub> NO <sub>6</sub> P в пересчёте на безводное вещество.	98,3 %
Упаковка	По 5 кг в полиэтиленовой банке, завернутой в чёрную плёнку.	Соответствует.
Срок годности	3 года	До 01.03.2013 г.

Заключение: субстанция Холина альфосцерат гидрат – субстанция-жидкость соответствует ФСП 42-9513-08, Изменение №1, Изменение № 2

И.О.Начальника ОКК:



/Черник Г.В./



Аналитический лист №

101

Наименование:	Холина альфосцерат гидрат		
Дата поставки:	16.04.10		
Контрольный номер:	2010416-10 042		
Номер серии:	040310		
Производитель:	ООО «Бион», Россия		
Поставщик:	ООО «Эн. Си. Фармасьютикалз», Россия		
Сопроводительная документация:	Паспорт N 3		
Количество поставки:	45 кг		
Количество тарных мест в поставке:	5 коробов		
Дата изготовления:	03.2010		
Годен до:	03.2013		
Дата отбора пробы:	16.04.10		
Количество пробы на контроль:	53 г		
Вид контроля:	Входной		
Нормативная документация:	ФСП 42-9513-08, изм. № 1, 2		
Аналитический лист выдан:	Котова	<i>Алексей</i>	Дата 16.04.10

Аналитическая лаборатория

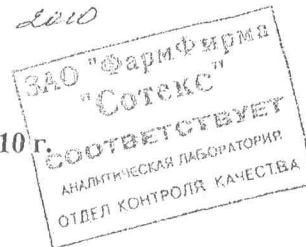
Наименование показателя	Нормативное значение	Результат анализа	Ф.И.О. Подпись
Описание	Вязкая, прозрачная, бесцветная или слегка окрашенная жидкость	<i>Вязкая прозрачная бесцветная жидкость</i>	<i>Кондратенко М.А.</i>
Растворимость	Легко растворим в воде и в спирте 95%	<i>Легко растворим в воде и спирте</i>	<i>Кондратенко М.А.</i>
1. ТСХ	Пятно на хроматограмме раствора сравнения P <sub>2</sub> должно находиться на уровне пятна на хроматограмме раствора СОВС холина альфосцерата гидрата	<i>подлинность подтверждена</i>	<i>Кондратенко М.А.</i>
2. Качественная реакция В на фосфаты	Желтый кристаллический осадок, растворимый в растворе аммиака	<i>подлинность подтверждена</i>	<i>Кондратенко М.А.</i>
3. Качественная реакция с раствором щелочи при нагревании	Выделяется триметиламин	<i>подлинность подтверждена</i>	<i>Кондратенко М.А.</i>
Удельное вращение, ° ( в пересчете на безводное вещество, 10% раствор в воде)	От -2,0 до -3,5	<i>-2,3</i>	<i>Бурмачкина М.В.</i>
Прозрачность раствора	25% раствор препарата в воде должен быть прозрачным или не превышать эталонный раствор 1	<i>прозрачный</i>	<i>Кондратенко М.А.</i>
Цветность раствора	25% водный раствор препарата в воде должен быть бесцветным или выдерживать сравнение со стандартом раствором Y5	<i>бесцветный</i>	<i>Кондратенко М.А.</i>
pH (25% водный раствор )	От 5,0 до 7,0	<i>5,6</i>	<i>Кондратенко М.А.</i>
Посторонние примеси, %: - Сумма примесей	Не более 4,0	<i>не обнаружено</i>	<i>Алексей</i>
Сульфатная зола, %	Не более 0,1	<i>не обнаружено</i>	<i>Алексей</i>
Тяжелые металлы, %	Не более 0,001	<i>менее 0,001</i>	<i>Кондратенко М.А.</i>

Вода, %	Содержание воды в субстанции должно быть от 13,0 до 20,0	19,9	Контроль И.А. Минаева
Количественное определение, % ( $C_8H_{20}NO_6P$ в пересчете на безводное вещество)	Не менее 98	99,2	Писаренко О.А.

Результаты контроля:

На основании рабочего протокола № 912 от « 19 » 04 2010 г.  
 На основании прот. № 528/Т от 19.04.2010

Начальник АЛ  /Н.С.Минаева « 12 » 05 2010 г.





Аналитический лист №

101

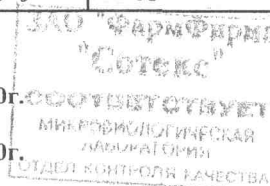
Наименование:	Глицерилфосфорилхолин гидрат субстанция		
Дата поставки:	16.04.10		
Контрольный номер:	2010416-10 042		
Номер серии:	040310		
Производитель:	ООО "БИОН", Россия		
Поставщик:	ООО "Эн. Си. Фармасьютикалс"		
Сопроводительная документация:	Паспорт №4		
Количество поставки:	45 кг.		
Количество тарных мест в поставке:	5 коробов		
Дата изготовления:	03.2010		
Годен до:	03.2013		
Дата отбора пробы:	16.04.2010		
Количество пробы на контроль:	10 г		
Вид контроля:	Входной		
Нормативная документация:	ФСЦ 42-9513-08, изм. 1, 2	ГФ XII, кат. 1.2 Б	
Дата переконтроля:	04.2011		
Аналитический лист выдан:	Котова Е. О.	<i>Kotova</i>	Дата 16.04.2010

Микробиологическая лаборатория

Наименование показателя	Нормативное значение	Результат анализа	ФИО Подпись
Бактериальные эндотоксины ЕЭ/мг	Не более 0,35	$< 0,12 \text{ ЭЭ/мг}$	<i>Тулзакова Е.А.</i> Бул
Общее число аэробных бактерий	Не более 100 микроорганизмов суммарно в 1 г	менее 10	Бул
Общее число грибов		менее 10	Бул
Enterobacteriaceae	Отсутствие в 1 г	не обнаружено.	Бул
Staphylococcus aureus	Отсутствие в 1 г	не обнаружено.	Бул
Pseudomonas aeruginosa	Отсутствие в 1 г	не обнаружено.	Бул

Результаты контроля:

На основании рабочего протокола № 80/04111 от «19» 04 2010г.  
 На основании рабочего протокола № 138/04 от «16» 04 2010г.  
 Начальник МБЛ *[Signature]* /Х.П.Несмеянова /«16» 04 2010 г.



ЗАКЛЮЧЕНИЕ:

Представленный на испытания образец препарата "Глицерилфосфорилхолин гидрат субстанция"

Серия 040310 требованиям ФСЦ 42-9513-08, изм. 1, 2  
ГФ XII, кат. 1.2 Б

по перечисленным показателям

соответствует

не соответствует



Начальник ОКК *[Signature]* /А.А. Кибирев /«16» 05 2010г.



# Контрольно-аналитическая лаборатория ФАРМАНАЛИЗ

Аттестат аккредитации РОСС RU.0001.21ФМ12

Юр. адрес: 115201 Москва, Каширское ш., д. 22, корп. 4  
Почт. адрес: 127282 Москва, ул. Чермянская, д. 2  
Тел.: 363-08-12, факс: 473-50-89

## Протокол испытаний № 528/Т от 19.04.2010

Наименование препарата:	Холина альфосцерат гидрат		
Форма выпуска:	субстанция - жидкость		
Производитель, страна:	ООО "Бион", Россия		
Серия:	040310(2010416-10042)		
Дата выпуска:	03.2010	Срок годности:	3 года
		Годен до:	03.2013
Количество образцов на испытания:	1 фл.		
Вид контроля:	Техническая помощь		
Нормативный документ:	ФСП 42-9513-08		
Регистрационный номер:	ЛСР-000022/09 от 11.01.2009 выдано ООО "Альтаир"		
Заказчик на проведение испытаний:	ЗАО "ФармФирма "Сотекс"		
Основание для проведения испытаний:	Акт №24/Т от 16.04.2010		

№ п/п	Наименование показателя качества по нормативному документу	Требования к качеству по нормативному документу	Результаты анализа
1	Удельное вращение	От $-2,0^\circ$ до $-3,5^\circ$ (в пересчёте на безводное вещество, 10% раствор в воде)	$-2,3^\circ$ (в пересчёте на безводное вещество, 10% раствор в воде)

**Заключение:** Представленные на испытание образцы препарата "Холина альфосцерат гидрат, субстанция - жидкость" с.040310(2010416-10042) соответствуют требованиям ФСП 42-9513-08 по проверенным показателям качества.

Исполнитель:  
Михайлова Н.В.

Зав. лабораторией:  
Шишкина В.П.



Примечание:

Данный протокол испытаний касается только образцов, подвергнутых этим испытаниям.

Запрещается частичное или полное копирование, перепечатка протокола без письменного разрешения ИЛ.

**ЗАО НПО «Европа-Биофарм»**

**Протокол  
о допуске в производство – разрешение на использование**

**№ 44/4**

от «30» апреля 2010 г.

**Метилпарабен (Метил 4-гидроксibenзоат)**

(наименование продукции, НТД)

Кодовый номер	Наименование поставщика (наименование (номер) цеха)	Количество продукции	Номер серии (серийный номер)	Срок годности	Номер протокола результатов анализа	Дата анализа	Примечание
1	2	3	4	5	6	7	8
-	ООО «Руссо Химтрейд»	0,4 кг	№ 308 от 05.04.10	2 года	№18989 от 22.04.10	-	-
			7,0 кг		ГУП Ростовской области «Фармацевти- ческий центр		

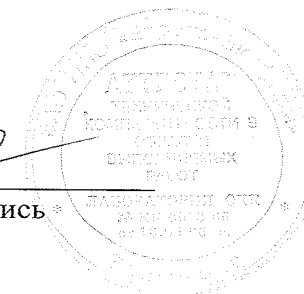
**ЗАКЛЮЧЕНИЕ: СООТВЕТСТВУЕТ USP XXIII, с. 3258, разрешено в производство.**

Начальник ОКК:

"30" 04 2010 г.

Ветрова М.Г.  
Ф.И.О.

*(Подпись)*  
Подпись



Государственного унитарного предприятия Ростовской области  
пр. Соколова, 18 В,  
тел. 8(863) 263-23-08

Исследовательская лаборатория  
"Фармацевтический центр"  
Адрес: аккредитации  
№ РОСС RU.0001.21 ФММ03 до 26.03.2012г

## ПРОТОКОЛ ИСПЫТАНИЙ № 18989 от 22.04.2010.

Объект испытаний Метилпарабен (Метил 4-гидроксibenзоат)

(наименование)

Серия 210709 от 07.2009. срок годности до 01.07.2011

количество 7 кг

Предприятие -- изготовитель SHARON Laboratories

Страна Израиль

Заявитель испытаний ЗАО НПО "Европа-Биофарм"

Нормативный документ USP XXIII, с.3258

Дата поступления образца: 15.04.2010

Описание образца: Белый мелкокристаллический порошок без запаха в количестве 10 г в полиэтиленовом пакете, вложенном в прозрачный полимерный контейнер (образец отобран заявителем).

Наименование показателей по нормативному документу	Требования НД	Результаты испытаний
Идентификация	А: ИК-спектроскопия	А: ИК-спектр испытуемого препарата характеризуется полным совпадением после поглощения с ИК-спектром стандартного образца метилпарабена (Заключение ГУ ЮРПСЭ №2023/06-5 от 26.04.2010.) В: Температура плавления: 126-127°C
Цветность раствора	В: Температура плавления: от 125 до 128°C раствор 1 г препарата в 10 мл спирта должен быть прозрачным и по интенсивности окраски не превышать спирт или раствор сравнения, описанный в НД	раствор 1 г препарата в 10 мл спирта прозрачный и по интенсивности окраски не превышает спирт
Кислотность	не более 0,1 мл 0,1 н раствора натрия гидроксиды до появления синего окрашивания (индикатор - бромкрезоловый зеленый)	0,05 мл 0,1 н раствора натрия гидроксиды
Остаток после прокалывания	не более 0,1%	0,046%
Родственные соединения	не более 0,5%	не более 0,5%
Органические летучие примеси	- хлороформ - не более 6 мкг/г - 1,4-диоксан - не более 380 мкг/г - метилэтилдиоксан - не более 600 мкг/г - трихлорэтилен - не более 80 мкг/г	не обнаружено 97 мкг/г 120 мкг/г не обнаружено (Акт Бюро СМЭ РО №4990 от 27.04.2010.)
Количественное определение	не менее 98,0% и не более 102,0% метилпарабена в препарате	98,46%

Заключение: Исследуемый образец соответствует требованиям USP XXIII, с.3258 по перечисленным показателям качества.

Результаты испытаний описывают только к предметному образцу.

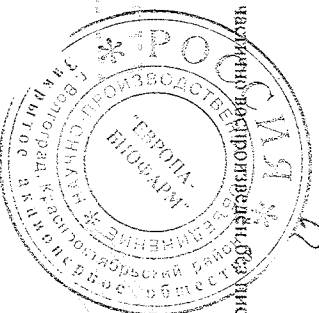
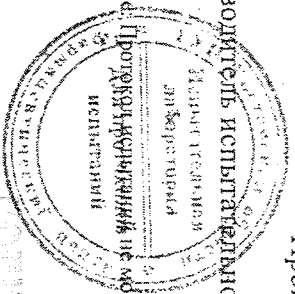
Провизор-аналитик

В. Г. Матвеева

Руководитель испытательной лаборатории

Г. П. Перва

Примечание: Протокол ~~испытаний~~ не может быть чуждым для проведения, без письменного разрешения лаборатории.



Zevik House  
Industrial Zone Ad Halom  
POB 832, Ashdod 77106, IL  
Tel. +972 8 8549800  
Fax +972 8 8679636  
info@sharon-labs.co.il  
www.sharon-labs.com

## Certificate of Analysis

**CODE / BATCH NO :** MP / 210709

**PRODUCT NAME :** METHYL PARABEN

**CHEMICAL NAME :** Methyl 4-hydroxybenzoate

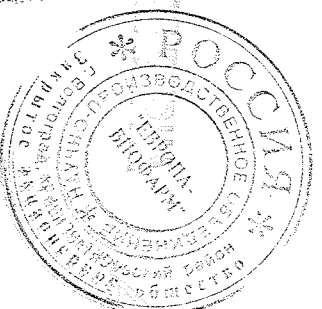
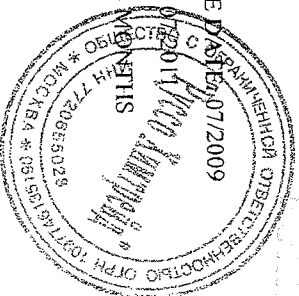
**DESCRIPTION :** White or almost white, odourless crystalline powder

**INVOICE :** 7186

<u>TEST</u>	<u>UNIT</u>	<u>RESULT</u>	<u>SPECIFICATION</u>
Identification		O.K.	O.K.
Clarity and Colour of Solution		Passes test	Passes test
Loss on Drying	%	0.27	0.00 - 0.50
Assay	%	99.99	98.00 - 102.00
Related Substances		Passes test	Passes test
Melting Point	° C	126.7	125.0 - 128.0
Acidity(ml NaOH 0.1M)		Less than 0.1	Less than 0.1
Residue on Ignition		Passes test	Passes test
Heavy Metals (as Pb)	ppm	Not more than 10	Not more than 10

Conforms to: NF, BP, PhEur and SL981 Specifications.

MANUFACTURE DATE: 07/2009  
EXPIRY DATE: 07/2011  
SHELF LIFE: 24 MONTHS



ON BEHALF OF  
SHARON LABS  
Q.C. DEPT.



**ЗАО НПО «Европа-Биофарм»**  
**Протокол**  
**о допуске в производство – разрешение на использование**

**№ 38/4**

от «30» апреля 2010г.

**Титана диоксид, ФС 42-0104-03**

(наименование продукции, НТД)

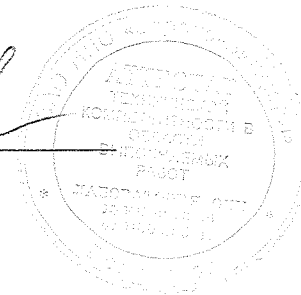
Кодовый номер	Наименование поставщика (наименование (номер) цеха)	Количество продукции	Номер серии (серийный номер)	Срок годности	Номер протокола результатов анализа	Дата анализа	Примечание
1	2	3	4	5	6	7	8
-	ЗАО «ЭКО Ресурс»	0,9 кг	№ 377 от 30.03.10	10 лет	№18992 от 24.04.10	-	-
			20,0 кг		ГУП Ростовской области «Фармацевтический центр»		

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ:    СООТВЕТСТВУЕТ    ФС 42-0104-03 , разрешено в производство**

Начальник ОКК: "30"    04 2010 г.

Ветрова М.Г.  
Ф.И.О.

  
Подпись



344006, г. Ростов-на-Дону,  
пр. Соколова, 18 В,  
тел. 8(863) 263-23-08

Исследовательская лаборатория  
"Фармацевтический центр"  
Аттестат аккредитации  
№ РОСС RU.0001.21 ФМ03 до 26.03.2012г

## ПРОТОКОЛ ИСПЫТАНИЙ № 18992 от 24.04.2010.

Объект испытаний Титана диоксида  
(наименование)

Серия 13712127 от 20.01.2010. срок годности 2 года (по паспорту изготовителя) количество 20 кг

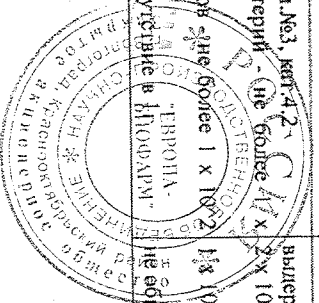
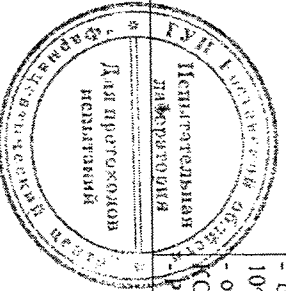
Заявитель испытаний ЗАО НПО "Европа-Биофарм"

Нормативный документ ФС 42-0104-03

Дата поступления образца: 15.04.2010

Описание образца: 40 г субстанции в полиэтиленовом пакете, вложенном в прозрачный полимерный контейнер (об-разец отобран заявителем).

Наименование показателей по нормативному документу	Требования НД	Результаты испытаний
Описание	Белый или почти белый порошок без вкуса и запаха.	Белый порошок без вкуса и запаха.
Растворимость	Практически нерастворим в воде.	выдерживает испытания
Подлинность	1. Качественная реакция с раствором перекиси водорода - должно появиться желто-оранжевое окрашивание, исчезающее от прибавления нескольких кристаллов натрия фторида. 2. Качественная реакция с гранулированным цинком - через 45 минут должно появиться сине-фиолетовое окрашивание.	реакция положительная
Прозрачность	раствор должен выдерживать сравнение с эталонным раствором II	выдерживает сравнение с эталонным раствором II
Цветность	раствор должен быть бесцветным	бесцветный
Потери в массе при высушивании	не более 0,5%	0,37%
Потери в массе при прокаливании	не более 1,0%	0,15%
Кислотность или щелочность	не более 1 мл 0,01М раствора кислоты хлористоводородной или 0,01м раствора натрия едкого до изменения окраски индикатора (раствор бромтимолового синего)	0,25 мл
Вещества, растворимые в воде	не более 0,5%	0,155%
Вещества, растворимые в кислоте хлористоводородной	не более 0,5%	0,40%
Барий	должен выдерживать сравнение с эталоном	выдерживает испытание
Трижельные металлы	не более 0,002%	не более 0,002%
Железо	не более 0,02%	не более 0,02%
Мышьяк	не более 0,0005%	не более 0,0005%
Ртуть	не более 0,0001%	не более 0,0001% (Заключение о результатах исследования №2028/06-05 от 27.04.2010г. ГУ ЮРПСЭ)
Микробиологическая чистота	ФХД, в 2, с. 193, изм. №3, кат. 4.2. - общее число бактерий - не более 10 <sup>4</sup> КОЕ/г - общее число грибов - не более 10 <sup>2</sup> КОЕ/г - ps. аспергилуса - отсутствует в биофарме	выдерживает испытания 10 <sup>4</sup> КОЕ/г 10 <sup>2</sup> КОЕ/г не обнаружено



	<ul style="list-style-type: none"> <li>- St. aureus - отсутствует в 1г</li> <li>- E. coli - отсутствие в 1г</li> <li>- Salmonella - отсутствие в 10 г</li> <li>- других кишечных бактерий - не более 1 x 10<sup>2</sup> в 1г</li> </ul>	<p>не обнаружено не обнаружено отсутствуют</p>
Количественное определение	не менее 98,0% титана диоксида в пересчете на сухое вещество	99,72% (Заключение о результатах исследования №2028/06-05 от 27.04.2010г.ГУ ЮРПСЭ)

**Заключение:** Исследуемый образец соответствует требованиям ФЭС 42-0104-03 по перечисленным показателям качества.

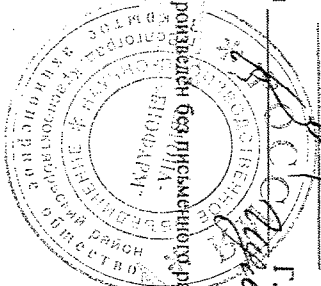
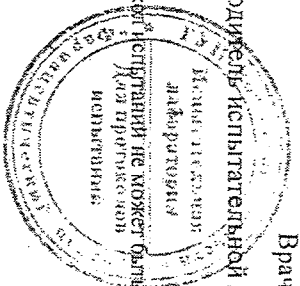
Результаты испытаний относятся только к представленному образцу.

Провизор-аналитик И. В. Уракчеева

Врач-микробиолог Л. Л. Пчемин

Руководитель испытательной лаборатории

Г. П. Перерва



Примечание: Протокол испытаний не может быть полностью воспроизведен без письменного разрешения лаборатории.



ЗАО «ЭКО РЕСУРС»  
Россия, 196084, Санкт-Петербург,  
ул. Киевская, д.6 к.1, лит.Б  
Тел. + 7 812 7777-33-1 (многоканальный).  
Факс + 7 812 7777-33-2  
e-mail [en@eco-resource.ru](mailto:en@eco-resource.ru)  
<http://www.eco-resource.ru>

## СПЕЦИФИКАЦИЯ

### Наименование ДИОКСИД ТИТАНА РРЭТТОХ АУ-01FG

#### Общие характеристики

Химический состав Двоокись титана (TiO<sub>2</sub>)  
Тип Вышней чистоты, специальный анаэробный пигмент  
Основные свойства Удовлетворяет критериям Европейской фармкодеи (PhEur 4) и американской фармкодеи (USP XXVII) и нормативам для пищевых красителей (95/45/EC), кошерности.

Классификация ISO 591: A1 ASTM D 476:1 EC TARIC код 320 611 00

Индекс цвета Пигмент белый 6 (77 891)

CAS № 13463-67-7

EINECS № 236-675-5

Код красителя E171

Форма поставки порошок

Упаковка бумажные мешки 25кг, титант-мешки по договоренности

Хранение ненарушенная оригинальная тара, сухие закрытые склады, поддоны складировать

Срок хранения не выше 2-х ярусов

24 месяца

#### Рекомендуемое применение

Пищевая промышленность

Фармакология

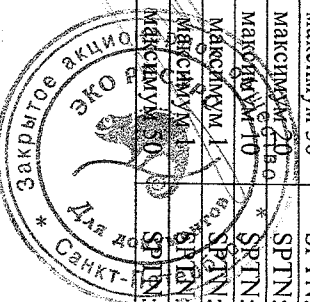
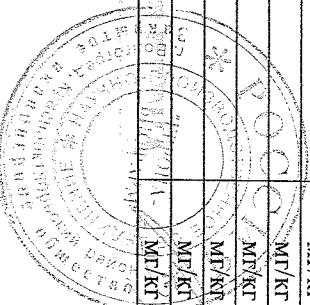
Косметика, зубные пасты

Папиросная бумага, корма для животных

Указанное применение имеет информативный характер, завод-изготовитель рекомендует проводить контрольные испытания.

#### Технические характеристики

Характеристика	Единица измерения	Значение	Испытательная методика
Содержание TiO <sub>2</sub>	%	Минимум 99,0	SPTN: LM/TB.1
Легучие вещества (105°C)	%	Максимум 0,5	ISO 787/2-1978
Водорастворимые соли	%	Максимум 0,25	ISO 787/8-2000
Соли, растворимые в кислоте	%	Максимум 0,5	SPTN: LM/TB.14
Потери при прокаливании (800°C)	%	Максимум 0,5	SPTN: LM/TB.13
Велизна	%	Минимум 97,0	SPTN: LM/TB.12.2
Остаток на сите 0,045 мм (метод Мокера)	%	Максимум 0,1	ISO 787/18-1983
Содержание Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	%	Максимум 0,5	SPTN: LM/TB.17
Содержание SiO <sub>2</sub>	%	Максимум 0,5	SPTN: LM/TB.17
Содержание мышьяка (USP метод I)	мг/кг	Максимум 1	SPTN: LM/TB.23
Соединения сурьмы, растворимые в кислоте	мг/кг	Максимум 2	SPTN: LM/TB.22
Общее содержание			
Содержание цинка	мг/кг	Максимум 50	SPTN: LM/TB.17
Содержание сурьмы	мг/кг	Максимум 50	SPTN: LM/TB.17
Содержание хрома	мг/кг	Максимум 20	SPTN: LM/TB.19
Содержание свинца	мг/кг	Максимум 10	SPTN: LM/TB.19
Содержание ртути	мг/кг	Максимум 1	SPTN: LM/TB.21
Содержание кадмия	мг/кг	Максимум 1	SPTN: LM/TB.19
Содержание железа	мг/кг	Максимум 50	SPTN: LM/TB.17





ЗАО «ЭКО РЕСУРС»  
Россия, 196084, Санкт-Петербург,  
ул. Киевская, д.6 к.1, лит.Б  
Тел. + 7 812 7777-33-1 (многоканальный).  
Факс + 7 812 7777-33-2  
e-mail [er@eco-resource.ru](mailto:er@eco-resource.ru)  
<http://www.eco-resource.ru>

### Сертификат анализа

Наименование: Диоксид титана РРЕТЮХ АУ-01FG  
Код: E 171  
Лот: 137227  
Дата производства: 20.01.2010  
Дата проведения анализа: 01.02.2010  
Годен до: 20.01.2012  
Производитель: Чехия

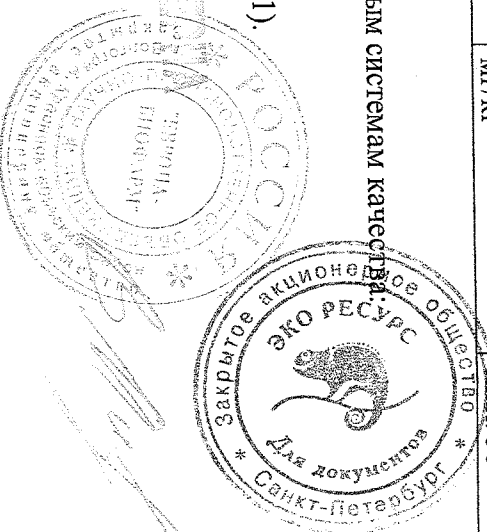
Этот продукт был произведен в соответствии с руководствами системы обеспечения качества. Контроль качества осуществляется на всех стадиях производства.

Характеристика	Значение	Единица измерения	Спецификация
Содержание TiO <sub>2</sub>	99,3	%	min. 99,0
Влажность (105°C)	0,3	%	max. 0,5
Водорастворимые соли	0,15	%	max. 0,25
Кислые водорастворимые соли	0,2	%	max. 0,5
Потери при прокаливании (800°C)	0	%	max. 0,5
Белизна	98,7	%	min. 97,0
Содержание Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	0	%	max. 0,5
Содержание SiO <sub>2</sub>	0	%	max. 0,5
Содержание цинка	1	мг/кг	max. 50
Содержание сурьмы	0	мг/кг	max. 50
Содержание хрома	6	мг/кг	max. 20
Содержание свинца	6	мг/кг	max. 10
Содержание мышьяка	1	мг/кг	max. 1
Содержание ртути	0,1	мг/кг	max. 1
Содержание кадмия	1	мг/кг	max. 1
Содержание железа	8	мг/кг	max. 50

Данный продукт соответствует международным системам качества.

1. Европейской фармакопее (Ph. Eur.);
2. Американской фармакопее (USP/NF);
3. Европейской директиве 95/45/ЕС (E171).

Упаковка: 25 кг бумажные мешки.  
Хранение: прохладное сухое место.



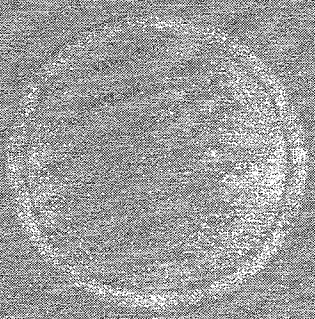


ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА БЕЗОПАСНОСТИ  
 И СФЕРЕ ЗАЩИТЫ ТРУЖИТЕЛЕЙ ИЛИ ПЕНСИОНЕРОВ ИЛИ СЛУЖАВШИХ  
 Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия  
 человека по городу Санкт-Петербургу

**СВИДЕТЕЛЬСТВО**  
 о государственной регистрации

№ 78.01.10.009.У.000041.02.09 от 03.02.2009 г.

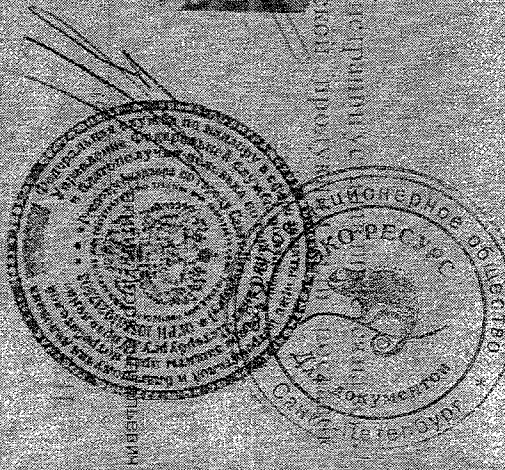
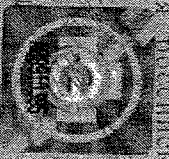
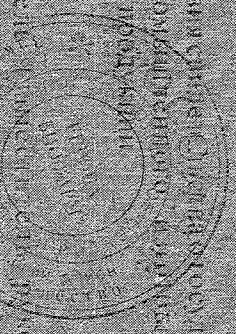
В соответствии с Федеральным законом от 30.03.2007 № 37-ФЗ  
 «О государственной регистрации товарных знаков и знаков обслуживания»  
 зарегистрирован товарный знак «Свисток» в виде изображения свистка (класс 09) в отношении  
 пищевых добавок краситель натуральный, диоксид титана PREGIOL AV-01 FG, ПРЕНЕЖА и т.д. 751 62  
 Пражов, над Д-р Э Бенеше, 24 (PŘEČIŇEŽA a.s., Svatý Řehoř 751 62 Píseňov, Dr. E. Benesche  
 epirokšmel 24) (Чешская Республика) используется в пищевой промышленности



Принцип государственному регистрирующему ведомству является в государственном реестре  
 товарных знаков и знаков обслуживания на территории Российской Федерации, а также на  
 территории Республики Франция и в Европе.

Настоящее свидетельство выдано в соответствии  
 на основании экспертизы заключения ФГУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в городе Санкт-  
 Петербург» № 78.01.08.000.П.297 от 30.01.09. Конечный продукт, полученный с использованием данной  
 добавки, должен соответствовать требованиям СанПиН 2.3.2.1078-01 «Угнетательные препараты в  
 безопасности и пищевой ценности пищевых продуктов». Условие использования и транспортировки в  
 соответствии с рекомендациями фирмы-изготовителя. Срок хранения 24 месяца. Этикетка (на русском  
 языке), наименование продукта, изготовитель, дата изготовления, условия хранения, безопасность

Срок действия свидетельства 24 месяца со дня государственной регистрации  
 марки и идентификация в соответствии с рекомендациями производителя  
 импортной продукции  
 Разработчик: ООО «Свисток» (Санкт-Петербург)  
 (г. Санкт-Петербург, ул. Рубинская, д. 10, кв. 10)  
 отвод на выпуск продукции, защита от подделок  
 документация и декларация в наличии



№ 012335

**ЗАО НПО «Европа-Биофарм»**  
**Протокол**  
**о допуске в производство – разрешение на использование**

**№ 55/4**

от «30» апреля 2010г.

**Железа оксид желтый, ФС 42-0102-03**

(наименование продукции, НТД)

Кодовый номер	Наименование поставщика (наименование (номер) цеха)	Количество продукции	Номер серии (серийный номер)	Срок годности	Номер протокола результатов анализа	Дата анализа	Примечание
1	2	3	4	5	6	7	8
-	ЗАО «ЭКО Ресурс»	0,3 кг	№ 1461 от 13.04.10	-	№18991 от 22.04.10	-	-
			5,0 кг		ГУП Ростовской области «Фармацевтический центр»		

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ: СООТВЕТСТВУЕТ ФС 42-0102-03, разрешено в производство**

Начальник ОКК: "30" 04 2010 г.

Ветрова М.Г.  
Ф.И.О.



Подпись

**ПРОТОКОЛ ИСПЫТАНИЙ № 18991 от 22.04.2010.**Объект испытаний Железа (III) оксид (жёлтый)

(наименование)

Предприятие – изготовитель МАР Technologies LimitedСтрана АнглияЗаявитель испытаний ЗАО НПО "Европа-Биофарм"Нормативный документ ФС 42-0102-03Дата поступления образца: 15.04.2010

Описание образца: 10 г субстанции в полиэтиленовом пакете, вложенном в прозрачный полимерный контейнер (об-разец отобран заявителем).

Наименование показателя по нормативному документу	Требования НД	Результаты испытаний
Описание	Порошок желтого цвета.	Порошок желтого цвета.
Растворимость	Практически нерастворим в воде.	выдерживает испытания
Подлинность	1. Качественная реакция с раствором калия феррицианида - должно появиться темно-синее окрашивание. 2. Качественная реакция с раствором аммония роданида - должно появиться красное окрашивание.	реакция положительная
Вещества, растворимые в воде	не более 1,0%	0,45%
Внешняя, нерастворим. в кислоте	не более 0,1%	0,054%
Потеря в массе при прокаливании	не более 14,5%	11,8%
Руть	не более 0,0001%	не более 0,0001% (заключение ГУ ЮРЦ СЭ № 2027/06-5 от 27.04.2010г.)
Свинец	не более 0,002%	не более 0,00015% (заключение ГУ ЮРЦ СЭ № 2027/06-5 от 27.04.2010г.)
Мышьяк	не более 0,0005%	не более 0,00005% (заключение ГУ ЮРЦ СЭ № 2027/06-5 от 27.04.2010г.)
Барий	не более 0,0050%	не более 0,0001% (заключение ГУ ЮРЦ СЭ № 2027/06-5 от 27.04.2010г.)
Кадмий	не более 0,0050%	не более 0,0002% (заключение ГУ ЮРЦ СЭ № 2027/06-5 от 27.04.2010г.)
Селен	не более 0,0002%	не более 0,00005% (заключение ГУ ЮРЦ СЭ № 2027/06-5 от 27.04.2010г.)
Микробиологическая чистота	ГФХ1, в. 2, с. 193, нам. МЗ, кат. А 2 - общее число бактерий - не более 1 x 10 <sup>4</sup> КОЕ/г - общее число грибов - не более 1 x 10 <sup>2</sup> КОЕ/г - Ps. aeruginosa - отсутствие в 1г - St. aureus - отсутствие в 1г - E. coli - отсутствие в 1г - Salmonella - отсутствие в 1г - других кишечных бактерий - не более 1 x 10 <sup>2</sup> в 1г	выдерживает испытания 1 x 10 <sup>4</sup> КОЕ/г не обнаружено не обнаружено не обнаружено не обнаружено не обнаружено
Количественное определение	не менее 97,1% (содержание (III) оксида железа на прокаленное вещество)	97,01%

Заключение: Исследуемый образец соответствует требованиям **ФС 42-0102-03** по перечисленным показателям качества.

Результаты испытаний относятся только к представителю образца.

Провизор-аналитик

И. В. Урачьева

Врач-микробиолог

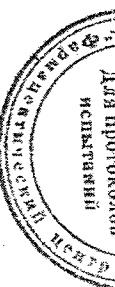
Д. Л. Цемян



Исследовательская лаборатория

Г. П. Перева

Примечание: Протокол испытаний не может быть частично воспроизведен без письменного разрешения лаборатории.



КОМУЛЬДИНА

с. 1 из 1



## PRODUCT SPECIFICATION

### 17201 MAPTRAL YELLOW OXIDE

**Description:** European permitted food colour. Contains hydrated ferric oxide, hydrated iron (III) oxide.

**Classification:** E No. 172 C.I. No. 77492 C.I. Name: Pigment Yellow 42

Conforms to the EC Directive 95/45/EC, and FAO/WHO Food Drug and Nutrition paper 52/1 and 2.

**Composition:** Iron (as Fe) 60% minimum

**Empirical Formulae:**  $FeO(OH) \cdot xH_2O$

#### Analytical specification:

Mercury:	1.0 ppm max
Lead:	10 ppm max
Arsenic:	3.0 ppm max
Cadmium:	5.0 ppm max
Chromium:	100 ppm max
Barium:	50 ppm max
Copper:	50 ppm max
Nickel:	100 ppm max
Zinc:	100 ppm max

Water soluble matter: 1.0% max

#### Microbiology: (Surveillance Analysis)

Total plate count	<1000 cfu/g
Yeast	<100 cfu/g
Moulds	<100 cfu/g
E coli	Absent in 1g
Salmonella	Absent in 25g

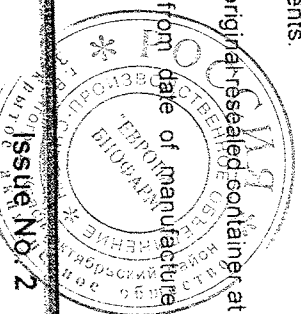
*B.M.G.*

**Packaging** All direct contact packaging shall comply with Statutory Instrument No. 1376; 1998 Materials in Contact with Food Regulations, including all amendments.

**Storage:** Store in original sealed containers at ambient temperatures.

**Shelf life:** 2 years from date of manufacture in unopened container stored as above.

**Controlled document:**



October 2008

MAP Technologies Limited

10 Creswell Close, Banner Road, Spalding, Lincolnshire, England PE11 3VJ  
Tel No: +44 (0)1775 722224 Fax: +44 (0)1775 722726  
email: solutions@maptechnologies.co.uk  
www.maptechnologies.co.uk

**ЗАО НПО «Европа-Биофарм»**

**Протокол  
о допуске в производство – разрешение на использование**

**№ 1/4**

от «30» апреля 2010г.

**СОРБИТОЛ (Е-420)**

(наименование продукции, НТД)

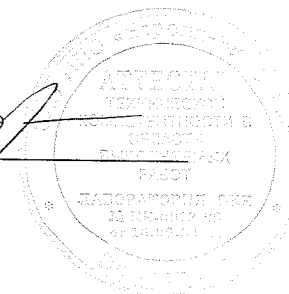
Кодовый номер	Наименование поставщика (наименование (номер) цеха)	Количество продукции	Номер серии (серийный номер)	Срок годности	Номер протокола результатов анализа	Дата анализа	Примечание
1	2	3	4	5	6	7	8
-	ООО «Глобар - Центр»	15,0 кг	№ 112-026 от 13.01.10	2 года	№ 18986 от 26.04.10	18.02.09	-
			300,0 кг		ГУП Ростовской области «Фармацевти- ческий центр»		

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ: СООТВЕТСТВУЕТ USP XXIII, с. 1576, разрешено в производство**

Начальник ОКК: "30" 04 2010 г.

Ветрова М.Г.  
Ф.И.О.

*(Подпись)*  
Подпись



144006, г. Ростов-на-Дону,  
пр. Соколова, 18 В,  
тел. 8(863) 263-23-08

Испытательная лаборатория  
"Фармацевтический центр"  
Аттестат аккредитации  
№ РОСС RU.0001.21 ФМ03 до 26.03.2012г.

## ПРОТОКОЛ ИСПЫТАНИЙ № 18986 от 26.04.2010.

Объект испытаний Сорбитол (Е 420), не кристаллизующийся 70% раствор  
(наименование)

Серия 906211824 от 21.06.2009, срок хранения продукта 24 месяца в оригинальной упаковке (по данным производителя)  
дителя) \_\_\_\_\_ количество 300 кг

Предприятие – изготовитель Sorbitol Agro Asia

Страна Индонезия

Заявитель испытаний ЗАО НПО "Европа-Биофарм"

Нормативный документ USP XXIII, с.1576; ВР 2001

Дата поступления образца: 15.04.2010

Описание образца: Прозрачный бесцветный сироп со слабым специфическим запахом, сладкого вкуса в количестве 100 мг во флаконе коричневого стекла с винтовой горловиной герметичностью 100,0, закупоренном завинчивающейся крышкой из полимерного материала (образец отобран заявителем).

Наименование показателей по нормативному документу	Требования НД	Результаты испытаний
Идентификация	1. Качественная реакция с реактивом Неселера при кипячении - выпадает красно-оранжевый осадок, быстро переходящий в серый. 2. Качественная реакция с раствором катехола и серной кислотой при нагревании - появляется темно-красное или винное окрашивание.	реакция положительная реакция положительная
Содержание воды	29,85% - 30,15%	29,9%
Сухие вещества (общее количество)	69,65% - 70,35%	70,05%
Показатель преломления	1,4580 - 1,4620	1,4600
pH	от 5,0 до 7,5	5,59
Остаток после прокаливания	не более 0,1%	0,048%
Восстанавливающие сахара	не более 0,3%	не более 0,3%
Удельный вес	не менее 1,2950	1,3045
Микробиологическая чистота	- общее число бактерий - не более 200 в 1 мл - общее число грибов - не более 100 в 1 мл - E.coli - отсутствие в 1 мл	1,5 x 10 <sup>2</sup> КОЕ/мл не обнаружено - отсутствует

Заключение: Исследуемый образец соответствует требованиям USP XXIII, с.1576; ВР 2001 по перечисленным показателям качества.

*Результаты испытаний относятся только к предоставленному образцу.*

Провизор-аналитик

Григорья И. В. Урачьева

Врач-микробиолог

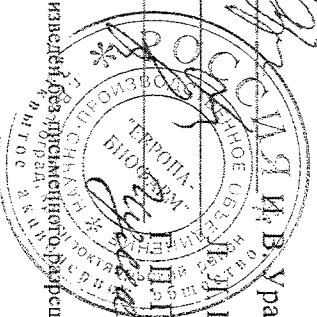
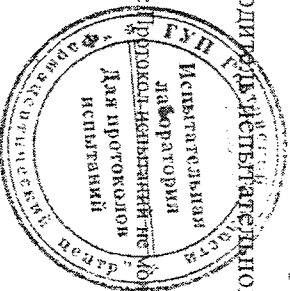
Медведева И. П. Чемян

Руководитель испытательной лаборатории

Перева Д. В. Макарова

2-8

Примечание: Протокол испытаний не может быть частично воспроизведен, тиражирован и опубликован без письменного разрешения лаборатории.



ПРОТОКОЛ ИСПЫТАНИЙ



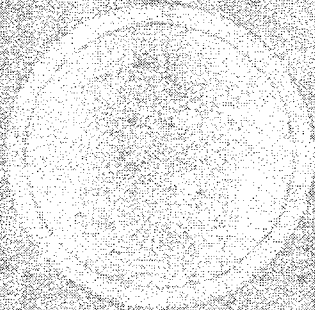
РЕСПУБЛИКА АРМЕНИЯ  
ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ ԱՊՐԱՆՈՒԹՅԱՆ ԿՈՄԻՏԵ

Հանրային օրենսդրական օրենքի մասին, որով սահմանվում է Հայաստանի Հանրապետության Կոմիտեի կազմակերպության և գործունեության մասին հարմարեցված օրենսդրությունը:

ՀԱՅԱՍՏԱՆԻ ՀԱՆՐԱՊԵՏՈՒԹՅԱՆ  
ԿՈՄԻՏԵ

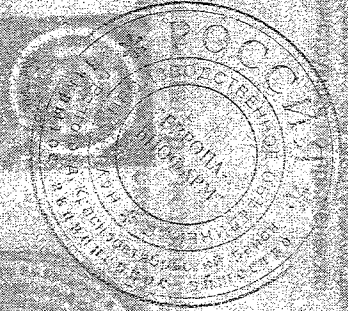
Հանրային օրենսդրական օրենքի մասին  
ՀՀ ԿՈՄԻՏԵ

Հանրային օրենսդրական օրենքի մասին, որով սահմանվում է Հայաստանի Հանրապետության Կոմիտեի կազմակերպության և գործունեության մասին հարմարեցված օրենսդրությունը:



Հանրային օրենսդրական օրենքի մասին, որով սահմանվում է Հայաստանի Հանրապետության Կոմիտեի կազմակերպության և գործունեության մասին հարմարեցված օրենսդրությունը:

Հանրային օրենսդրական օրենքի մասին, որով սահմանվում է Հայաստանի Հանրապետության Կոմիտեի կազմակերպության և գործունեության մասին հարմարեցված օրենսդրությունը:



ՀԱՅԿԿՄ

**Паспорт качества**

**Продукт:**

Эмпирическая формула:  
Торговое название:  
Поставщик:  
Производитель:  
Дата производства:  
Номер партии:  
Упаковка:  
Внешний вид:  
Вкус и запах:  
Растворимость:

**Сорбитол (E 420)**, не кристаллизованный, растворимость 70 %  
HOCH2(CHOH)4CH2OH  
Сорбитол INDOSORB TS-7 HM  
«Tomen Corporation» Япония  
«Sorini Agro Asia» Индонезия (по заказу)  
21.06.2009 г.  
906211824  
Бочки, 270 кг нетто  
Чистый, бесцветный, жидкий сироп  
Сладкий вкус, типичный для продукта запах  
Растворим в воде и спирте

**Физико-химические показатели:**

	Свойства	Результат Измерений	Спецификация	Метод Тестирования
1	Идентификация	Соответствует	Соответствует	BP 2001
2	Содержание воды	30,25 %	30 ± 0,5 %	USP XXXIII метод
3	Сухие вещества (Общее количество)	69,75 %	70 ± 0,5 %	USP XXXIII метод
4	Брике при 20° С	67,2 6°	67,0° - 67,8°	Аббе рефрактометр
5	Показатель преломления при 20° С	1,4585	1,4580 - 1,4620	Аббе рефрактометр
6	Удельный вес	1,3010	1,295 мин.	Пикнометр
7	Редуцированный сахар	0,090 %	0,15 % макс.	Редукция ионов меди
8	Цельный сахар	6,208 %	6,0 - 8,0 %	Редукция ионов меди
9	Проводимость	1,1 мс/см	10 мс/см макс.	Кондуктометр
10	pH (50 % водный раствор сорбитола) pH воды 6,0 ± 0,2	6,36	5,0 - 7,0	pH метр
11	Остаток при восплавлении	0,005 %	0,05 %	Гравиметрия при 550° С
12	Тяжелые металлы: - Свинец - Никель	Менее 0,5 ppm Менее 1 ppm	0,5 ppm макс. 1 ppm макс.	Фотометрический метод Фотометрический метод
13	Содержание: - D-сорбитол - D-маинитол	77,03 % 5,14 %	71,5 - 83 % 5 - 8 %	HPLC HPLC

**Микробиологические показатели:**

1	Общее микробиологическое число	2 cfu/мл	200 cfu/мл макс.	Pour Plate
2	Плесень и дрожжи	0	100 cfu/мл макс.	Pour Plate
3	E. coli	Отрицательно	отрицательно	Mc Conkey Agar

**Условия и срок хранения:** Срок хранения продукта 24 месяца в оригинальной упаковке. Хранить в сухом помещении при температуре не выше 35° С. Избегать излишнего попадания света и влаги.

Подтверждаем, что все производимые товары соответствуют медико-биологическим и санитарным нормам ЕЭС, США и Российской Федерации и могут быть использованы в качестве сырья для пищевой и парфюмерной промышленности.

Отвечает требованиям: BPC 1973, JSFAV, BP2001, FCC 1996, USP XXIII.

Перевод верен.

Головной офис  
в Санкт-Петербурге  
т/ф.: (812) 327-98-37

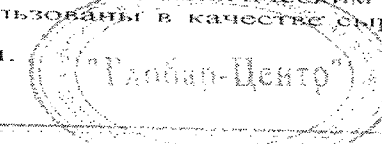
Филиал  
в Москве  
т/ф.: (095) 382-99-38

Филиал  
в Екатеринбург  
т/ф.: (343) 335-05-53

Филиал  
в Новосибирске  
т/ф.: (3832) 54-77-53

Филиал  
в Омске  
т/ф.: (3812) 67-13-45

Филиал  
в Ростове-на-Дону  
т/ф.: (8632) 73-20-28



КОПИЯ ВЕРНА

Юридический центр Восстания-6, Бюро перевода  
Санкт-Петербург, ул. Восстания, 6  
Тел. +7 812 273-7003  
Факс +7 812 719-95-71  
E-mail: trans6@mail.ru

Legal Centre Vostaniya-6, Translation Agency  
St. Petersburg, Ul. Vostaniya, 6  
Tel. +7 812 273-7003  
Fax: +7 812 719-95-71  
E-mail: trans6@mail.ru

Перевод с английского языка

ПТТ СОРИНИ АГРО АЗИЯ Корп. Тбк

ДЛЯ ПРЕДОСТАВЛЕНИЯ ПО МЕСТУ ПРЕБЫВАНИЯ

ЗАЯВЛЕНИЕ

Мы, «ПТТ СОРИНИ АГРО АЗИЯ КОРПОРИНАО ТБК», настоящим подтверждаем,  
что над продуктом:

**СОРБИТ 70%-НЫЙ РАСТВОР - НЕ КРИСТАЛЛИЗУЮЩИЙСЯ  
(ИНАСОСОРБ ® TS-7 NM)**

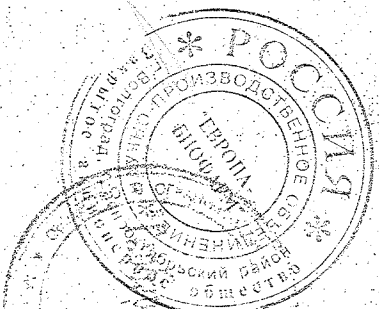
является тем же продуктом, который ранее производился компанией «ПТТ СОРИНИ  
КОРПОРЕИШН ТБК». Изменилось только название компании с «ПТТ СОРИНИ  
КОРПОРЕИШН ТБК» на «ПТТ СОРИНИ АГРО АЗИЯ КОРПОРИНАО ТБК».

Настоящее заявление выдано с намерением намеренными и подлежат использованию по  
назначению, для предоставления в российские органы.

Индонезия, 20 апреля 2009 г.

/подпись/  
Вишарно Иванд Сутепо  
Директор по маркетингу  
23 апреля 2009 г.

Печатать: ПТТ СОРИНИ АГРО АЗИЯ КОРПОРИНАО ТБК»



End of translated document

Конеч переводя документ

# ЗАО НПО «Европа-Биофарм»

## Протокол о допуске в производство – разрешение на использование

№ 46/4

от «30» апреля 2010 г.

### ГЛИЦЕРИН

(наименование продукции, НТД)

Кодовый номер	Наименование поставщика (наименование (номер) цеха)	Количество продукции	Номер серии (серийный номер)	Срок годности	Номер протокола результатов анализа	Дата анализа	Примечание
1	2	3	4	5	6	7	8
-	ЗАО «Русхимсеть» г. Волгоград	22,0 кг	№ 212 от 08.04.10	1 год	№ 18987 от 26.04.10	13.04.10	-
			500 кг		ГУП Ростовской области «Фармацевтический центр»		

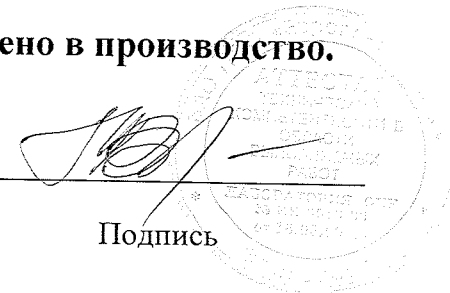
**ЗАКЛЮЧЕНИЕ: СООТВЕТСТВУЕТ ФС 42-2202-99, ГОСТ 6824-96, разрешено в производство.**

Начальник ОКК: "30" 04 2010 г.

Ветрова М.Г.

Ф.И.О.

Подпись



344006, г Ростов-на-Дону,  
пр. Соколова, 18 В,  
тел. 8(863) 263-23-08

Испытательная лаборатория  
Государственного унитарного предприятия Ростовской области "Фармацевтический центр"  
Аттестат аккредитации  
№ РОСС RU.0001.21 ФМЮЗ до 26.03.2012г

## ПРОТОКОЛ ИСПЫТАНИЙ № 18987 от 26.04.2010.

Объект испытаний Глицерин (млн. 99,5%; торговая марка Glisamed)

(наименование)

Серия AZ-10-1053 от 21.01.2010. количество 500 кг

Предприятие – изготовитель Glisamed GmbH

Страна Германия

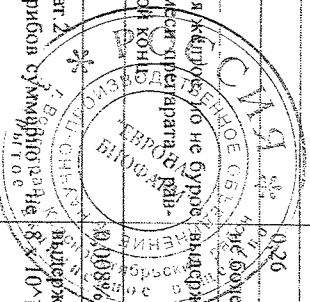
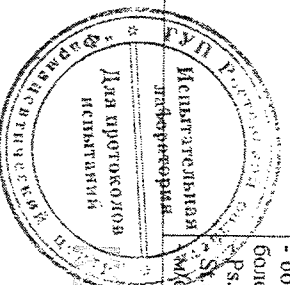
Заявитель испытаний ЗАО НПО "Европа-Биофарм"

Нормативный документ ФС 42-2202-99; ГОСТ 6824-96

Дата поступления образца: 15.04.2010

Описание образца: 250 мл в бутылке зеленого стекла, вместимостью 0,5 л, укуреннойной завынчивающейся алюминиевой крыш-  
кой (образец отобран заявителем).

Наименование показателей по нормативному документу	Требования НД	Результаты испытаний
Описание	Прозрачная бесцветная сироповидная жидкость сладкого вкуса, без запаха.	Прозрачная бесцветная сироповидная жидкость сладкого вкуса, без запаха.
Равномерность	Смешивается с водой и спиртом 95% во всех соотношениях, очень мало растворим в эфире, практически не растворим в жирных маслах.	выдерживает испытания
Подлинность	1. При нагревании препарата с калия бисульфитом ощущается запах акролеина. 2. Качественная реакция с раствором меди сульфата и раствором натрия едкого - появляется темно-синее окрашивание, не исчезающее при кипячении (трехатомный спирт).	реакция положительная реакция положительная
Кислотность или щелочность	на изменение окраски фенолфталеина должно расходоваться не более 1,5мл 0,1М раствора кислоты хлористоводородной или 0,1М раствора натрия едкого	0,4 мл 0,1М р-ра NaOH
Хлориды	не более 0,001%	не более 0,001%
Сульфаты	не более 0,005%	не более 0,005%
Тяжелые металлы	не более 0,00025%	не более 0,00025%
Мышьяк	отсутствует	отсутствует
Железо	не более 0,0015%	не более 0,0015%
Акролеин и другие восстанавливающие вещества	при нагревании до 60°С препарата с раствором аммиака жидкость не должна желтеть (акролеин); затем при добавлении раствора нитрата серебра в течение 5 минут не должно быть темного осадка, мутн и потемнения жидкости(восстанавливающие вещества)	выдерживает испытания
Эфирное число	не более 0,65	0,26
Соль аммония	не более 0,0005%	не более 0,0005%
Легко обугливающиеся вещества	в течение 1 часа допускается жидкость не бурит или черное окрашивание смеси препарата с 10% раствором калия перманганата в 10% спирте. Выходимым объемом кислоты серной концы	выдерживает испытания
Сульфатная зола	не более 0,01%	0,008%
Микробиологическая чистота	ГФХ1, в 2, с. 193, изм. №3, кат. 2 - общее число бактерий и грибов суммарно не более 10 <sup>2</sup> КОЕ/мл Ps.aeruginosa отсутствие в 1мл St.aureus отсутствие в 1мл Mycсем. Enterobacteriaceae не более 10 <sup>1</sup> в 1мл	выдерживает испытания 8×10 <sup>1</sup> КОЕ/мл не обнаружено не обнаружено не обнаружено



Handwritten signature in blue ink.



плотность при 20° С	не менее 1,244 ( по ГОСТ 6824-96)	1,2608
относительная плотность при 20° С по отношению к воде	не менее 1,2481 ( по ГОСТ 6824-96)	1,2633
массовая доля чистого глицерина	не менее 94,0% ( по ГОСТ 6824-96)	99,9%

Заключение: Исследуемый образец соответствует требованиям ФС 42-2202-99; ГОСТ 6824-96 по перечисленным показателям качества.

Результаты испытаний относятся только к представленной образцу:

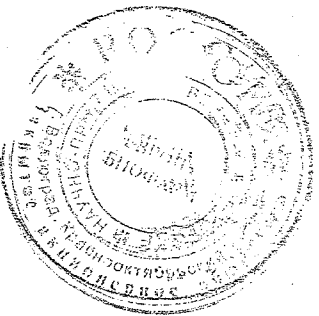
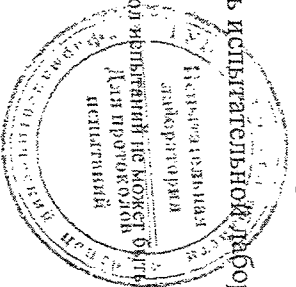
Провизор-аналитик \_\_\_\_\_ В. Г. Матвеева

Врач-микробиолог \_\_\_\_\_ Л. Д. Печмян

Руководитель испытательной лаборатории \_\_\_\_\_

Г. П. Перерва  
Г. П. Перерва  
Г. П. Перерва

Примечание: Протокол испытаний не может быть истинно воспроизведен без письменного разрешения лаборатории.



Б. А. П. П.  
КОНТРОЛЬ

**Certificate of analysis**
**AZ-10-1053**

**Product name:** Glycemed 99,7%  
**Chemical product:** Glycerin, min. 99,5%  
**CAS Nr.** 56-81-5  
**EG Nr.** 200-289-5  
**Appearance:** Clear, colourless, hygroscopic, syrupy liquid with only mild, characteristic odour, is neither strong nor unpleasant.


**Origin:** Pure vegetable basis. The quality meets the requirements of the European Food Safety Authority concerning the classification as food additive E422 Glycerin.

**Batch number:** AZ-10-1053  
**Date of production:** 21.01.10


Parameter	USP/FC/EP*	Results
Glycerin	98,0% - 101,0%	99,93 %
Identification by GC	Pass	Pass
Appearance of solution	Clear, Colourless	Clear, Colourless
Acidity or Alkalinity	<= 0,2 ml NaOH 0,1N	0,04 ml NaOH 0,1N
Refractive Index (nD20)	1,470 - 1,475	1,4722
Aldehydes	<= 10 ppm	<= 10 ppm
Esters	>= 8ml HCl 0,1N	9,0 ml HCl 0,1N
Impurities related substances (GC)	Pass	Pass
Impurities before Glycerin peak	<= 0,1 %	0,04 %
Impurities after Glycerin peak	<= 0,5%	< 0,5 %
Diethylene glycol (GC)	<= 0,1%	<= 0,1 %
Fatty Acids and Esters	Pass	Pass
Halogenated compounds	<= 35 ppm	<= 35 ppm
Chlorinated compounds (as Cl)	<=30 ppm	<= 30 ppm
Sugars	Pass	Pass
Chlorides (as Chlorine)	<= 10 ppm	<= 10 ppm
Sulfates	<= 20 ppm	<= 20 ppm
Heavy metals (as Pb)	<= 5 ppm	<= 5 ppm
Lead (Pb)	< 2ppm	< 2 ppm
Arsenic (As)	< 1ppm	< 1 ppm
Cadmium (Cd)	< 1ppm	< 1 ppm
Mercury (Hg)	< 1ppm	< 1 ppm
Water	<= 2,0 %	0,01 %
Sulphated ash	<= 0,01 %	<= 0,01 %
Density at 20°C	1,260-1,264	1,261 g/cm³
APHA-Colour ASTM D1209	<= 10	3
Residue on Ignition	<= 70 ppm	<= 70 ppm
Acrolein, Glucose and NH3 combinations	Pass	Pass
Aerobic Plate count	< 100 ctu/g	< 100 ctu/g
Coliforms	< 10 ctu/g	< 10 ctu/g
Yeast and Mould	< 10 ctu/g	< 10 ctu/g

\*Confirming to the standards of the European Pharmacopoeia (EP), the United States Pharmacopoeia (USP) and the Food Chemicals Codex (FCC).

Storage Information: Approx. 1 year when stored in refined steel or aluminium at temperature of max. 40°C and kept under nitrogen blanket. The shelf life may decrease at higher temperature.



**Mersburg 21.01.10**  
 Industriestraße 4  
 99084 Mersburg  
 Tel: 0361 244 800  
 Fax: 0361 244 804  
 office@glacchemie.de



ЗАО "ГЛАКОНХИМИЯ"  
 Московская область  
 г. Мытищи  
 ул. Мухоморова, д. 1  
 141080


**Susanne Günther**  
 Head of laboratory

Hippo Vereinsbank  
 Halle/Saale  
 Kto: 356 777 930  
 BLZ: 200 200 86

Saalesparkasse  
 Halle/Saale  
 Kto: 388 000 1234  
 BLZ: 90053782

Amtsgericht Stendal  
 HRB 214344  
 Steuer-Nr.: 117/06/03230  
 Ust-Id-Nr.: DE 21604132

Zertifikat-Nr.: 339030 QM



GLASONCHEMIE

Сертификат анализа AZ-09-1839

**Наименование продукта** Glusamed 99,7 %  
**Химический продукт:** Глицерин, тип, 99,5 %  
**CAS-No:** 56-81-6  
**Номер EG** 200-289-5  
**Внешний вид:** Прозрачная, бесцветная глицериновая жидкость с мягким характерным ароматом, не сильный, не неприятный, чистая растительная основа. Качество соответствует требованиям Европейского законодательства о безопасности пищевых продуктов, касающегося классификации в качестве пищевой добавки E422 Глицерин.  
**Происхождение:** Глицерин.  
**Номер партии** AZ-09-1839

Дата производства

02.09.09

Параметр	U/SP/FC/CFP	Результаты
Глицерин (основное вещество)	98,0% - 99,9%	99,77 %
Идентификация по GC	Соответствует	Pass
Внешний вид	Бесцветный прозрачный	Бесцветный прозрачный
Кислотность или щелочность	$\leq 0,2 \text{ mNaOH}, 1 \text{ N}$	$0,04 \text{ mNaOH}, 1 \text{ N}$
Показатель преломления (nD20)	1,470-1,475	1,4723
Альдегиды	$\leq 10 \text{ ppm}$	$\leq 10 \text{ ppm}$
Эфиры	$\geq 8 \text{ mHClO}, 1 \text{ N}$	$0,0 \text{ mHClO}, 1 \text{ N}$
Примеси, связанные вещества (по Глаконхеми)	Соответствует	Соответствует
Содержание примесей после пика глицерина	$\leq 0,5 \%$	0,5 %
Содержание примесей до пика глицерина	$\leq 0,1 \%$	$\leq 0,5 \%$
Диэтилглицоль (по Глаконхеми)	$\leq 0,1 \%$	$\leq 0,1 \%$
Жирные кислоты и эфиры	Соответствует	Соответствует
Галогенсодержащие соединения	$\leq 35 \text{ ppm}$	$\leq 35 \text{ ppm}$
Хлорированные соединения (по Cl)	$\leq 30 \text{ ppm}$	$\leq 30 \text{ ppm}$
САХАР	Соответствует	Соответствует
Хлориды (по Хлору)	$\leq 10 \text{ ppm}$	$\leq 10 \text{ ppm}$
Сульфаты	$\leq 20 \text{ ppm}$	$\leq 20 \text{ ppm}$
Тяжелые металлы (как Pb)	$\leq 5 \text{ ppm}$	$\leq 5 \text{ ppm}$
Вода	$\leq 2,0 \%$	0,02 %
Сульфатированная зола	$\leq 0,01 \%$	$\leq 0,01 \%$
Плотность при 20 ° C	1,260-1,264 g/cm <sup>3</sup>	1,261 g/cm <sup>3</sup>
ARNA-цвет ASTM D1209	$\leq 10$	3
Остаток после воспламенения	$\leq 70 \text{ ppm}$	$\leq 70 \text{ ppm}$
Акрилоленин, Глюкоза и NH3 комбинации	Соответствует	Соответствует

Соответствует стандартам Европейской фармакопеи (EP), фармакопеи Соединенных Штатов (USP) и Европейского фармакопеи (FCC).

Информация о хранении: приблизительно 1 год, при хранении в чистых емкостях из стали или алюминия при температуре макс. 40 ° C и под азотной подушкой. Годности может снижаться при более высоких температурах.

КОМПАНИЯ

*Handwritten signature*

# ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПРОДУКЦИИ

Вещества,  
показатели (факторы)

Гигиенический  
норматив  
(СанПиН, МДУ, ПНК и др.)

Аеробные и другие поселяющиеся микроорганизмы

не допускаются

Вещества

не допускаются

Клоровые вещества

не допускаются

Самец

5, 0 мг/л

Микроэлементы

не допускаются

Область применения:

Сварка для косметической промышленности.

Необходимые условия использования, хранения, транспортировки и меры безопасности:

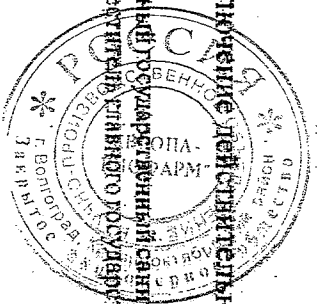
В соответствии с рекомендациями фирмы-изготовителя на русском языке. Гигиенический индекс готовой продукции.

Информация, наносимая на этикетку:

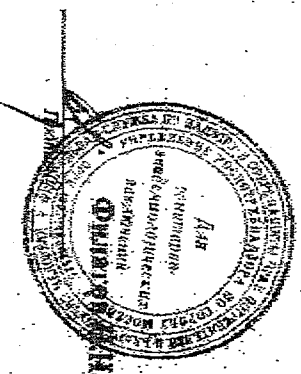
Наименование продукции, фирма-изготовитель (поставщик), страна происхождения, сведения об основных потребительских свойствах продукции, правила и условия эффективного и безопасного хранения.

Заключение экспертно-лабораторно до

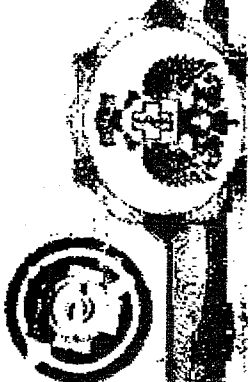
05.08.2014



Главный государственный санитарный врач  
(заместитель главного государственного санитарного врача)



ГОМУПЛОМ



**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО НАДЗОРУ  
В СФЕРЕ ЗАЩИТЫ ПРАВ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ И БЛАГОПОЛУЧИЯ ЧЕЛОВЕКА**  
**УПРАВЛЕНИЕ ФЕДЕРАЛЬНОЙ СЛУЖБЫ ПО НАДЗОРУ В СФЕРЕ ЗАЩИТЫ ПРАВ  
ПОТРЕБИТЕЛЕЙ И БЛАГОПОЛУЧИЯ ЧЕЛОВЕКА ПО ГОРОДУ МОСКВЕ**

**САНИТАРНО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЕ ЗАКЛЮЧЕНИЕ**  
№ 77.01.12.914.П.050806.08.09 от 05.08.2009

Настоящим санитарно-эпидемиологическим заключением удостоверяется, что продукция:  
Гинцера USP/EPH (мил. 99,5%) т.м. G184662

для осуществления соответствия  
Контракт № 04/2009 от 02.06.2009 г., данные листов безопасности (MSDS), сертификаты  
анализа, Декларация о соответствии

**СООТВЕТСТВУЕТ** ~~НЕСООТВЕТСТВУЕТ~~ санитарным правилам  
(неуказано зачеркнуто, указать полное наименование государственной санитарно-эпидемиологической  
Формы № 90 "Технологический регламент на масложировую продукцию" 24.06.2008

Организация-изготовитель  
"Соласеленге ГмбН", Вейдлер Str. 4, Мерзебург, Септану /  
"Глакконхейн ГмбХ", Бенар Штрассе 4, Мерзебург  
Германия

Получатель санитарно-эпидемиологического заключения  
ЗАО "Русхимсест" Россия  
Адрес: 119019, Москва, ул. Новые Арбат, д. 21, офис 1806

Основанием для применения процедуры соответствующей (не соответствующей)  
санитарным правилам, вступившей (перемещать расемочные продукты недействительны, выключены)  
Учреждения, производящего исследование, другие государственные документы.  
Протокол ИДН ФГУЗ "Центр гигиены и эпидемиологии в г. Москве" № 487 от 05.08.09 г.  
Экспертное заключение ФГУЗ "Центр гигиены и эпидемиологии в г. Москве" № 50400/12  
от 05.08.09 г.



№ 2503034

КОПИЯ РЕГИОНА

**ЗАО НПО «Европа-Биофарм»**

**Протокол  
о допуске в производство – разрешение на использование**

**№ 51/4**

от «30» апреля 2010 г.

**Желатин пищевой Русселот 225 PS 30**

(наименование продукции, НТД)

Кодовый номер	Наименование поставщика (наименование (номер) цеха)	Количество продукции	Номер серии (серийный номер)	Срок годности	Номер протокола результатов анализа	Дата анализа	Примечание
1	2	3	4	5	6	7	8
-	ООО «Союзснаб - Логистик»	75 кг	№31/486 от 12.04.10 1000 кг	5 лет	№ 18988 от 26.04.10	-	-
					ГУП Ростовской области «Фармацевтический центр»		

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Соответствует USP XXIII, с.3207, разрешено в производство.**

Начальник ОКК: "30" 04 2010г. Ветрова М.Г.  
Ф.И.О.

Подпись



244006, г. Ростов-на-Дону,  
пр. Соколова, 18 В,  
тел. 8(863) 263-23-088

Исследовательская лаборатория  
государственного унитарного предприятия Ростовской области

"Фармацевтический центр"  
Адрес: г. Ростов-на-Дону,  
ул. Советская, 18 В,  
№ РОСС RU.0001.21 ФМ03 до 26.03.2012г

## ПРОТОКОЛ ИСПЫТАНИЙ № 18988 от 26.04.2010.

Объект испытаний Желатин (Желатин пищевой 225 PS 30) субстанции-вспомогательное вещество  
(наименование)

Серия 1090752 от 03.2010, срок годности до 01.03.2015 - по паспорту изготовителя, количество 1000 кг

Предприятие — изготовитель Rousselot a UION соотрану

Страна Франция

Заявитель испытаний ЗАО НПО "Европа-Биофарм"

Нормативный документ СР XXIII, с.3207

Дата поступления образца: 15.04.2010

Описание образца: Мелкогранулированный порошок желтоватого цвета в количестве 150 г в полиэтиленовом пакете, вложенном в прозрачный полимерный контейнер (образец отобран заявителем).

Наименование показателей по нормативному документу	Требования НД	Результаты испытаний
Идентификация	А: При добавлении к раствору 1 г желатина в 100 мл горячей воды смеси 0,2 М раствора калия бихромата и 3 н раствора хлористоводородной кислоты (4:1) - образуется желтый осадок. В: При добавлении к горячей раствору (0,2 мг/мл) раствора дубильной кислоты - раствор становится мутным.	реакция положительная реакция положительная
Микробиологическая чистота	- общее количество бактерий - не более 1000 КОЕ/г - Salmonella - отсутствие - Escherichia coli - отсутствие	1 x 10 <sup>2</sup> КОЕ/г - отсутствуют - отсутствуют
Остаток после прокипания	не более 2,0%	0,18%
Запах и вещества, нерастворимые в воде	горячий раствор (1:40) не должен иметь какой-либо неприятный запах и при просмотре слоя жидкости толщиной 2 см должна быть видна только слабая опалесценция	горячий раствор (1:40) не имеет неприятного запаха и при просмотре слоя жидкости толщиной 2 см заметна только слабая опалесценция
Диоксид серы	не более 0,15%	0,0015%
Мышьяк	не более 0,8 ppm	не более 0,00008% (0,8 ppm)
Тяжелые металлы	не более 0,005%	не более 0,005%

Заключение: Исследуемый образец соответствует требованиям USP XXIII, с.3207 по перечисленным показателям качества.

Результаты испытаний относятся только к представленному образцу

Провизор-аналитик И. В. Урачьева

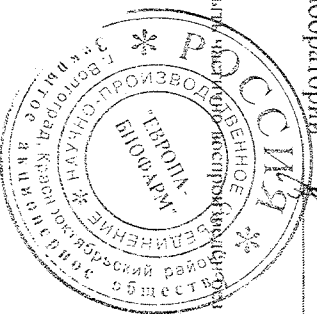
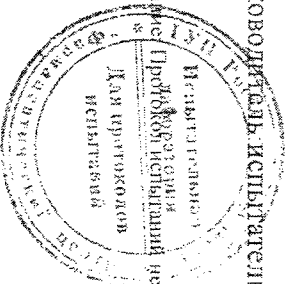
Врач-микробиолог Л. Л. Пчмын

Руководитель испытательной лаборатории

Г. П. Перерва

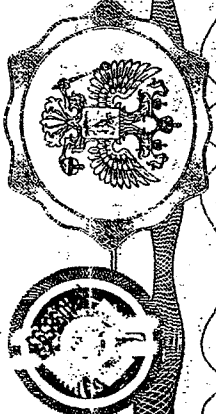
Сидельникова

Примечание: Протокол испытаний не может быть использован для письменного разрешения лаборатории.



*Handwritten signature*

КОПИЯ ВЕРНА



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО НАДЗОРУ  
В СФЕРЕ ЗАЩИТЫ ПРАВ ПОТРЕБИТЕЛЕЙ И БЛАГОПОЛУЧИЯ ЧЕЛОВЕКА

САНИТАРНО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЕ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

№ 77.99.02.921.Д.008158.07.08

от 31.07.2008 г.

Настоящим санитарно-эпидемиологическим заключением удостоверяется, что продукция:  
Желатин пищевой "Русселот ps (Russelot PS)"

изготовленная в соответствии  
с документацией фирмы-изготовителя

**СООТВЕТСТВУЕТ** (~~НЕ СООТВЕТСТВУЕТ~~) санитарным правилам

(неужное зачеркнуть, указать полное наименование государственных санитарно-эпидемиологических

правил и нормативов):

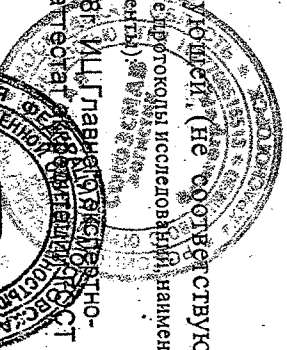
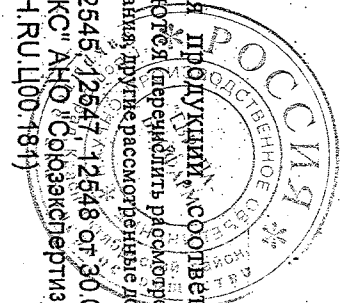
СанПин 2.3.2.1078-01 "Гигиенические требования безопасности и пищевой ценности пищевых  
продуктов", пп.1.9.7, 1.9.7.1

Организация-изготовитель

Головной офис: "Russelot SAS (Русселот САС)", 10, Avenue de L'Arche -F-92419 Courbevoie  
Cedex (заводы-изготовители: "Russelot SAS (Русселот САС), Rue de Saint-Michel a Angoulême,  
F-16000 Angoulême, Франция; "Russelot NV (Русселот НВ)", Meijesteedekaai, 81, 9000 Ghent,  
Бельгия

Получатель санитарно-эпидемиологического заключения  
ООО "СОЮЗСНАБ-Логистик", 143409, Московская область, г. Красногорск, Ильинский тупик, д.  
6, Российская Федерация

Основанием для признания **продукции** соответствующей (не соответствующей)  
санитарным правилам, являющейся (перечислить) рассматриваемые протоколы исследований, наименование  
учреждения, проводившего исследования, другие рассматриваемые документы) в УИЗ № 18/08  
протоколы испытаний №№ 12545, 12547, 12548 от 30.06.08. ИЛ Главного государственного  
аналитического Центра "СОЗКС" АНО "Сорюзкалбертиса" (адрес: г. Москва, ул. Давыдовская, д. 10, стр. 1)  
РОСС RU 0001.145910.ГСЭН.РУ.Ц00-181)



№ 0051885

127994, Москва, Валковский пер., 18/20



# ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПРОДУКЦИИ

Вещества,  
показатели (факторы)

Гигиенический  
показатель

(СанТин, МДУ, ПДК и др.)

содержание токсичных элементов (мг/кг, не более):	
свинец	2,0
мышьяк	1,0
кадмий	0,1
ртуть	0,05
Пестициды (мг/кг, не более):	
гексахлорциклопексан (альфа, бета, гамма-изомеры)	0,1
ДДТ и его метаболиты	0,1
Радионуклиды (Бк/кг, не более):	
цезий-137	160
стронций-90	80
Микробиологические показатели:	
КМАФАнМ, КОЕ/г, не более	10000
БГКП (коли-формы) в 1,0 г	не допускаются
патогенные микроорганизмы, в том числе сальмонеллы в 25 г	не допускаются

Область применения:  
в пищевой промышленности

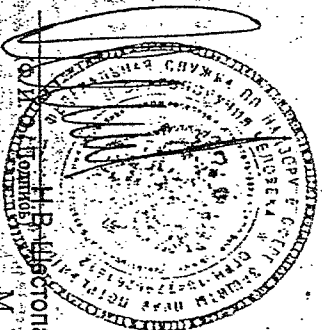
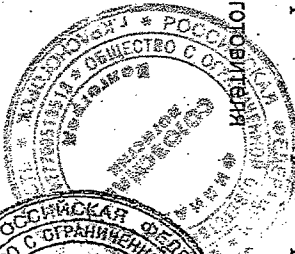
Необходимые условия использования, хранения, транспортировки и меры безопасности:

в соответствии с рекомендациями фирмы-изготовителя

Информация, наносимая на этикетку:  
наименование продукции, название и адрес фирмы-изготовителя, наименование и адрес продавца, дата изготовления, срок годности, условия хранения, выполненные на русском языке

Заключение Действительно по 31.07.2013 г.

Руководитель (Заместитель, Руководитель)  
Федеральной службы по надзору в сфере  
защиты прав потребителей и благополучия  
человека



М. П.

RUSSELOT  
а Sobel Company

  
**СОЮЗЧАБ**  
Тел/факс: (095) 937-8737  
(многоканальный)

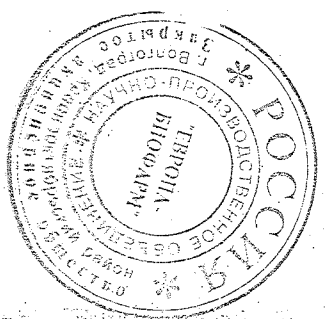
Сертификат Анализа  
ЖЕЛАТИН ПИЩЕВОЙ 225 PS 30

Продукт	Желатин пищевой 225 PS 30
Партия №	1090752

Прочность геля (6,67% АОАС):	230
Вязкость (6,67%-60°C)	2,81 мПа·с
Потери при сушке	10,60%
pH	5,5
Резицирующие вещества	↯

Бактериология:	
Общее количество бактерий в 1 г	Менее 1000
Сальмонелла в 25 г	Отсутствует

Дата производства: март 2010  
Годен до: март 2015

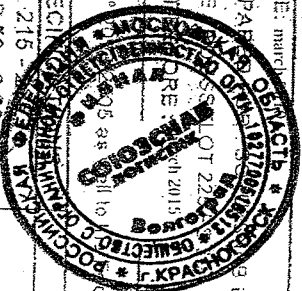


**Edible Gelatin - Certificate of Analysis**  
**Gélatine Alimentaire - Bulletin d'Analyse**

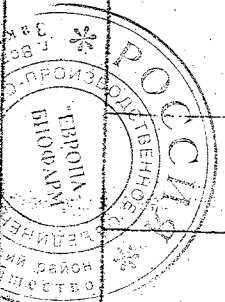
**Rousselot**  
 a VION company

BATCH N° : 1090752  
 WEIGHT OF BATCH : 15000 KG  
 DATE: march 2015  
 PREPARATION DATE: 22/03/2015  
 TYPE: BEST  
 PREPARED BY: [Signature]  
 QUALITY CONTROL: [Signature]  
 VION LOGISTIC LLC

This gelatin complies with the European regulation (EC) N° 853/2004 and N° [unclear] of Chemical Codex.



MESURES	UNITES	SPECI	VALEURS
Gel strength AOAC (6,67% - 10°C)	g	215 -	230
Viscosity (6,67% - 60°C)	mPa.s	2.50 - 3.50	2,81
pH		4.50 - 5.50	5,50
Sulfites (SO2)	ppm	≤ 10,0	< 10,0
Residue on ignition (550 °C)	%	≤ 2,00	< 2,00
Loss on drying	%	≤ 13,0	10,6
Peroxides	ppm	< 10	< 10
Arsenic (As)	ppm	≤ 1,0	< 1,0
Cadmium (Cd)	ppm	≤ 0,5	< 0,5
Copper (Cu)	ppm	≤ 30	< 30
Lead (Pb)	ppm	≤ 5,00	< 5,00
Zinc (Zn)	ppm	≤ 50	< 50
Chromium (Cr)	ppm	≤ 10	< 10
Mercury (Hg)	ppm	≤ 0,15	< 0,15
Total bacterial count	cfu/g	≤ 1000	< 1000
Salmonella		absent / 25g	absent / 25g
Staphylococcus aureus		absent / 1g	absent / 1g
Clostridium perfringens		absent / 1g	absent / 1g
Coliforms (30°C)		absent / 1g	absent / 1g
Faecal coliforms 44,5 ° C		absent / 10g	absent / 10g
Anaerobic sulphite-reducing bacteria	cfu/g	≤ 10	< 10



Quality Control Validation  
 Bernard Audureau  
 QUALITY CONTROL  
 Mark CHAR...  
 [Signature]

Plant: QUAL/1991/185h

PLANT: Rousselot Angoulême S.A.S.  
 Rue de Saint-Michel à Angoulême - BP 30 - 16470 Saint-Michel - France  
 Tel: +33 (0)5 45 64 22 22 Fax: +33 (0)5 45 64 22 23  
 Headquarters: Rousselot S.A.S.  
 10, avenue de l'Arche - F-92419 Courbevoie Cedex - France Tel: +33 (0)1 46 87 87 00 Fax: +33 (0)1 46 87 87 01 www.rousselot.com

ЗАО НПО «Европа-Биофарм»

Протокол  
о допуске в производство – разрешение на использование

№ 168/4

от «30» апреля 2010 г.

**Пропилпарабен (Пропил 4-гидроксibenзоат)**

(наименование продукции, НТД)

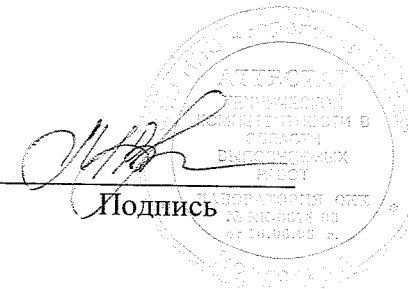
Кодовый номер	Наименование поставщика (наименование (номер) цеха)	Количество продукции	Номер серии (серийный номер)	Срок годности	Номер протокола результатов анализа	Дата анализа	Примечание
1	2	3	4	5	6	7	8
-	ООО «Руссо Химтрейд»	0,06 кг	№ 769 от 24.11.09	2 года	№18990 от 22.04.10	-	-
			5,0 кг		ГУП Ростовской области «Фармацевти- ческий центр		

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ: СООТВЕТСТВУЕТ USP XXIII, с. 3298, разрешено в производство.**

Начальник ОКК:

"30" 04 2010 г.

Ветрова М.Г.  
Ф.И.О.



Исследовательская лаборатория  
Государственного унитарного предприятия Ростовской области "Фармацевтический центр"  
344006, г. Ростов-на-Дону,  
пр. Соколова, 18 В,  
тел. 8(863) 203-23-08

Аттестат аккредитации  
№ РОСС RU.0001.21 ФМ03 до 26.03.2012г

## ПРОТОКОЛ ИСПЫТАНИЙ № 18990 от 22.04.2010.

Объект испытаний Противишарбен (Пропил 4-гидроксибензоат)

(наименование)

Серия 110509 от 05.2009 срок годности до 01.05.2011

количество 5 кг

Предприятие — изготовитель SHARON Laboratories

Страна Израиль

Заявитель испытаний ЗАО НПО "Европа-Биофарм"

Нормативный документ USP XXIII, с.3298

Дата поступления образца: 15.04.2010

Описание образца: Почти белый мелкокристаллический порошок со слабым характерным запахом в количестве 10 г в полиэтиленовом пакете, вложенном в прозрачный полимерный контейнер (образец отобран заявителем).

Наименование показателей по нормативному документу	Требования НД	Результаты испытаний
Идентификация	А: ИК-спектроскопия	А: ИК-спектр испытуемого препарата характерен полным совпадением по-любого поглощения с ИК-спектром стандартного образца пропилнарабена (заключение ГУ ЮРПС № 2026/06-5 от 26.04.2010.) В: Температура плавления: 96-97°C
Цветность раствора	В: Температура плавления: от 96 до 99°C раствор 1 г препарата в 10 мл спирта должен быть прозрачным и по интенсивности окраски не превышать спирт или раствор сравнения, описанный в НД	раствор 1 г препарата в 10 мл спирта прозрачный и по интенсивности окраски не превышает раствор сравнения, описанный в НД
Остаток после прокаливания	не более 0,1%	0,09%
Родственные соединения	не более 0,5%	не более 0,5%
Органические летучие примеси	- хлороформ - не более 6 мкг/г - 1,4-диоксан - не более 380 мкг/г - метилэтилхлорид - не более 600 мкг/г - трихлорэтилен - не более 80 мкг/г	не обнаружено 83 мкг/г 126 мкг/г
Количественное определение	не менее 98,0% и не более 102,0%	не обнаружено (Акт Бюро СМЭ РО №4990 от 27.04.2010.) 98,5%

Заключение: Исследуемый образец соответствует требованиям USP XXIII, с.3298 по перечисленным показателям качества.

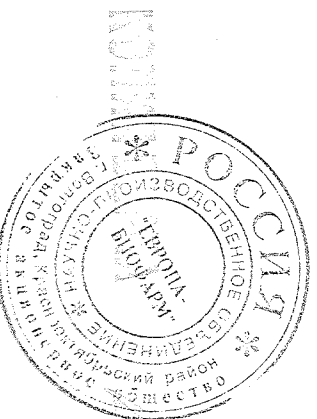
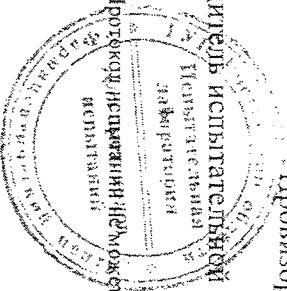
Результаты испытаний относятся только к представленному образцу

Провизор-аналитик

Е. А. Резниченко

Руководитель испытательной лаборатории

Г. П. Черва



Примечание: Пробка из пластика не должна быть, частично воспроизведен без письменного разрешения лаборатории.



**SHARON**  
Laboratories

Zevik House  
Industrial Zone Ad Halom  
POB 832, Ashdod 77105, IL  
Tel: +972 8 8549800  
Fax +972 8 8679636  
Info@sharon-labs.co.il  
www.sharonlabs.com

Date : 31/08/2009

## Certificate of Analysis

**CODE / BATCH NO :** PP / 110509

**PRODUCT NAME :** PROPYL PARABEN

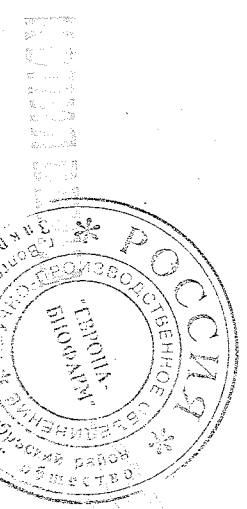
**CHEMICAL NAME :** Propyl 4-hydroxybenzoate

**DESCRIPTION :** White or almost white, crystalline powder, with a faint characteristic odour

**INVOICE :** 7093

TEST	UNIT	RESULT	SPECIFICATION
Identification	O.K.	O.K.	O.K.
Clarity and Colour of Solution		Passes test	Passes test
Loss on Drying	%	0.27	0.00 - 0.50
Assay	%	100.47	98.00 - 102.00
Related Substances	°C	Passes test	Passes test
Melting Point		96.7	96.0 - 99.0
Acidity(ml NaOH 0.1M)		Less than 0.1	Less than 0.1
Residue on Ignition		Passes test	Passes test
Heavy Metals (as Pb)	ppm	Not more than 10	Not more than 10

Conforms to: NF, BP, PhEur and SL981 Specifications.



MANUFACTURE DATE: 05/2009  
EXPIRY DATE : 05/2011  
SHELF LIFE : 24 MONTHS

ON BEHALF OF  
SHARON LABS  
Q.C. DEPT.

*(Handwritten signature)*



**ЗАО «ЭКО РЕСУРС»**  
 Россия, 196084, Санкт-Петербург,  
 ул. Киевская, д.6 к.1, лит.Б  
 Тел. + 7 812 7777-33-1 (многоканальный).  
 Факс + 7 812 7777-33-2  
 e-mail [er@eco-resource.ru](mailto:er@eco-resource.ru)  
<http://www.eco-resource.ru>

### СЕРТИФИКАТ АНАЛИЗА

Выпуск 06/229		Количество: 300кг		
Продукт: <b>FOODCO 01 Хинолиновый желтый</b>		Сер. Номер: EOU 17.122-EOU 17.133		
Код продукта: 012 P 02 01		Дата производства: 30.06.2011		
Партия: I/11-12/0270		Срок годности: 8 лет		
Классификация: C.I.No47005, FOOD YELLOW 13, E-104				
№	Параметры		Спецификация	Аналитический результат
1	Содержание пигмента	% w/w	70.00 MIN	71.23
2	Потери при прокаливании при 135С°, массовый %	% w/w	30.00 MAX	26.69
3	Летучие вещества при 135С°	% w/w	--	3.36
4	Хлориды	-	--	22.69
5	Сульфаты	-	--	0.64
6	2-(2-хинолин)индан 1,3 дион-дисульфонат	% w/w	80.00 MIN	85
7	2-(2-хинолин)индан 1,3 дион-моносульфонат	% w/w	15.00 MAX	12
8	2-(2-хинолин)индан 1,3 дион-трисульфонат	% w/w	7.00 MAX	5
9	Нерастворимые в воде вещества	% w/w	0.20 MAX	0.045
10	Комбинированный эфирный экстракт	% w/w	0.20 MAX	<0.20
11	Несульфированные первичные ароматические амины	% w/w	0.01 MAX	<0.01
12	Вспомогательные вещества	% w/w	4.00 MAX	2.14
13	Некрасящие органические вещества	--	0.50 MAX	<0.50
14	2-(2-хинолин)-1 Н индан 1,3 (2Н) дион	мг/кг	4.00 MAX	2.14
15	Мышьяк	мг/кг	03.00 MAX	0.11
16	Свинец	мг/кг	10.00 MAX	1.1
17	Ртуть	мг/кг	01.00 MAX	0.021
18	Кадмий	мг/кг	01.00 MAX	0.13
19	Тяжелые металлы	мг/кг	40.00 MAX	<40.00

Произведено «Neelikon» Мумбай, Индия

