

Министерство науки и высшего образования Российской Федерации
федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования
**«НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ТОМСКИЙ ПОЛИТЕХНИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»**

Исследовательская школа химических и биомедицинских технологий
Направление подготовки 18.04.01 Химическая технология

МАГИСТЕРСКАЯ ДИССЕРТАЦИЯ

Тема работы
Получение пролонгированной формы готового лекарственного препарата Флувоксамин

УДК 661.12:615.214.32-044.74

Студент

Группа	ФИО	Подпись	Дата
9ДМ01	Печугина Юлия Владимировна		

Руководитель

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент ИШХБМТ	Антонио Ди Мартино	PhD, доцент		

КОНСУЛЬТАНТЫ:

По разделу «Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение»

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент ОСГН ШБИП	Маланина Вероника Анатольевна	Кандидат экономических наук		

По разделу «Социальная ответственность»

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Профессор ТПУ	Федорчук Юрий Митрофанович	д.т.н.		

ДОПУСТИТЬ К ЗАЩИТЕ:

Руководитель ООП 18.04.01 Химическая технология	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Профессор	Пестряков А.Н.	д.х.н.		

Томск – 2022 г.

**Планируемые результаты освоения ООП
«Перспективные химические и биомедицинские технологии»**

Код компетенции	Наименование компетенции
Общекультурные (универсальные) компетенции	
УК(У)-1	Способен осуществлять критический анализ проблемных ситуаций основе системного подхода, вырабатывать стратегию действий
УК(У)-2	Способен управлять проектом на всех этапах его жизненного цикла
УК(У)-3	Способен организовывать и руководить работой команды, вырабатывая командную стратегию для достижения поставленной цели
УК(У)-4	Способен применять современные коммуникативные технологии, в том числе на иностранном (-ых) языках (-ах), для академического и профессионального взаимодействия
УК(У)-5	Способен анализировать и учитывать разнообразие культур в процессе межкультурного взаимодействия
УК(У)-6	Способен определить и реализовывать приоритеты собственной деятельности и способы ее совершенствования на основе самооценки
Общепрофессиональные компетенции	
ОПК(У)-1	Готовность к коммуникации в устной и письменной формах на русском и иностранном языках для решения задач профессиональной деятельности;
ОПК(У)-2	Готовность руководить коллективом в сфере своей профессиональной деятельности, толерантно воспринимая социальные, этнические, конфессиональные и культурные различия;
ОПК(У)-3	Способность к профессиональной эксплуатации современного оборудования и приборов в соответствии с направлением и профилем подготовки
ОПК(У)-4	Готовность к использованию методов математического моделирования материалов и технологических процессов, к теоретическому анализу и экспериментальной проверке теоретических гипотез;
ОПК(У)-5	Готовность к защите объектов интеллектуальной собственности и коммерциализации прав на объекты интеллектуальной собственности
Профессиональные компетенции выпускников	
ПК(У)-1	Способность организовывать самостоятельную и коллективную научно-исследовательскую работу, разрабатывать планы и программы проведения научных исследований и технических разработок, разрабатывать задания для исполнителей
ПК(У)-2	Готовность к поиску, обработке, анализу и систематизации научно-технической информации по теме исследования, выбору методик и средств решения задачи
ПК(У)-3	Способность использовать современные приборы и методики, организовывать проведение экспериментов и испытаний, проводить их обработку и анализировать их результаты
ПК(У)-18	Способность и готовность к созданию новых экспериментальных установок для проведения лабораторных практикумов
ПК(У)-19	Готовность к разработке учебно-методической документации для реализации образовательных программ
ДПК(У)-1	Готовность к созданию химических соединений, материалов и изделий биомедицинского назначения и (или) их физико-химического анализа с учетом требований охраны здоровья и безопасности труда, защиты окружающей среды.

Министерство науки и высшего образования Российской Федерации
федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования
**«НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ТОМСКИЙ ПОЛИТЕХНИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»**

Исследовательская школа химических и биомедицинских технологий
Направление подготовки 18.04.01 Химическая технология

УТВЕРЖДАЮ:
Руководитель ООП
18.04.01 Химическая технология
_____ А.Н. Пестряков
14.03.2022 г.

ЗАДАНИЕ
на выполнение выпускной квалификационной работы

В форме:

магистерской диссертации

Студенту:

Группа	ФИО
9ДМ01	Печугиной Юлии Владимировне

Тема работы:

**Получение пролонгированной формы готового лекарственного препарата
Флувоксамин**

Утверждена приказом директора (дата, номер)

55-51/С от 24.02.2022 г.

Срок сдачи студентом выполненной работы:

10.06.2022 г.

ТЕХНИЧЕСКОЕ ЗАДАНИЕ:

<p>Исходные данные к работе</p> <p><i>(наименование объекта исследования или проектирования; производительность или нагрузка; режим работы (непрерывный, периодический, циклический и т. д.); вид сырья или материал изделия; требования к продукту, изделию или процессу; особые требования к особенностям функционирования (эксплуатации) объекта или изделия в плане безопасности эксплуатации, влияния на окружающую среду, энергозатратам; экономический анализ и т. д.).</i></p>	<p><i>Объектами исследования в данной работе являются субстанция флувоксамин малеата и готовая лекарственная форма пролонгированного действия.</i></p> <p><i>Цель работы – разработка состава и технологии готовой лекарственной формы - Флувоксамин таблетки пролонгированного действия.</i></p>
<p>Перечень подлежащих исследованию, проектированию и разработке вопросов</p> <p><i>(аналитический обзор по литературным источникам с целью выяснения достижений мировой науки техники в рассматриваемой области; постановка задачи исследования, проектирования, конструирования; содержание процедуры исследования, проектирования,</i></p>	<ol style="list-style-type: none">1. Обзор литературы2. Объекты исследования3. Экспериментальная часть4. Результаты исследования5. Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение6. Социальная ответственность

конструирования; обсуждение результатов выполненной работы; наименование дополнительных разделов, подлежащих разработке; заключение по работе).	7. Заключение
Перечень графического материала (с точным указанием обязательных чертежей)	
Консультанты по разделам выпускной квалификационной работы (с указанием разделов)	
Раздел	Консультант
Социальная ответственность	Федорчук Ю.М., профессор ТПУ
Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение	Маланина В.А., доцент ОСГН ШБИП
Раздел ВКР на иностранном языке	Зяблова Н.Н., доцент ШБИП
1 Литературный обзор 1.1 Характеристика пролонгированных лекарственных средств 1.2 Основные направления в разработке твердых лекарственных форм пролонгированного действия	
1 Literature review 1.1 Characteristics of the drugs with prolonged effect 1.2 The main directions for the development of solid dosage forms of prolonged effect	

Дата выдачи задания на выполнение выпускной квалификационной работы по линейному графику	14.03.2022 г.
-------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------

Задание выдал руководитель:

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Ph.D, доцент ИШХБМТ	Ди Мартино Антонио	Ph.D, доцент		14.03.2022 г.

Задание принял к исполнению студент:

Группа	ФИО	Подпись	Дата
9ДМ01	Печугина Юлия Владимировна		14.03.2022 г.

Министерство науки и высшего образования Российской Федерации
федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования
**«НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ТОМСКИЙ ПОЛИТЕХНИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»**

Исследовательская школа химических и биомедицинских технологий
Направление подготовки 18.04.01 Химическая технология
Уровень образования магистратура
Период выполнения весенний семестр 2021/2022 учебного года

Форма представления работы:

магистерская диссертация

**КАЛЕНДАРНЫЙ РЕЙТИНГ-ПЛАН
выполнения выпускной квалификационной работы**

Срок сдачи студентом выполненной работы:	10.06.2022 г.
------------------------------------------	---------------

Дата контроля	Название раздела (модуля) / вид работы (исследования)	Максимальный балл раздела (модуля)
21.03.2022 г.	Разработка раздела «Введение»	10
04.04.2022 г.	Разработка раздела «Литературный обзор»	10
18.04.2022 г.	Разработка раздела «Экспериментальная часть»	10
10.05.2022 г.	Разработка разделов «Результаты исследования»	10
24.05.2022 г.	Разработка разделов «Социальная ответственность» и «Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение»	10
06.06.2022 г.	Оформление ВКР	10
14.06.2022 г.	Представление ВКР	40

Составил преподаватель:

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Ph.D, доцент ИШХБМТ	Ди Мартино Антонио	Ph.D, доцент		14.03.2022

СОГЛАСОВАНО:

Руководитель ООП 18.04.01 Химическая технология	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Профессор	Пестряков А.Н.	д.х.н.		12.03.2022

**ЗАДАНИЕ ДЛЯ РАЗДЕЛА
«ФИНАНСОВЫЙ МЕНЕДЖМЕНТ, РЕСУРСОЭФФЕКТИВНОСТЬ И
РЕСУРСОСБЕРЕЖЕНИЕ»**

Студенту:

Группа	ФИО
9ДМ01	Печугиной Юлии Владимировны

Школа	ИШХБМТ	Отделение школы	
Уровень Образования	Магистратура	Направление/ специальность	18.04.01 Химическая технология

Исходные данные к разделу «Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение»:

1. Стоимость ресурсов научного исследования (НИ): материально-технических, финансовых	Бюджет проекта- не более 1678341 руб., в т.ч. затраты по оплате труда не более 462294 руб.
---------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------

Перечень вопросов, подлежащих исследованию, проектированию и разработке:

Определение бюджета НИР	Определен бюджет НИР (1678341 руб.), в том числе расчет материальных затрат на сырье (88050 руб.) и расходные материалы (231495,35) и заработной платы исполнителей темы (1358793 руб.)
-------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Перечень графического материала (с точным указанием обязательных чертежей):

Оценка ресурсной, финансовой базы научного исследования	Проведена оценка ресурсной и финансовой базы научной работы, представлены таблицы расчетов.
---------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------

Дата выдачи задания

Задание выдал консульт:

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент ОСГН ШБИП	Маланина Вероника Анатольевна	Кандидат экономических наук.		

Задание принял к исполнению студент:

Группа	ФИО	Подпись	Дата
9ДМ01	Печугина Юлия Владимировна		

**ЗАДАНИЕ ДЛЯ РАЗДЕЛА
«СОЦИАЛЬНАЯ ОТВЕТСТВЕННОСТЬ»**

Студенту:

Группа	ФИО
9ДМО1	Печугина Юлия Владимировна

ШКОЛА	ИШХБМТ	Отделение школы (НОЦ)	
Уровень образования	Магистр	Направление/специальность Перспективные химические и биомедицинские технологии	18.04.01 «Химическая технология»

Тема дипломной работы: «Получение пролонгированной формы готового лекарственного препарата Флувоксамин»

Исходные данные к разделу «Социальная ответственность»:	
1. Характеристика объекта исследования (вещество, материал, прибор, алгоритм, методика, рабочая зона) и области его применения	Субстанция флувоксамина малеата и готовая лекарственная форма на ее основе - таблетки, пролонгированного действия, Работы проводились на базе АО «Органика» Фармацевтическая компания Центральная заводская лаборатория, (лаборатория готовых лекарственных средств) г. Новокузнецк
Перечень вопросов, подлежащих исследованию, проектированию и разработке:	
1. Производственная безопасность 1.1. Анализ выявленных вредных факторов <ul style="list-style-type: none"> ✓ Природа воздействия ✓ Действие на организм человека ✓ Нормы воздействия и нормативные документы (для вредных факторов) ✓ СИЗ коллективные и индивидуальные 1.2. Анализ выявленных опасных факторов: <ul style="list-style-type: none"> ● Термические источники опасности ● Электроопасность ● Пожароопасности 	1. Вредные факторы: 1.1 Недостаточная освещенность; 1.2 Нарушения микроклимата, оптимальные и допустимые параметры; 1.3 Шум, ПДУ, СКЗ, СИЗ; 1.4. Наличие токсикантов, ПДК, класс опасности, СКЗ, СИЗ; 2. Опасные факторы: 2.1 Электроопасность; класс электроопасности помещения, безопасные номиналы I, U, R _{заземления} , СКЗ, СИЗ; Проведен расчет освещения рабочего места; представлен рисунок размещения светильников на потолке с размерами в системе СИ; 2.2 Пожароопасность, категория пожароопасности помещения, марки огнетушителей, их назначение и ограничение применения; Приведена схема эвакуации.
2. Экологическая безопасность: <ul style="list-style-type: none"> ● Выбросы в окружающую среду ● Решения по обеспечению экологической безопасности 	Наличие промышленных отходов (бумага-черновики, вторцвет- и чермет, пластмасса, перегоревшие люминесцентные лампы, оргтехника) и способы их утилизации;
3. Безопасность в чрезвычайных ситуациях: 1. перечень возможных ЧС при разработке и эксплуатации проектируемого решения; 2. разработка превентивных мер по предупреждению	Рассмотрены 2 ситуации ЧС: 1) природная – сильные морозы зимой, (аварии на электро-, тепло-коммуникациях, водоканале, транспорте); 2) техногенная – несанкционированное

<p>ЧС;</p> <p>3. разработка действий в результате возникшей ЧС и мер по ликвидации её последствий.</p>	<p>проникновение посторонних на рабочее место (возможны проявления вандализма, диверсии, промышленного шпионажа), представлены мероприятия по обеспечению устойчивой работы производства в том и другом случае.</p>
<p>4. Перечень нормативно-технической документации.</p>	<p>1.ГОСТы, СанПиНы, СНИПы</p>

Дата выдачи задания для раздела по линейному графику	26.03.22 г.
------------------------------------------------------	-------------

Задание выдал консультант:

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Профессор ТПУ	Федорчук Ю.М.	д.т.н.		25.04.2022 г.

Задание принял к исполнению студент:

Группа	ФИО	Подпись	Дата
9ДМО1	Печугина Юлия Владимировна		25.04.2022 г.

РЕФЕРАТ

Выпускная квалификационная работа с.125, 12 рис., 20 табл., 53 источника, 4 прил.

Ключевые слова: флувоксамин, лекарственный препарат, пролонгированное действие, таблетка, ядро, высвобождение, график растворения.

Объектом исследовательской работы является исследования субстанции флувоксамина малеата и готовая лекарственная форма пролонгированного действия.

Цель работы – разработка состава и технологии готовой лекарственной формы - Флувоксамин таблетки пролонгированного действия.

В процессе исследования проводились: обзор литературы по данной теме, подбор состава и технологии получения таблеточной формы флувоксамина, анализ таблеток по химико-технологическим характеристикам, а также на высвобождение лекарственного вещества.

В результате исследования был разработан состав и технология получения твердой лекарственной формы флувоксамин и разработана технология производства.

Область применения: химическая и фармацевтическая технология.

Значимость работы: в данной научно-исследовательской работе представлена разработка состава, а также технологии производства ЛПФ Флувоксамин с пролонгированным высвобождением. Потребителями данного продукта могут быть исследователи фармакологи и химики-технологи фармацевтического предприятия.

Определения, обозначения, сокращения, нормативные ссылки

Данной работе применены следующие термины в соответствующими определениями:

лекарственное средство: Вещество или смесь веществ предназначенное для профилактики. Диагностики или лечения заболеваний.

АО - акционерное общество

АФС - активное фармацевтическое средство

ГПМЦ – гидроксипропилметилцеллюлоза

ДВ - действующее вещество

ЖКТ - желудочно-кишечный тракт

ЛП - лекарственный препарат

ЛФ - лекарственная форма

МКЦ - микрокристаллическая целлюлоза

СИОЗС - селективный ингибитор обратного захвата серотонина

Оглавление

Введение	13
1 Обзор литературы	16
1.1 Характеристика пролонгированных лекарственных средств ..	16
1.2 Основные направления в разработке твердых лекарственных форм пролонгированного действия	23
1.3 Пролонгированные таблеточные формы	28
1.4 Фармакокинетика флувоксамина	30
2 Материалы и методы исследования	32
3 Экспериментальная часть	34
3.1 Субстанция флувоксамина малеата	34
3.2 Выбор пролонгатора	36
3.3 Выбор вспомогательных компонентов и способа получения таблеточной массы флувоксамина	37
3.4 Выбор типа и количества матрицеобразующего полимера	43
3.5 Влияние технологических факторов на растворение таблеток	46
3.6 Результаты исследования	50
3.7 Лабораторная методика производства продукта	52
4 Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение	57
4.1 Бюджет научно исследовательской работы	57
4.1.1 Расчет материальных затрат исследования	58
4.1.2 Расчет затрат на специальное оборудование	60
4.1.3 Основная заработанная плата исполнителей темы	62
4.1.4 Дополнительная заработная плата исполнителей темы	63
4.1.5 Отчисления во внебюджетные фонды (страховые отчисления)	64
4.1.6 Расчет затрат на научные и производственные командировки	64
4.1.7 Накладные расходы	64

4.1.8 Формирование бюджета затрат	65
5 Социальная ответственность	66
Введение	66
5.1 Производственная безопасность	66
5.1.1 Анализ выявленных вредных факторов	66
5.1.1.1 Недостаточная освещенность	66
5.1.1.2 Отклонение показателей микроклимата в помещении	70
5.1.1.3 Превышение уровней шума	72
5.1.1.4 Защита от токсикантов	73
5.1.2 Анализ выявленных опасных факторов	75
5.1.2.1 Поражение электрическим током	75
5.1.2.2 Пожарная опасность	77
5.2 Экологическая безопасность	80
5.3 Безопасность в чрезвычайных ситуациях	81
Заключение	83
Список используемых источников	85
Приложение А Раздел на иностранном языке	92
Приложение Б Отработка состава и технологии получения таблеток-ядер Флувоксамина 100 мг с пролонгированным высвобождением	105
Приложение В Характеристика сырья	120
Приложение Г Технологическая схема производства	125

ВВЕДЕНИЕ

Флувоксамин - лекарственное средство для профилактики депрессий и лечения симптомов обсессивно-компульсивных расстройств и депрессий различного генеза, антидепрессант из группы СИОЗС (селективный ингибитор обратного захвата серотонина).

В настоящее время на российском рынке существуют препараты в форме таблеток и капсул лекарственной формы флувоксамина малеата. Недостатком данных лекарственных форм препарата является неудобство для врача и пациента, учитывая специфику заболевания, применять его несколько раз в сутки, особенно при длительном лечении.

Актуальность работы. Разработка пролонгированной формы флувоксамина малеата с целью обеспечения относительно стабильного уровня активного вещества в организме в течение длительного времени, исключения пиковых концентраций, повышения безопасности.

В связи с более высокими потребительскими свойствами пролонгированные формы лекарственных препаратов востребованы на современном фармацевтическом рынке.

В настоящее время в Российской Федерации зарегистрирован лекарственный препарат «Феварин[®]» таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг, 100 мг», производитель «Майлан Лабораториз САС», Франция (владелец РУ Эбботт Хелскеа Продактс Б.В., Нидерланды), содержащий действующее вещество флувоксамина малеат.

В настоящее время не существует препарата флувоксамин пролонгированной формы. Предложение разработки пролонгированной формы флувоксамина обусловлено рядом её преимуществ перед обычными таблетками — это:

- снижение общего объёма препарата, поступающего в организм на протяжении всего терапевтического курса;
- снижение количества приёмов, что способствует уменьшению

вариаций концентрации активного компонента в тканях;

- уменьшение частоты проявления побочных эффектов за счёт снижения раздражающего влияния на ЖКТ, поддержание постоянной (беспиковой) концентрации препарата в крови, что должно обеспечивать лучшую его переносимость в данной лекарственной форме, обеспечивает мягкие режимы его активности.

Кроме того, разработка пролонгированной формы флувоксамина позволит расширить линейку лекарственных форм на АО «Органика» данного препарата и занять устойчивое положение на рынке антидепрессивных средств.

В связи с этим, целью магистерской диссертации является разработка количественного и качественного состава, а также технологии получения твердой лекарственной формы флувоксамина. Исходя из поставленной цели, были определены следующие задачи:

- провести аналитический обзор литературы по действующим технологиям получения твердых лекарственных средств, пролонгированного действия;
- сделать обзор пролонгированных форм группы антидепрессантов на рынке;
- изучить физико-химические свойства действующего вещества;
- подобрать вспомогательные компоненты;
- разработать состав и технологию ЛС;
- выявить степень высвобождения полученных таблеток *in vitro*.

Объект исследования: субстанция флувоксамина малеата и готовая лекарственная форма на ее основе - таблетки, пролонгированного действия.

Предмет исследования - состав и технология ГЛФ Флувоксамин таблетки пролонгированного действия.

Практическая значимость:

- впервые определен состав твердой ЛФ флувоксамина пролонгированного действия;
- предложена технология получения ЛФ флувоксамина.

Личный вклад автора заключается в непосредственном участии в разработке количественного и качественного состава и технологии производства лекарственного препарата флувоксамин, получении таблеточной формы и ее анализа.

Материалы исследования в дальнейшем могут быть использованы для исследований химиков-технологов фармацевтического предприятия и для испытаний *in vivo* в области фармакологии.

1 Обзор литературы

Лекарственная форма во многом определяет особенности действия лекарственного средства на организм человека: скорость наступления эффекта, его выраженность, длительность, а также возможный характер побочного действия. В настоящее время в области фармацевтической промышленности активно ведутся разработки по расширению ассортимента лекарственных форм, способных удовлетворить потребности в медицинской помощи различного характера, с учетом индивидуальных особенностей пациента.

При разработке лекарственной формы пролонгированного действия выбор ее состава осуществляется с учетом физико-химических свойств действующего вещества, возможностей сохранения стабильности и особенностей всасывания препарата на всем протяжении желудочно-кишечного тракта. Замедленное непрерывное высвобождение лекарственного вещества может быть достигнуто с применением специальных вспомогательных веществ или при помощи специальных технологий.

1.1 Характеристика пролонгированных лекарственных средств

К пролонгированным лекарственным формам относят лекарственные формы с модифицированным высвобождением. В таких формах за счет замедления высвобождения лекарственного вещества увеличивается продолжительность действия лекарственного средства. Эта преднамеренная модификация достигается путем рецептуры лекарственного средства или определяется особенностями его производства.

Такие модификации могут преследовать ряд следующих целей:

- поддержание терапевтической активности на протяжении длительного времени;
- снижение возможных токсических эффектов;
- защита действующего вещества от распада в условиях низкого pH;
- локализация действия лекарственного вещества в определенном сегменте желудочно-кишечного тракта;

- возможность реализации направленного высвобождения активного вещества в определенные моменты времени;
- преодоление резистентности к антибактериальным препаратам [53].

Направления в разработке пролонгированных лекарственных средств идут в следующих направлениях:

- посредством изменения фармакокинетики лекарственного препарата – физическими (изменение всасывания, растворимости, распределения и выведения действующих веществ путем введения вспомогательных веществ) и химическими (например, образование солей и комплексов с веществом-носителем) методами, вызывающими изменение скорости всасывания или скорости выведения лекарственного вещества из организма;
- посредством технологических методов: создание пленок, резервуаров, пластырей, липосом, микрогранулирование и микрокапсулирование, создание трансдермальных терапевтических систем.

Классификация лекарственных форм с модифицированным высвобождением по характеру этого высвобождения представлена на рисунке 1.



Рисунок - 1 Лекарственные формы с модифицированным высвобождением

Как лекарственные формы с модифицированным изображением, так и лекарственные формы с пролонгированным высвобождением могут подразделяться на формы:

- с непрерывным высвобождением;
- с периодическим высвобождением;
- с отсроченным высвобождением.

Пролонгированные лекарственные формы относят к лекарственным формам второго поколения. Они медленно высвобождают действующее вещество, что определяет их более длительный терапевтический эффект. Такие лекарственные формы характеризуются изменением механизма и характера высвобождения действующих веществ и имеют оральный, парентеральный, трансдермальный и другие пути введения в организм [38].

В зависимости от технологии, используемой в создании пролонгированных лекарственных форм с модифицированным высвобождением, выделяют:

1. Монолитные (матриксные) системы – содержат матрикс (гидрофильный или гидрофобный, соединенный с лекарственным веществом физическим или химическим способом. В случае, если диффузия лекарственного вещества контролируется только диффузией через матрикса, не может быть обеспечена постоянная скорость высвобождения лекарственного вещества (кинетика «нулевого порядка»); для обеспечения последнего должна быть дополнительно обеспечена биodeградация матрикса, что реализуется в смешанных системах, сочетающих свойства матриксных и резервуарных систем.

2. Резервуарные (мембранные) системы – включают мембрану (оболочку), представляющую собой резервуар для лекарственного вещества (ядра системы). В данном случае лекарственное вещество высвобождается посредством диффузии через поры оболочки, образуемые после изменения ее проницаемости вследствие набухания, растворения или биodeградации. Кинетика «нулевого порядка» достигается в том случае, когда в процессе

высвобождения лекарственного вещества толщина оболочки (мембраны) неизменна.

3. Насосные (осмотические) системы – представляют собой резервуар с осмотическим веществом, заключенный в полупроницаемую мембрану (оболочку). Вода из внешней среды поступает в резервуар, вследствие чего осмотическое вещество расширяется и давит на стенки резервуара, высвобождаясь из последнего с постоянной скоростью, определяемой диаметром отверстий резервуара. Диаметр этих отверстий, а, следовательно, и скорость высвобождения лекарственного вещества из резервуара, не изменяется на протяжении всего времени выделения лекарственного вещества. Действие системы определяется свойствами осмотического вещества, площадью поверхности резервуара, толщиной и проницаемостью наружной мембраны, величиной осмотического давления в системе и концентрацией находящегося в системе лекарственного вещества. Путем контролируемого изменения перечисленных факторов можно добиться кинетики «нулевого порядка» практически для любого лекарственного вещества.

Также пролонгированные лекарственные формы классифицируют по степени управления высвобождением:

1. Лекарственные формы с контролируемым высвобождением – имеют прогнозируемую скорость и точность скорости, продолжительности и места высвобождения лекарственного вещества, не зависящую от действия различных физиологических и патологических факторов, они должны определяться исключительно параметрами самой системы. К таким лекарственным формам относятся пероральные желудочно-кишечные терапевтические системы, трансдермальные терапевтические системы (диски, пластыри), имплантационные терапевтические системы (микрочипы), системы непрерывного подкожного введения инсулина (помпы).

2. Лекарственные формы с пролонгированным (замедленным) высвобождением – должны обеспечивать требуемую концентрацию лекарственного вещества в течение длительного периода времени. при этом

вспомогательные вещества должны быть безвредными для организма и выводиться из него полностью, а технологии изготовления должны быть доступными. К таким лекарственным формам относятся пролонгированные лекарственные формы для имплантационного и парентерального введения (липосомы, депо), а также основная масса ретардных пероральных лекарственных форм.

3. Лекарственные формы с пульсирующим (прерывистым) высвобождением – должны высвобождать лекарственное вещество в определенное время или через детерминированный момент времени, в требуемом количестве и месте. Такое высвобождение достигается посредством использования матриксов в виде гидрогелей, осмотических систем, многослойных или сложно устроенных оболочек, пеллет (микрочастиц), хрономодулирующих имплантируемых насосов на основе магнитных и других устройств (микрочипов) (рисунок 2).



Рисунок - 2 Строение микрокапсулы (капсулы) с системой множественных пеллет

Данные лекарственные формы применяются при необходимости обеспечения выделения лекарственного вещества в соответствии с биологическими ритмами организма и функционирования его систем, с учетом возможной периодичности течения патологического процесса. Выделяют:

- времязависимые системы, время высвобождения лекарственного вещества из которых регулируется латентными периодами длительностью от 1 до 10 ч;

- стимулзависимые системы, время высвобождения лекарственного вещества из которых регулируется действием на систему различных физических или химических факторов (температура, pH, глюкоза и др.);

- внешнерегулируемые системы, время высвобождения лекарственного вещества из которых регулируется действием ультразвуковых, магнитных или электрических стимулов [38, 47].

Лекарственная форма на основе двухслойного гидрогелевого матрикса представлена на рисунке 3.

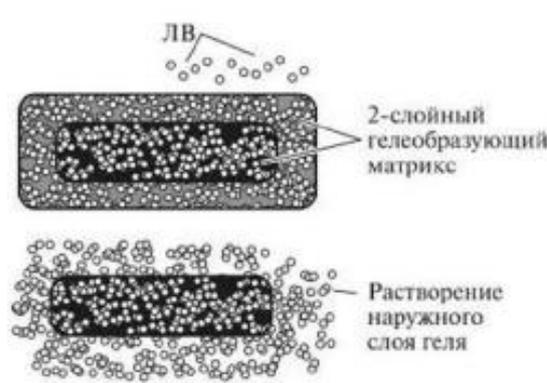


Рисунок - 3 Лекарственная форма на основе двухслойного гидрогелевого матрикса

Набухая, матриксы сохраняют свою геометрическую форму на протяжении всего заявленного времени действия лекарственного препарата, вплоть до выведения из организма в неизменном виде [28].

По пути введения пролонгированные лекарственные формы могут быть:

- парентеральными депо-формами;
- энтеральными ретард-формами;
- гастроинтестинальными терапевтическими системами.

По особенностям кинетики пролонгированные лекарственные формы разделяются на формы:

- с периодическим высвобождением;
- с непрерывным высвобождением;
- с отсроченным высвобождением [44].

Пролонгированные лекарственные формы используются для лекарственных препаратов:

- с коротким периодом полувыведения (менее 4 ч) и необходимостью приема для обеспечения терапевтической концентрации в организме 3-4 раза в сутки;

- с очень длительным периодом полувыведения (более 12 ч), с целью лимитирования пиков концентрации и избегания нежелательных побочных реакций путем изменения скорости высвобождения и абсорбции лекарственного средства;

- для лекарственных препаратов, имеющих узкий терапевтический коридор, для устранения субтерапевтических и субтоксических концентраций [32, 48];

- в стоматологии – для обеспечения длительного действия лекарственного вещества в ротовой полости [40].

Выделяют также пролонгированные лекарственные формы по времени наступления терапевтического эффекта, его выраженности и продолжительности.

При этом пролонгированные лекарственные формы должны обладать следующими требованиями:

- возможность снижения курсовой дозы;
- возможность снижения кратности приема;
- возможность уменьшения выраженности основных побочных эффектов;
- возможность лимитирования раздражающего действия лекарственного вещества на пищеварительный тракт [52].

Таким образом, в настоящее время определены основные направления применения пролонгированных лекарственных форм и их возможности.

1.2 Основные направления по разработке твердых лекарственных форм пролонгированного действия

В настоящее время существует множество исследований, посвященных разработке лекарственных средств пролонгированного действия. При разработке лекарственной формы пролонгированного действия выбор ее состава осуществляется с учетом физико-химических свойств действующего вещества, возможностей сохранения стабильности и особенностей всасывания препарата на всем протяжении желудочно-кишечного тракта. Замедленное непрерывное высвобождение лекарственного вещества может быть достигнуто с применением специальных вспомогательных веществ или при помощи специальных технологий. Подбор соотношения ингредиентов для конкретного лекарственного средства осуществляется в процессе разработки в мелкосерийном производстве, затем, после испытаний и осуществления необходимых корректировок в технологии препарата, осуществляется постепенное масштабирование производственного процесса. Такие корректировки могут включать изменения в составе, изменения в производственном процессе, а также в оборудовании или на производственной площадке [36, 53].

При разработке лекарственных средств пролонгированного действия учитываются следующие особенности:

- способ достижения пролонгированного высвобождения (тип матрицы, тип мембраны и т.д.);
- механизм высвобождения действующего вещества и его кинетика (диффузия, осмос, и др., в том числе комбинация фармакокинетических эффектов);
- системный формат: например, одна нераспадающаяся единица, распадающаяся таблетка или капсула, содержащая несколько единиц в виде гранул, и т.д.

В процессе анализа технологического процесса пролонгированного лекарственного средства должно быть продемонстрировано, что продукт с

продолжительным высвобождением сохраняет свои фармакокинетические характеристики высвобождения действующего вещества вне зависимости от физиологических условий (приемы пищи, время продвижения по желудочно-кишечному тракту, влияние ферментов желудочно-кишечного тракта, возможное употребление алкоголя и т.п.) [53].

В настоящее время существует несколько направлений по разработке лекарственных форм пролонгированного действия. Так, одним из возможных способов увеличения продолжительности действия лекарственных препаратов, в частности, антибиотиков, является использование метода микрокапсулирования: действующие вещества заключают в оболочку из водонерастворимого полимера (например, водонерастворимые эфиры целлюлозы, производные метакриловой кислоты), а затем – во вторичную оболочку из водорастворимого полимера (например, из гуаровой камеди, алгината натрия, поливинилпирролидона, поливинилового спирта). Благодаря двойному капсулированию пролонгируется высвобождение лекарственного средства из лекарственной формы в организме [32].

В разработке пролонгированных лекарственных форм активно применяются нанотехнологии, основанные на применении систем носителей в виде модифицированных липосом, микро- и наночастиц, мицелля, микроэмульсий, циклодекстринов.

Использование липосом в пролонгированных лекарственных формах обусловлено способностью липосом защищать лекарственное средство от его преждевременного высвобождения и разрушения в желудке и высвобождать лекарственное вещество в верхних отделах кишечника.

Применение в пролонгированных лекарственных формах полимерных наночастиц (нанокапсулы, наноэмульсии, наносферы и др.) размером от 15 до 150 нм, обладающих заданными свойствами (характер высвобождения, физико-химические и биологические свойства) обусловлено высокой стабильностью последних в желудочно-кишечном тракте и возможностью защиты от его

агрессивной среды для гормонов и веществ белковой природы (гепарин, инсулин и т.п.).

Использование полимерного мицелия с заданным размером частиц (10-30 нм), зарядом и свойствами поверхности, предупреждает разрушение лекарственных веществ, недостаточно растворимых в желудочно-кишечном тракте, и способствует увеличению их стабильности.

Микроэмульсии, используемые при изготовлении пролонгированных лекарственных форм, являются двухкомпонентными системами из водной фазы масляных капель, вследствие чего характеризуются амфифильными свойствами и способствуют увеличению растворимости и всасывания как гидрофильных, плохо проникающих через клеточную мембрану лекарственных веществ, так и высоколипофильных веществ, плохо растворимых в жидкой среде желудочно-кишечного тракта (цитостатики, противовирусные химиопрепараты и др.) [39].

Термин «микроинкапсуляция» включает в себя термины «микрокапсулы», «микрочастицы», «микросферы» и «микроэмульсии». Как правило, термин «микросфера» используется для обозначения однородной структуры, состоящей из одной сплошной фазы, а термин «микрокапсула» используется для обозначения структуры, подобной резервуару, с четко определенным ядром и оболочкой. Существует множество микрокапсул, которые могут различаться по размеру, составу и функциям. Характеристики микрокапсул в конечном итоге зависят от конечной цели инкапсулированного продукта, поскольку они могут использоваться для захвата всех видов веществ: твердых веществ, жидкостей, лекарств, белков, бактериальных клеток, стволовых клеток и так далее.

Существуют различные методы инкапсуляции материала химическим методом, который включает метод коацервации, метод полимер-полимерной несовместимости и физический метод, который включает метод воздушной суспензии, покрытие чашкой, сушку распылением и центробежную экструзию. Основным важным материалом, используемым в микрокапсулировании, является материал сердцевины (который представляет

собой указанный материал для покрытия) и материал покрытия (способный образовывать пленку). Микрокапсулирование признается одной из наилучших систем доставки лекарств с направленным действием, позволяющих достичь пролонгации действия лекарственного средства.

В настоящее время выполняются исследования в области микрокапсулирования, благодаря которому действующее вещество (витамины, антибиотики, ноотропы, ферменты, противосудорожные препараты, пробиотики) защищается от различных факторов среды, что способствует обеспечению максимальной биодоступности лекарственного препарата. Известна такая технология получения микрокапсул, как фазовое разделение (коацервация) – процесс образования в растворе обогащенных растворенным веществом высокомолекулярных соединений.

Альгинат натрия, биodeградируемый и водорастворимый полимер, часто используемый в качестве антацидного средства, изучается в роли полимера для микрокапсулирования. Так, ионно-сшитые микрогели альгината кальция, получают в результате введения альгината натрия в соли кальция (рисунок 4).

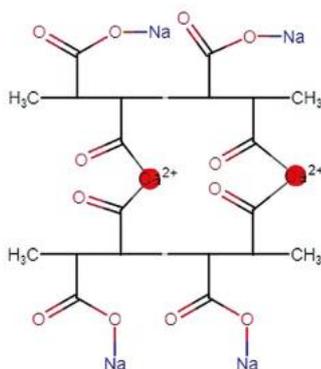


Рисунок - 4 Ионно-сшитые микрогели альгината натрия

В качестве методов микрокапсулирования перспективно показало себя ультразвуковое диспергирование, благодаря которому были увеличены скорость и выход получения микрокапсул, улучшены физико-химические характеристики микрокапсулируемого вещества. В то же время, данный метод неприменим для термолабильных веществ, поскольку предполагает нагревание

реакционной смеси. В зависимости от физико-химических свойств изучаются также такие технологии микрокапсулирования, как переосаждение полимера на поверхности вещества путем замены растворителя, использование струйного диспергирования, а также использование ферментов.

Помимо альгината натрия, для микрокапсулирования в качестве оболочек анализируются:

- водорастворимые полимеры для микрокапсулирования водонерастворимых соединений (поливинилпирролидон, поливиниловый спирт);

- водонерастворимые полусинтетические полимеры – эфиры целлюлозы [42].

Микрокапсулирование открыло новые пути для повышения эффективности лекарственной терапии. Примером использования микрокапсул для снижения токсичности является микрокапсулирование новокаинамида, ацетилсалициловой кислоты и других лекарственных средств. Итальянские ученые осуществили микрокапсулирование кетопрофена - плохо растворимого анальгетика, хорошо сорбирующегося из желудочно-кишечного тракта, но вызывающего раздражение, и это позволило уменьшить негативное влияние лекарственного препарата на организм.

Микрокапсулирование позволяет, помимо непосредственной пролонгации действия лекарственного препарата, достичь следующих результатов:

- защитить лекарственное вещество от разрушающего действия внешней среды;

- «спрятать» неприятные вкус и запах лекарственного вещества;

- изолировать в одной готовой лекарственной форме несовместимые друг с другом вещества;

- достичь локального действия лекарственного вещества в определенном отделе желудочно-кишечного тракта;

- минимизировать местное раздражающее действие некоторых лекарственных веществ на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта;
- создавать препараты с заданными фармакокинетическими свойствами;
- упростить технологию переработки вязких, жидких веществ, превратив их в удобные для дозирования и расфасовки хорошо сыпучие порошки [33].

Было доказано, что технология микрокапсулирования полезна для иммобилизации лекарств, живых клеток млекопитающих и бактерий, и других клеток, а также других молекул биофармацевтики, поскольку может обеспечить структурирование материала, защиту заключенного в него продукта и контролируемое высвобождение инкапсулированного содержимого, все из которых может обеспечить эффективное и безопасное терапевтическое воздействие.

Таким образом, на современном этапе существуют значительные достижения в разработке пролонгированных лекарственных форм, а также происходят дальнейшие исследования по обеспечению заданного, направленного, полностью прогнозируемого действия лекарственных веществ в организме.

1.3 Пролонгированные таблеточные формы

В связи с более высокими потребительскими свойствами пролонгированные формы лекарственных препаратов востребованы на современном фармацевтическом рынке. Это обуславливает необходимость создания пролонгированной формы флувоксамина малеата в АО «Органика».

Известно, что для решения вопроса пролонгации используют различные подходы:

- нанесение на таблетки или гранулы полупроницаемой оболочки, препятствующей высвобождению лекарственного вещества;
- химическое связывание лекарственного вещества с макромолекулой полимера; включение лекарственного вещества в полимерную нерастворимую матрицу;

- включение лекарственного вещества в гидрофильную матричную систему.

Наиболее часто используется последний вариант пролонгации, как более приемлемый для производства и варьирования степени высвобождения лекарственного вещества.

К пролонгированным лекарственным формам предъявляются следующие требования:

1 - концентрация ЛВ по мере высвобождения из препарата не должна подвергаться значительным колебаниям и должна быть в организме оптимальной в течение определенного периода времени;

2 - вспомогательные вещества, входящие в ГЛФ, должны полностью выводиться из организма или инактивироваться;

3 - способы пролонгирования должны быть доступными, простыми в технологии и не должны оказывать отрицательного воздействия на организм [35].

Из данных о патентном поиске, выявлено, что патентных разработок создания пролонгированной таблеточной формы препарата флувоксамина малеата нет.

Кроме того, согласно маркетинговым исследованиям, на российском рынке нет производителей пролонгированной таблеточной формы флувоксамина малеата.

Возможности разработки лекарственных форм с пролонгированным действием, открывают перспективы по созданию лекарственных препаратов с возможностью сокращения кратности их приема, что, в свою очередь, способствует снижению возможного побочного действия лекарственного средства на органы и системы, а также, в случае инъекционных препаратов, требует меньшей кратности осуществления специализированных медицинских манипуляций, требующих привлечения медицинского персонала и травматизацию тканей человека.

Возможности получения пролонгированных лекарственных средств с заданными свойствами являются основной целью для исследований, проводимых в данной области. В настоящее время достигнуты значительные результаты в разработке данных лекарственных форм.

1.4 Фармакокинетика флувоксамина

Флувоксамина малеат - лекарственное средство фармакотерапевтической группы антидепрессантов для лечения и профилактики депрессий, лечения симптомов обсессивно-компульсивных расстройств. Селективный ингибитор обратного захвата серотонина, обладающий рядом преимуществ перед другими препаратами этой фармакологической группы:

- выражено анксиолитическое действие;
- обладает дофаминергическим эффектом, обуславливающим его высокую эффективность в устранении ангедонии;
- специфически нормализует сон и циркадные ритмы, диссомнические и когнитивные нарушения при депрессиях и тревожных состояниях;
- эффективен при психотических депрессиях, при депрессиях с синдромом деперсонализации – дереализации;
- обладает выраженной анальгетической активностью, нейропротективным и кардиопротективным действием при церебральной ишемии и сердечно-сосудистых заболеваниях;
- выражена агонистическая активность по отношению к рецепторам, а также способность тормозить катаболизм мелатонина и нейростероидов и повышать их уровни в крови и центральной нервной системе.

Фармакокинетику флувоксамина в литературных источниках рассматривали на примере лекарственных препаратов немедленного высвобождения.

После перорального применения флувоксамин почти полностью

всасывается из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Степень абсорбции не зависит от присутствия пищи. Пик плазменной концентрации флувоксамина достигается в пределах от 4 до 12 ч (таблетки с кишечнорастворимым покрытием) или от 2 до 8 ч – капсулы, таблетки. Период полувыведения флувоксамина составляет около 24 ч.

Фармакокинетику флувоксамина в литературных источниках рассматривали на примере лекарственных препаратов немедленного высвобождения.

Исследования по связыванию с рецепторами показали, что флувоксамин является мощным ингибитором обратного захвата серотонина как *in vitro*, так и *in vivo* с минимальным сродством к серотониновым рецепторам. Его способность связываться с α - и β - адренорецепторами, гистаминовыми, м-холино или дофаминовыми рецепторами незначительная.

Механизм действия связан с избирательным ингибированием обратного захвата серотонина нейронами головного мозга и характеризуется минимальным влиянием на норадренергическую передачу.

Фармакокинетика однократной дозы флувоксамина линейна. Равновесная концентрация флувоксамина выше, чем концентрация однократной дозы, и данная непропорциональность более выражена при более высоких суточных дозах. Период полувыведения составляет 15-20 ч.

Равновесная концентрация флувоксамина в плазме вдвое выше у детей, чем у подростков. Концентрации препарата в плазме крови у подростков сходны с концентрациями у взрослых.

Максимальные концентрации препарата в плазме крови отмечаются через 3-8 часов после приема. Абсолютная биодоступность составляет 53 % после первичного метаболизма в печени [50].

2 Материалы и методы исследования

Объектом исследования является субстанция флувоксамина малеата, которая используется в качестве АФС и готовая лекарственная форма на ее основе - таблетки, пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой. Также в ходе экспериментальных работ использовали много разных вспомогательных веществ.

Экспериментальная работа состояла из физико-химических исследований субстанции флувоксамина и полученных на его основе таблеточных масс и таблеток, которая включала в себя:

1. изучение размера и формы кристалла АФС методом микрофотографирования.
2. Гранулометрический состав вспомогательных веществ и таблеточной массы методом просеивания.
3. Технологические свойства гранулята и таблеток оценивались технологическими методами:
 - потеря в массе при высушивании;
 - фракционный состав;
 - сыпучесть и угол откоса;
 - насыпная масса;
 - прочность на раздавливание;
 - распадаемость;
 - растворение.
4. Химические свойства таблеток оценивались химическим методом исследования – методом высокоэффективной жидкостной хроматографией.

Для наработки опытных образцов использовались следующие приборы и оборудование:

- Весы аналитические, тип CUW 620H, тип WAS220/C/2;
- Смеситель 395p-T-7;

- Сушильный шкаф «КС-2»;
- Установка псевдооживленного слоя «Uni-Glatt»;
- Таблеточная машина РТМ-12;
- Котёл дражировочный «Эрвека»;
- Тестер для определения истираемости и ломкости таблеток TAR 220 «ERWEKA»;
- Тестер для определения объемной плотности порошков Stav 2003;
- Прибор для определения сыпучести и угла естественного откоса ВП-12А-00-0ПС;
- Влагомер весовой МХ-50;
- Прибор определения твердости «ERWEKA ТВН 225»;
- Прибор определения гранулометрического состава порошкообразных материалов. Анализатор А-12;
- Тестер распадаемости ZT 122 light;
- Прибор на растворение «ERWEKA DT-626»;
- Прибор ВЭЖХ «Shmadzu LC-20 Prominence»;
- Колонка Kromasil C8,100А, 5 мкм, 150 × 4,6 мм, S/N: P423708.

В лаборатории готовых лекарственных средств ЦЗЛ АО «Органика» проведена разработка состава и технологии получения таблеток флувоксамина с пролонгированным высвобождением путём использования полупроницаемой полимерной матрицы.

Прогнозируемое время высвобождения активного вещества из разрабатываемой лекарственной формы должно составить ~ 8 часов.

Дозировка активного вещества 100 мг была выбрана исходя из терапевтической дозы и прогнозируемого времени его высвобождения.

3 Экспериментальная часть

3.1 Субстанция флувоксамина малеата

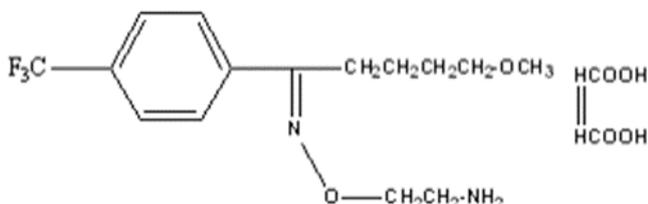
Характеристика субстанции флувоксамина малеата:

Химическое название: 2-({[(1E)-5-Метил-1-[4-(трифторметил)фенил]пен-тилиден]амино}окси)этан-1-амина (2Z)-бут-2-ендиоат (1:1)

Эмпирическая формула: $C_{15}H_{21}F_3N_2O_2 \cdot C_4H_4O_4$

Молекулярная масса: 434,4

Структурная формула:



В процессе выбора состава и технологических параметров процесса получения таблеточной массы была использована субстанция флувоксамина малеата производства компании «ZCL Chemicals Limited» (Индия) серии MDD3300716 со следующими характеристиками:

- описание — белый или почти белый кристаллический порошок, плохо растворим в воде, хорошо растворим в этаноле (96 %) и метаноле.

- форма кристаллов (микроскопирование) — прозрачные и полупрозрачные кристаллы удлинённой формы (палочки, брусочки), осколки кристаллов Таблица 1.

Таблица 1- Размер частиц под микроскопом

Размер кристаллов	Исходная Субстанция	Просеянная субстанция через сито № 25 ((264 — 336) мкм)
До 25 мкм	~ 5 %	~ 20 %
(30 — 50) мкм	~ 5 %	~ 15 %
(55 — 110) мкм	~ 8 %	~ 12 %
(115 — 150) мкм	~ 8 %	~ 12 %
(155 — 200) мкм	~ 10 %	~ 10 %
(205 — 255) мкм	~ 10 %	~ 10 %
(260 — 300) мкм	~ 12 %	~ 10 %
(305 — 375) мкм	~ 15 %	~ 6 %
(380 — 675) мкм	~ 15 %	~ 5 %
(680 — 1000) мкм	~ 12 %	единичные до 800 мкм

- объёмная плотность (до уплотнения/после уплотнения): 0,294/0,500 г /см³;

- сыпучесть: отсутствует;

- прессуемость: 69 Н

Субстанция представляет собой объёмный порошок с низкими значениями объёмной плотности и отсутствием сыпучести. Степень прессуемости удовлетворительная. Поверхность полученных из непросеянной (исходной) субстанции модельных таблеток (m=0,230 г, d=9 мм) была неоднородной (с вкраплениями в виде «чешуек»). При использовании просеянной субстанции через сито № 25 (264 — 336) мкм), вкраплений на таблетках не стало (Рисунок 5).



А

Б

Рисунок 5 – Влияние размера кристалла на внешний вид таблетки:

А – таблетки из исходной субстанции; Б – таблетки из просеянной через сито № 25 субстанции

3.2. Выбора пролонгатора

Для обеспечения пролонгированного высвобождения активного вещества, требуется правильный выбор полимерного носителя, его концентрации, оптимальное сочетание пролонгатора со вспомогательными ингредиентами, а также не маловажен технологический способ пролонгирования, направленные на замедление высвобождения действующего вещества.

В настоящее время существует множество способов пролонгации. Одним из наиболее популярных и доступных способов является получение матричных таблеток.

Механизм высвобождения лекарственных веществ из матричных таблеток зависит от природы АФС и ее растворимости, а также свойств полимера, таких как гелеобразование, гидрофильность и характеристики эрозии таблетки в зависимости от молекулярной массы полимера.

Субстанция флувоксамина малеата умеренно растворима в воде. Как известно, мало и умеренно растворимые вещества высвобождаются из матричных таблеток преимущественно за счет набухания полимера и эрозии матрицы таблетки.

Учитывая высокую дозировку действующего вещества в таблетке, а также степень его растворимости предпочтительно, в качестве пролонгатора, использование полимеров на основе гидроксипропилметилцеллюлозы (ГПМЦ), марки К (тип 2208) разной степени вязкости.

Хорошие гелеобразующие свойства и гидродинамическая устойчивость этого эфира целлюлозы обусловлены соотношением метильных и пропильных групп. ГПМЦ образует стабильную и прочную гелевую матрицу, которая замедляет диффузию действующего вещества в среду растворения. В исследованиях были использованы образцы ГПМЦ трех типов Таблица 2:

- K4M Premium CR

- K15M Premium CR
- 90 SH-100000SR.

Таблица 2 - Характеристика пролонгаторов

Наименование пролонгатора		Тип (марка)	Вязкость 2% раствора, сПз
торговое	химическое		
Methocel	Гидроксипропилметил целлюлоза (ГПМЦ)	K 4M Premium CR	4000
Methocel	Гидроксипропилметил целлюлоза (ГПМЦ)	K15M Premium CR	15000
Methocel	Гидроксипропилметил целлюлоза (ГПМЦ)	90 SH-100000SR	100000

3.3 Выбор вспомогательных компонентов и способа получения таблеточной массы флувоксамина

Матричные таблетки могут быть получены или прямым прессованием смеси лекарственных и вспомогательных компонентов, или таблетированием гранулята, приготовленного с использованием полимеров.

Предпочтительным способом получения таблеточной массы для пролонгированных форм является метод сухого смешивания компонентов для дальнейшего прямого прессования, т.к. этот способ предполагает варьирование минимальным числом факторов, влияющих на профиль высвобождения активного вещества. Так же к ряду преимуществ относится высокая производительность труда, уменьшение производственной площади и энергозатрат. Ограничением данного метода являются неудовлетворительные характеристики сыпучести и прессуемости таблеточной массы.

Как следует из характеристики, субстанция флувоксамина малеата не обладает сыпучестью, имеет умеренную прессуемость, поэтому, кроме пролонгирующего агента, необходимо введение в состав таблеток вспомогательных веществ, обеспечивающих необходимые свойства

таблеточной массе, а также в большей или меньшей степени влияющие на высвобождение активного вещества, замедляя или ускоряя его.

В качестве вспомогательных веществ использовали: МКЦ типов 101 и 200, комбинацию МКЦ с лактозы моногидратом, лактопресс, а также лактозу, высушенную распылением, марок Super Tab 11SD и Super Tab 14 SD.

В качестве лубрикантов были использованы тальк, магния стеарат, кремния диоксид коллоидный (аэросил).

В Таблице 3 приведены физико-технологические характеристики этих вспомогательных компонентов.

Таблица 3 - Физико-технологические характеристики вспомогательных компонентов.

Наименование вспомогательных компонентов	Форма и размер кристаллов	Объёмная плотность, г/см ³	Индекс Карра, %	Сыпучесть, г/сек	Пресуемость, Н
Лактозы моногидрат	Полупрозрачные кристаллы неопределенной формы, большая часть- агломераты, пыль. Размеры: до 25мкм ~55 % (30-50) мкм ~25 % (55-110) мкм ~2 %	0,714	39,10	Отсутствует	45
Лактоза, высушенная распылением марки Super Tab 11 SD	Полупрозрачные кристаллы шарообразной формы, агломераты. Размеры: (25-75) мкм ~65 % (80-150) мкм ~30 % (160-225) мкм ~5 %	0,714	17,65	7,3	54

Продолжение таблицы 3

Лактоза, высушенная распылением марки Super Tab 14 SD	Полупрозрачные кристаллы шарообразной формы, агломераты. Размеры: (25-75) мкм ~70 % (80-150) мкм ~25 % (160-225) мкм ~5 %	0,714	17,65	9,7	85
Лактоза гранулированная Laktopress granulated	Полупрозрачные кристаллы с округлой формой краёв. Размеры: До 25 мкм ~ 33 % (30-50) мкм ~25 % (55-110) мкм ~35 % (155-200) мкм ~единичные	0,667	16,64	10	67
Целлюлоза микrokристаллическа я (МКЦ), тип 101	Кристаллы в виде палочкообразных частиц и пластин неопределенной формы. Размеры: До 25 мкм ~ 10 % (30-50) мкм ~45 % (55-110) мкм ~45 %	0,417	22,08	9,0	346
Целлюлоза микrokристаллическа я (МКЦ), тип 200	Полупрозрачные кристаллы в виде палочкообразных частиц и пластин неопределенной формы. Размеры: До 25 мкм ~ нет (30-50) мкм ~38 % (55-110) мкм ~40 % (115-150) мкм ~ 22%	0,400	16,75	10,0	296
Крахмал кукурузный прижелатинизиро- ванный (модифицированный)	Полупрозрачные кристаллы неправильной формы, с не ровной шероховатой поверхностью. Размеры: (30-50) мкм ~30 % (55-110) мкм ~30 % (115-150) мкм – 5 % (155-200)~единич- ные	1,5	19,54	0,570	25

Как видно из таблицы 3, все представленные вещества, кроме лактозы моногидрата обладают технологическими свойствами, приемлемыми для прямого прессования (хорошие сыпучесть и прессуемость, а также низкий индекс Карра).

С использованием данных ингредиентов были приготовлены таблеточные массы, из которых изготовлены модельные таблетки в лабораторных условиях. Первоначальный отбор оптимальных вариантов проводили, исходя из технологических свойств таблеточных масс и получаемых таблеток.

В Приложении Б (Таблица Б.1) приведены возможные варианты составов (№1-15) таблеток-ядер флувоксамина 100 мг с пролонгированным высвобождением, а также технологические характеристики таблеточных масс и таблеток ядер.

Из Таблицы 3 видно, что при использовании в составе таблеток лактопресса (состав № 4) и лактозы марок Super Tab 11 SD (состав № 5) таблеточная масса имеет низкую сыпучесть, а полученные таблетки – недостаточную прочность на излом и истирание.

Кукурузный крахмал прижелатинизированный в таблетке ведет себя как связующее вещество, уменьшает время распада таблетки. Из Таблицы Б.1 видно, что в составах № 14-15 в качестве наполнителя использовали крахмал кукурузный прижелатинизированный. Таблетки-ядра в его составе достаточно хорошими технологическими свойствами, но распались полностью менее чем за 8 часов, что может говорить о том, что высвобождения лекарственного препарата будет неудовлетворительным.

Результат работы с использованием двух типов МКЦ показал предпочтительное использование типа 101. Таблетки с МКЦ 200 (состав № 3) имели низкую прочность на излом и истирание.

Из всех образцов порошковых смесей, готовых к прямому прессованию, оптимальными технологическими свойствами обладали смеси, приготовленные с использованием лактозы марки Super Tab14 SD (состав № 6). Эти таблеточные массы имеют достаточно высокое значение объемной плотности (0,70 -0,80) г/см³ и сыпучести (до 8 г/сек), низкое значение индекса Карра (15-18) %.

Полученные таблетки-ядра имели удовлетворительные технологические свойства, но край таблетки разрушался (Рисунок 6).



Рисунок 6 – Таблетки флувоксамина состав № 6

Так же нами была проверена возможность использования способа получения таблеточной массы – «влажной грануляции». Поэтому нами был проведен поиск оптимальных композиций с использованием связующих (увлажняющих) агентов. Были использованы:

- повидон высокомолекулярный (пласдон К-90) в концентрациях 3 и 5 %(состав № 7);
- повидон высокомолекулярный (К-25) в концентрациях 10 и 15 % (состав № 8,9).

В качестве наполнителей использовали МКЦ 101 и комбинацию МКЦ с лактозы моногидратом (в соотношении 1:5) (Состав № 9-11 Таблица Б.1).

Таблеточные массы предполагаемых составов получали следующим образом:

- все компоненты просеивали через капроновые сита;
- смешивали субстанцию со вспомогательными компонентами;
- полученную порошковую смесь увлажняли предварительно приготовленным увлажнителем;
- влажную массу сушили, гранулировали;
- вносили пролонгатор;
- опудривали.

Грануляты оценивали по физико-технологическим показателям.

Для таблетирования использован пресс-инструмент двояковогнутой формы с радиусом кривизны $1,1 \cdot D$, диаметром $9 \text{ мм} \pm 0,05 \text{ мм}$.

По результатам экспериментов установлено, что для данного состава (Состав № 8 Таблица Б.1), использование раствора пласдона К-25 в концентрации 10 %, для увлажнения порошковой массы, нецелесообразно, т.к. происходит недостаточное связывание и уплотнение массы.

Растворы пласдонов, марки К-90 в концентрации 5 % формируют очень жесткий, нетехнологичный гранулят. (Состав № 7 Таблица Б.1),

Наиболее приемлемыми характеристиками обладала таблеточная масса (Состав № 9 Таблица Б.1), полученная при увлажнении пласдоном К-25 в концентрации 15 % со следующими технологическими характеристиками:

объемная плотность – $(0,80 - 0,88) \text{ г/см}^3$,

сыпучесть – 9,2 г/сек,

индекс Карра – до 16 %, что свидетельствует о хорошей подвижности таблеточной массы и её способности к равномерному дозированию при таблетировании.

При использовании пласдона К-90 в концентрации 3 % также получены таблеточные массы с удовлетворительными технологическими свойствами (Состав № 7 Таблица Б.1):

объемная плотность – (0,75 – 0,85) г/см³,

сыпучесть – 6,4 г/сек,

индекс Карра – до 11 %.

Таблетки-ядра, полученные из этих таблеточных масс, имеют высокую прочность на излом (более 100 Н) и истирание (до 100 %), однородную поверхность и прочный край, но при использовании увлажнителя пласдона К-90 гранулят имеет более жесткую структуру, чем при использовании пласдона К-25. Это не позволяет получить однородную массу при смешивании гранулята с пролонгатором, что в дальнейшем может привести к неравномерному высвобождению активного вещества из таблеток.

3.4 Выбор типа и количества матрицеобразующего полимера

В результате исследований было изучено влияние количества и типа пролонгаторов (ГПМЦ) с разной молекулярной массой на профили высвобождения действующего вещества.

При попадании в среду растворения матрицеобразующий полимер набухает, образует гелевый слой и лекарственное вещество диффундирует через этот гель. Скорость высвобождения зависит от количества полимера, его вязкости и степени гидратации. Модель высвобождения лекарственного вещества имеет нулевой порядок.

В работе ориентировались на профиль растворения большинства препаратов пролонгированного действия. Высвобождение действующего вещества должно составить:

через 1 час — (20-40) %;

2 часа — (45-60) %;

4 часа — (50-70) %;

8 часов — (70-90) %.

В качестве пролонгаторов была использована гидроксипропилметилцеллюлоза (гипромелоза, ГПМЦ, тип Methocel) следующих марок: К 4М CR, К15М CR, К100М CR, имеющие вязкость (2%-го водного раствора) 4000; 15000 и 100000 сПз, соответственно. В Таблице 4 приведены данные кинетики растворения таблеток-ядер 100 мг флувоксамина с пролонгированным высвобождением.

Таблица 4 - Кинетика растворения таблеток-ядер флувоксамина с пролонгированным высвобождением, 100 мг

Номер состава (из Таблицы Б.1)	Растворение активного вещества (флувоксамина малеата), время, мин/количество, %			
	1 час	2 часа	4 часа	8 часов
9	29,5	52,7	63,2	88,4
10	54,3	89,0	-	-
11	13,6	24,4	38,9	57,0
12	21,2	47,4	56,6	72,8
13	11,8	38,4	49,2	69,3
15	10,2	16,3	38,1	52,3

На рисунке 7 приведены графики кинетики растворения приведенных составов.

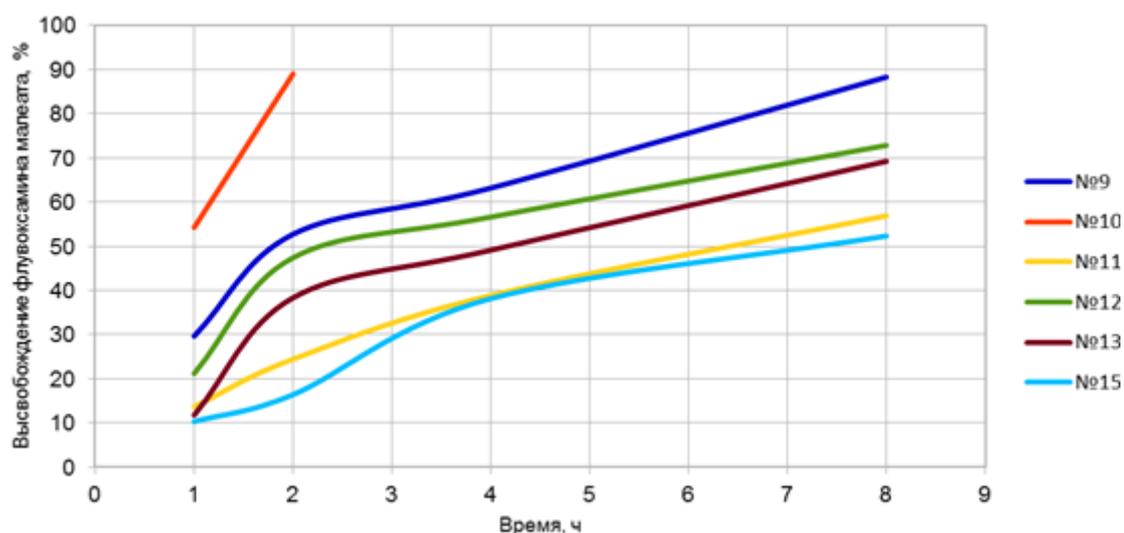


Рисунок 7 – График кинетика растворения таблеток-ядер флувоксамина

Как видно на рисунке, график растворения ГПМЦ, марки К 4М CR (состав № 10) не обеспечивает требуемой длительности высвобождения. Уже через 2 часа около 90 % флувоксамина малеата высвобождается в среду растворения.

ГПМЦ, марки К 100М CR (состав № 11, 14, 15), образуя достаточно вязкую структуру геля, задерживает выход действующего вещества. Через 8 часов высвобождается только 57 % и 52,3 % флувоксамина малеата (состав № 11 и 15 соответственно).

Оптимальное высвобождение обеспечивает матрица на основе ГПМЦ, марки К15М CR (состав № 9), соответствуя заданным требованиям.

Для уточнения соотношения компонентов в таблетках флувоксамина с пролонгированным высвобождением, 100 мг, изучено влияние количество пролонгатора на профиль высвобождения действующего вещества. Взято ГПМЦ марки К15М CR: 30 % (состав № 9); 20 % (состав № 12); 15 % (состав № 13), считая на массу таблетки-ядра.

В таблице 4 приведены данные по растворению таблеток-ядер изучаемых составов. Как видно из таблицы, оптимальные значения, находящиеся при содержании пролонгатора ГПМЦ К15М CR 30 % от массы таблетки (состав № 9).

Таким образом, на основании проведенных исследований выбран наиболее предпочтительный состав № 9 флувоксамин таблеток с пролонгированным высвобождением, покрытых пленочной оболочкой, 100 мг.

Учитывая результаты вышеописанных исследований для дальнейшей работы был выбран состав таблеток № 9 (Таблица Б.1).

Для защиты от воздействия атмосферной влаги гидрофильных матрицеобразующих полимеров, входящих в состав таблеток флувоксамина, предполагается покрыть их желудочнорастворимой пленочной оболочкой - готовой плёнкообразующей системой на основе полимера поливинилового

спирта в виде водной суспензии. Поскольку пленка несет влагозащитную функцию, она не будет существенно оказывать влияния на высвобождение лекарственного препарата. Состав таблеток Флувоксамина представлен в таблице 5.

Таблица 5 – Состав таблеток флувоксамин 100 мг покрытых пленочной оболочкой

<i>Состав таблетки-ядра:</i>	мг
Флувоксамина малеат	100,00 мг
Микрокристаллическая целлюлоза	41,63 мг
Лактозы моногидрат	8,33 мг
Гидроксипропилметилцеллюлоза тип K15M CR	69,00 мг
Повидон К-25	2,99 мг
Тальк	5,75 мг
Магния стеарат	2,30 мг
Номинальная масса таблетки-ядра	230,00 мг
<i>Состав оболочки:</i>	
Плёнкообразующая система с указанным составом: поливиниловый спирт, титана диоксид, макрогол (полиэтиленгликоль), тальк	7,00 мг
Номинальная масса таблетки с оболочкой:	237,00 мг

3.5 Влияние технологических факторов на растворение и высвобождение таблеток

Масштабирование — это воспроизведение результатов, полученных на оборудовании одного размера (или одной конструкции), при проведении того же процесса в аппаратах другого (обычно большего) размера или другой конструкции [26].

Технология производственного процесса всегда происходит поэтапно — от малого объема к большему. Сначала мы разрабатываем «апробируем» технологию на маленьком объеме исходных веществ (до 100 г), потом, когда результат нас устраивает, переносим технологию на лабораторное

оборудование, и далее масштабируем технологию в полупромышленные и промышленные масштабы и установки.

Часто при масштабировании хорошо отработанные методики при изменении объема и установки становятся непригодными или меняются технологические параметры. На практических разработках случаются ситуации, когда в одних и тех же условиях, но разных установках или разных объемах, одной и той же установки, получается таблеточная масса или таблетка с разными технологическими свойствами. Здесь стоит задача — подобрать оптимальные критерии, условия и режимы для масштабирования.

1. В ходе нашей экспериментальной работы рассмотрено влияние размера кристаллов флувоксамина на степень высвобождения его из предлагаемых таблеток.

Поверхность полученных из исходной субстанции модельных таблеток ($m = 0,230$ г, $d = 9$ мм) была неоднородной (с вкраплениями в виде «чешуек»). Из просеянной субстанции через сито № 25 таблетки не имели вкраплений.

Из этих данных можно сделать вывод о том, что для производства таблеток флувоксамина предпочтительно использовать просеянную субстанцию. Так как при более большом кристалле субстанции на поверхности образуются трещины. Шероховатость, а также сколы по краю таблетки. Кроме того, таблетки с более крупным размером кристалла имеют более медленный график скорости высвобождения лекарственного препарата.

В таблице 6 приведены значения сравнительного теста растворения таблеток флувоксамина из исходной субстанции и просеянной.

Таблица 6 - Влияние размера кристалла на кинетику растворения

Использованная субстанция	Растворение активного вещества (флувоксамина малеата), время, мин/количество, %			
	1 час 20-40 %	2 часа 45-60%	4 часа 50-70 %	8 часов 70-90 %
Исходная субстанция	35,2	50,8	59,1	76,5
Просеянная ч/з сито № 25 ((264 — 336) мкм) с. 40721	29,5	52,7	63,2	88,4
Просеянная ч/з сито №61 (100-128)	31,2	51,2	65,4	87,3

Анализ показал, что значимого влияния на степень высвобождения активного вещества — флувоксамина малеата размер кристаллов не оказывает (Рисунок 7).

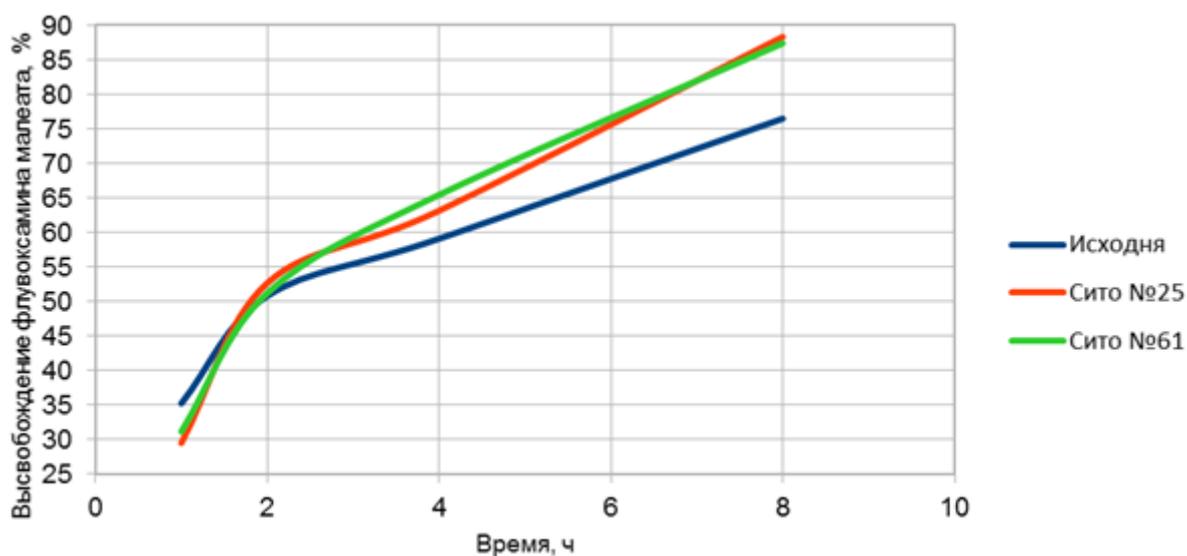


Рисунок 7 – График влияние размера кристалла на степень высвобождения флувоксамина малеата

2. Изучено влияние давления прессования при получении таблеток-ядер флувоксамина с пролонгированным высвобождением на степень высвобождения АФС. Из таблицы 7 и рисунка 8 видно, что с увеличением давления прессования от низкого (прочность таблеток на излом (60-70)Н) до среднего (прочность таблеток (130-150)Н) профиль высвобождения действующего вещества из таблеток значительно не меняется.

Таблица 7 - Влияние давления прессования на кинетику растворения

Давление прессования С. 20721	Растворение активного вещества (флувоксамина малеата), время, мин/количество, %			
	1 час 20-40 %	2 часа 45-60%	4 часа 50-70 %	8 часов 70-90 %
(60-70)Н настройка	32,8	52,5	67,3	89,0
(80-100) Таблетирование	32,5	52,9	67,1	88,5
(130-150)Н Перепрессовка	32,1	52,6	67,0	88,0

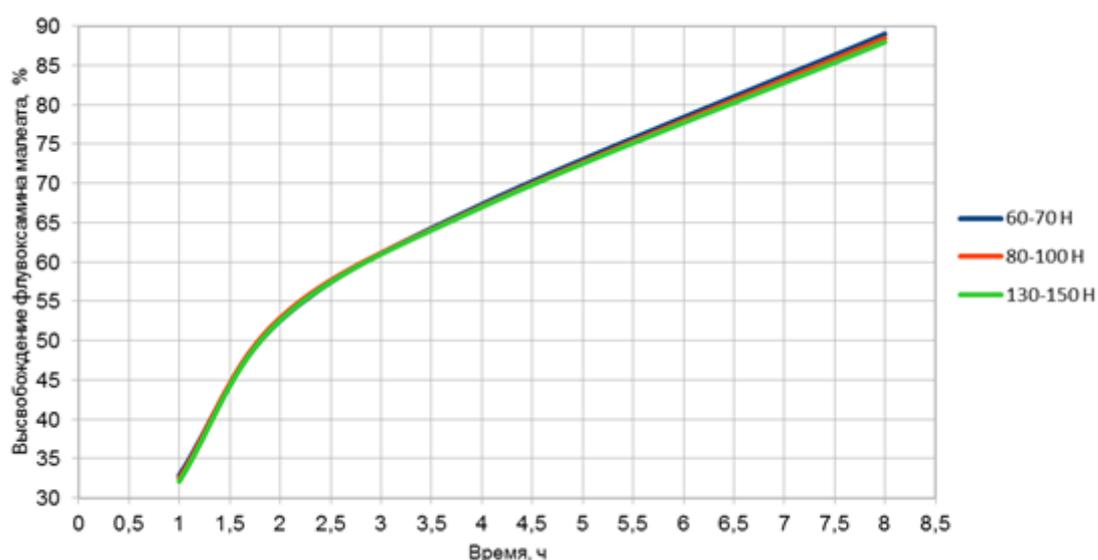


Рисунок 8 – График влияния давления прессования на степень высвобождения флувоксамина малеата

При использовании высокого давления происходит перепрессовка и снижение качества таблеток по технологическим показателям.

3. В ходе экспериментов было выяснено, что гранулят таблеточной массы при хранении имеет свойства незначительно притягивать на себя влагу. В следствии чего, при таблетировании на таблеточном прессе с влагой, которая имеет тот же норматив (1-2,5 %), но выше начальной, сталкивались со следующими проблемами:

- происходит налипание массы на пресс инструмент.
- уменьшается прочность таблетки;
- На поверхности таблетки появляются чешуйки, что в дальнейшем будет негативно влиять на процесс на покрытие таблетки.

После выявления проблем гранулят досушивали до начальной влаги, после чего качество таблеток улучшалось, не значительно, но от налипания массы на пресс инструмент не совсем ушли. Возможно это было связано, досушкой уже опудренной массы. Экспериментально пришли к выводу, что таблеточная масса не должна храниться и после приготовления, сразу необходимо ее таблетировать.

3.6 Результаты проведенного исследования

На основании проведенных исследований выбран состав и отработана технология получения Флувоксамин таблетки покрытые пленочной оболочкой 100 мг с пролонгированным высвобождением. Получены Флувоксамин таблетки с пролонгированным высвобождением 100 мг, серии 20721, 30721, 40721 соответствующие предварительно заданным требованиям на полупромышленном оборудовании.

Описание готового продукта

Полученные таблетки имеют следующие показатели качества:

Описание: круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые плёночной оболочкой почти белого цвета. На поперечном разрезе ядро белого или почти белого цвета.

Геометрические размеры: диаметр таблеток — 9 мм ± 0,3 мм;

Высота — (3,5-3,8) мм.

Прочность на истирание — (99,8-100,0) %.

Прочность на излом — (130-140) Н.

Количественное определение - (97,8-98,5) мг.

Растворение таблеток в 0,1М растворе хлористоводородной кислоты составило 88,5 % за 8 часов при следующем профиле:

через 1 час — 32,5 %;

2 часа — 52,9 %;

4 часа — 67,1 %;

8 часов — 88,5 %.

В Таблице 8 приведены данные кинетики растворения таблеток 100 мг флувоксамина с пролонгированным высвобождением.

Таблица 8 - Кинетика растворения таблеток флувоксамина с пролонгированным высвобождением, покрытых плёночной оболочкой, 100 мг

Серия	Растворение активного вещества (флувоксамина малеата), время, мин/количество, %			
	1 час	2 часа	4 часа	8 часов
20721	32,5	52,9	67,1	88,5
30721	30,2	51,9	63,8	87,9
40721	29,5	52,7	63,2	88,4

На Рисунке 9 приведены графики растворения полученных таблеток флувоксамина.

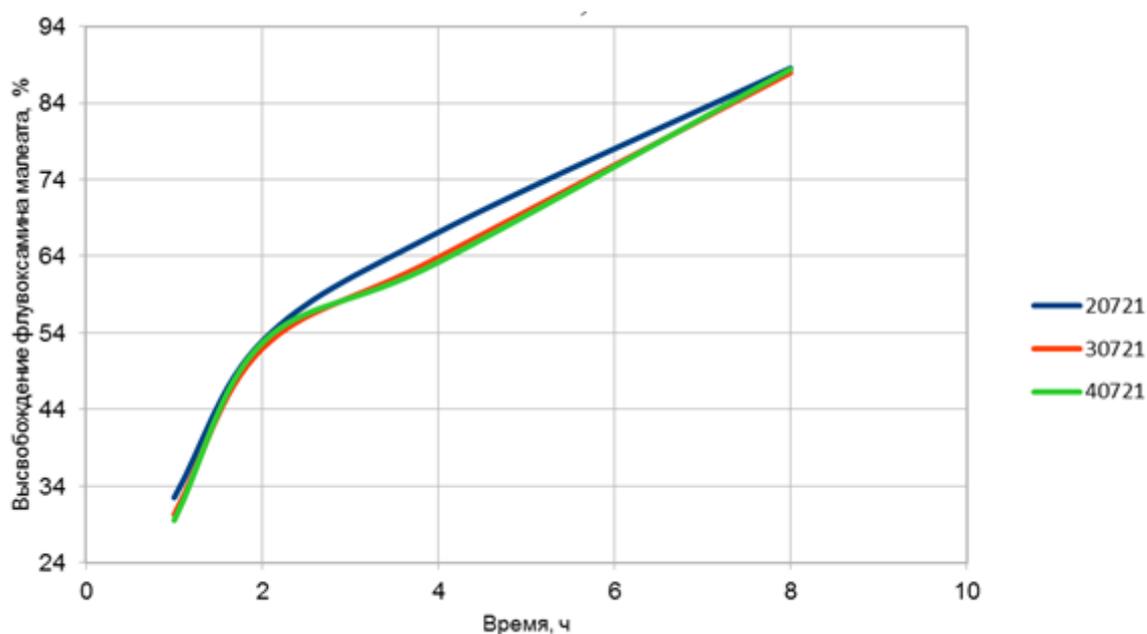


Рисунок 9 – Графики кинетика растворения таблеток флувоксамина

Описание характеристик сырья приведены в Таблице В.1, приложение В.

4 Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение

В данной научно-исследовательской работе представлена разработка количественного и качественного состава, а также технологии производства твердой таблеточной формы лекарственного препарата Флувоксамин с пролонгированным высвобождением.

Потребителями данного продукта могут быть исследователи фармакологи, а также химики-технологи фармацевтического производства.

Из данных о патентном поиске, выявлено, что патентных разработок создания пролонгированной таблеточной формы лекарственного препарата флувоксамина малеата нет. Кроме того, согласно маркетинговым исследованиям, на фармацевтическом рынке нет производителей пролонгированной таблеточной формы флувоксамина малеата.

4.1 Бюджет научно исследовательской работы

При планировании бюджета НИР должно быть обеспечено полное и достоверное отражение всех видов расходов, связанных с его выполнением. В процессе формирования бюджета НИР используется следующая группировка затрат по статьям:

- материальные затраты НТИ;
 - затраты на специальное оборудование для научных (экспериментальных) работ;
 - основная заработная плата исполнителей темы;
 - дополнительная заработная плата исполнителей темы;
 - отчисления во внебюджетные фонды (страховые отчисления);
- затраты на научные и производственные командировки;
- накладные расходы.

4.1.1 Расчет материальных затрат исследования

Произведем расчет всех материалов, используемых при разработке НИР:

- приобретаемые со стороны сырье и материалы, необходимые для создания научно-технической продукции;

- покупные материалы, используемые в процессе создания научнотехнической продукции для обеспечения нормального технологического процесса и для упаковки продукции или расходуемых на другие производственные и хозяйственные нужды (проведение испытаний, контроль, содержание, ремонт и эксплуатация оборудования, зданий, сооружений, других основных средств и прочее), а также запасные части для ремонта оборудования, износа инструментов, приспособлений, инвентаря, приборов, лабораторного оборудования и других средств труда, не относимых к основным средствам, износ спецодежды и других малоценных и быстроизнашивающихся предметов;

- покупные комплектующие изделия и полуфабрикаты, подвергающиеся в дальнейшем монтажу или дополнительной обработке;

- сырье и материалы, покупные комплектующие изделия и полуфабрикаты, используемые в качестве объектов исследований (испытаний) и для эксплуатации, технического обслуживания и ремонта изделий – объектов испытаний (исследований);

В материальные затраты, помимо вышеуказанных, включаются дополнительно затраты на канцелярские принадлежности, диски, картриджи и т.п. Однако их учет ведется в данной статье только в том случае, если в научной организации их не включают в расходы на использование оборудования или накладные расходы. В первом случае на них определяются соответствующие нормы расхода от установленной базы. Во втором случае их величина учитывается как некая доля в коэффициенте накладных расходов. Расчет материальных затрат осуществляется по следующей формуле (4.1):

$$Z_m = (1+kT) \cdot \sum_{i=1}^m C_i \cdot N_{расх\ i}, \quad (4.1)$$

где m – количество видов материальных ресурсов, потребляемых при выполнении научного исследования;

$N_{расхi}$ – количество материальных ресурсов i -го вида, планируемых к использованию при выполнении научного исследования (шт., кг, м, m^2 и т.д.);

C_i – цена приобретения единицы i -го вида потребляемых материальных ресурсов (руб./шт., руб./кг, руб./м, руб./ m^2 и т.д.);

kT – коэффициент, учитывающий транспортно-заготовительные расходы.

Материальные затраты представлены в таблице 9.

Таблица 9 - Материальные затраты

Наименование	Количество	Цена за ед., руб.	Сумма, руб.
Вспомогательные материалы			
Фильтр Владипор МФАС-ОС-02 с диаметром 0,45 мкм	1 уп.- 20 шт	7250,00	362,50
Сырье			
Субстанция флувоксамина малеата	1, 0 кг	975,00	975,0
Целлюлоза микрокристаллическая (МКЦ), тип 101	0,1 кг	381,22	38,12
Повидон колидон VA 64	0,1 кг	917,22	91,72
Повидон К-90	0, 01 кг	1454,95	14,55
Повидон К-25	0.03 кг	1148,64	34,46
Полиокс	0, 12 кг	1193,34	143,20
МКЦ, тип 102	0, 05 кг	305,12	15,26
МКЦ, тип 101	0, 25 кг	381,22	95,31
МКЦ, тип 200	0, 14 кг	251,30	35,18
МКЦ, тип 500	0, 07 кг	211,20	14,78
Лактозы моногидрат	0,5 кг	219,59	109,80
Лактоза, высушенная распылением, Super Tab 14 SD	0, 03 кг	233,20	7,00
Лактоза, высушенная распылением, Super Tab 11 SD	0, 03 кг	241,59	7,25
Лактопресс гранулированный	0, 03 кг	2123,71	63,71
Стеарил фумурат натрия	0, 005 кг	11287,97	56,44
Прижелатинизированный крахмал	0, 2 кг	452,17	90,43
Кукурузный крахмал	0, 05 кг	117,83	5,89
Кальция гидрофосфат	0, 002 кг	220,83	0,44
ГПМЦ К 15М CR	0, 5 кг	2727,27	1363,64
ГПМЦ К4М CR	0,03 кг	2633,17	79,00
ГПМЦ К 100М CR	0, 03 кг	2331,14	69,93
ГПМЦ К100М CR	0, 02 кг	1980,20	39,60
ГПМЦ 2910, тип 606	0, 12 кг	2334,36	280,12
Кремния диоксид коллоидный (аэросил).	0, 02 кг	979,05	19,58

Продолжение таблицы 9

Магния стеарат	0, 02 кг	413,28	8,26
Тальк	0, 02 кг	180,65	3,61
Плёнкообразующая система на основе ГПМЦ	0,04 кг	4403,30	176,13
Спирт Этиловый 76 %	0, 3 л	1399,5	42,00
Реактивы			
Хлористоводородная кислота	2 л	636,79 10 л.	127,36
Фосфорная кислота Р	0, 1 л	593,80 10 л.	5,94
Аммония дигидрофосфат Р	0, 4 кг	423,20	169,28
Ацетонитрил для ВЭЖХ	4 л	879,29	3516,8
СО	0, 025 г	77681,70	77681,70
Всего за материалы			86174,83
Транспортно- заготовительные расходы (3- 5 %)			3 %
Итого			88050

Таким образом, расходы на материалы составили 88050 руб.

4.1.2 Расчет затрат на специальное оборудование

Все расчеты по приобретению спецоборудования и оборудования, имеющегося в организации. А также его амортизацию сводятся в таблице 10.

Таблица 10 – Амортизация оборудования

Наименование оборудования	Количество единиц оборудования, шт	Цена единицы оборудования, тыс. руб.	Срок полезного использования, мес	Годовая норма амортизации, %	Количество мес. в эксплуатации	Ежемесячная сумма амортизации тыс. руб	Амортизация за время НИР, тыс. руб.
Весы аналитические, тип CUW 620H, тип WAS220/C/2	1	50	120	0,8	0,7	40	28
Смеситель 395p-T-7	1	0	-	-	-	-	-
Установка псевдооживленного слоя «Uni-Glatt»	1	300	120	0,8	0,7	240	168
Таблеточная машина РТМ-12	1	0	-	-	-	-	-

Продолжение таблицы 10

Котёл дражировочный «Эрвека»	1	0	-	-	-	-	-
Тестер для определения истираемости и ломкости таблеток TAR 220 «ERWEKA»	1	350	180	0,6	0,7	210	147
Тестер для определения объемной плотности порошков Stav 2003	1	280	120	0,8	0,07	224	15,68
Прибор для определения сыпучести и угла естественного откоса ВП- 12А-00-0ПС	1	30	240	0,4	0,2	12	2,4
Влагомер весовой МХ- 50	1	40	120	0,8	0,7	32	22,4
Прибор определения твёрдости «ERWEKA ТВН 225»	1	80	240	0,4	0,7	32	22,4
Прибор определения гранулометри- ческого состава порошкооб- разных материалов. Анализатор А-12	1	100	120	0,8	0,3	80	24,0
Тестер распадаемос- ти ZT 122 light	1	400	180	0,6	0,3	240	72,0
Прибор на растворение	1	4,5 млн.	120	0,8	0,2	3600000	720000
Прибор ВЭЖХ	1	2, 2 млн.	120	0,4	0,2	880000	176000
Итого 896501,88							

Линейный метод. При линейном методе амортизация начисляется по каждому объекту (п. 2 ст. 259 НК РФ). Норма амортизации определяется по формуле (4.2):

$$\text{Норма амортизации} = 1 : \text{Срок полезного использования} \cdot 100\% \quad (4.2)$$

Затем рассчитывается ежемесячная сумма амортизации (4.3):

$$\text{Ежемесячная сумма амортизации} = \text{Норма амортизации} \times \text{Первоначальная стоимость}. \quad (4.3)$$

4.1.3 Основная заработанная плата исполнителей темы

Рассчитаем основную заработную плату работников, непосредственно занятых выполнением НИИ, (включая премии, доплаты) и дополнительную заработную плату по формуле (4.4):

$$\text{Ззп} = \text{Зосн.} + \text{Здоп}, \quad (4.4)$$

где Зосн – основная заработная плата;

Здоп – дополнительная заработная плата (12-20 % от Зосн).

Основная заработная плата (Зосн) руководителя (ассистента) рассчитывается по следующей формуле (4.5):

$$\text{Зосн.} = \text{Здн.} \cdot \text{Тр}, \quad (4.5)$$

где Зосн – основная заработная плата одного работника;

Тр – продолжительность работ, выполняемых научнотехническим работником, раб. дн.;

Здн – среднедневная заработная плата работника, руб.

Среднедневная заработная плата рассчитывается по формуле (4.6):

$$\text{Здн} = \text{Зм} \cdot \text{М} / \text{Фд}, \quad (4.6)$$

где Зм – месячный должностной оклад работника, руб.;

М – количество месяцев работы без отпуска в течение года при отпуске в 28 раб. дня $M = 11,2$ месяца, 5-дневная неделя.

Фд – действительный годовой фонд рабочего времени научно-технического персонала, раб. дн. (таблица 11).

Таблица 11 – Баланс рабочего времени

Показатели рабочего времени	Руководитель	Инженер
Календарное число дней	-	365
Количество нерабочих дней		
- выходные дни	-	92
- праздничные дни	-	7
Потери рабочего времени		
- отпуск	-	28
- невыходы по болезни		5
Действительный годовой фонд рабочего времени	60*	233

*Так как Руководитель НИИР не присутствовал при экспериментальных наработках, а вел только теоретическую работу, то Действительный годовой фонд рабочего времени приняли условно за 60 дней.

Месячный должностной оклад работника рассчитывается по формуле

(4.7):

$$З_m = З_{тс} \cdot k_{пр} \cdot k_r, \quad (4.7)$$

где $Z_{тс}$ – заработная плата по тарифной ставке, руб.;

$k_{пр}$ - премиальный коэффициент, (1,45) (определяется Положением об оплате труда);

k_r – районный коэффициент, равный 1,3 (для Кемеровской области).

Расчёт основной заработной платы приведён в таблице 12.

Таблица 12 – Расчёт основной заработной платы

Исполнители	Разряд	$Z_{тс}$	K_r	$K_{пр}$	Z_m , руб.	$Z_{дн}$, руб	Тр.раб.дн.	$Z_{осн}$, Руб.
Руководитель	доцент	37700	1,3	-	49010,00	816,83	60	49010,00
Магистрант	1	12490	1,3	1,45	23543,65	1131,71	233	263688,87
Итого								263688,87

4.1.4 Дополнительная заработная плата исполнителей темы

Расчет дополнительной заработной платы ведется по следующей формуле (4.8):

$$Z_{доп} = k_{доп} \cdot Z_{осн}, \quad (4.8)$$

где $k_{доп}$ – коэффициент дополнительной заработной платы (на стадии проектирования принимается равным 0,12 – 0,15).

Примем коэффициент равный 0,12. Тогда расчет дополнительной заработной платы приведен в таблице 13.

Таблица 13 – Расчёт дополнительной заработной платы

Исполнитель	Основная заработная плата, руб.	К _{доп.}	Дополнительная заработная плата, руб.
Руководитель	49010,00	0,12	5881,20
Магистрант	263688,87		31642,66
Итого	312698,87		37523,86

4.1.5 Отчисления во внебюджетные фонды (страховые отчисления)

Величина отчислений во внебюджетные фонды определяется исходя из следующей формулы (4.9):

$$З_{внеб} = k_{внеб} \cdot (З_{осн} + З_{доп}), \quad (4.9)$$

где $k_{внеб}$ – коэффициент отчислений на уплату во внебюджетные фонды (пенсионный фонд, фонд обязательного медицинского страхования и пр.).

Отчисления во внебюджетные фонды представлены в таблице 14.

Таблица 14 – Отчисления во внебюджетные фонды

Исполнитель	Основная заработная плата, руб	Отчисления во внебюджетные фонды, руб	Полная заработная плата, руб $З_{осн} + З_{доп} + З_{внеб}$
Руководитель	49010,00	17565,18	72456,38
Магистрант	263688,87	94506,10	389837,61
Коэффициент отчислений во внебюджетные фонды	0,302		
Итого	312698,87	112071,28	462294,00

4.1.6 Расчет затрат на научные и производственные командировки

На данном этапе в научных и производственных командировках нет необходимости.

4.1.7 Накладные расходы

Накладные расходы учитывают прочие затраты организации, не попавшие в предыдущие статьи расходов: печать и ксерокопирование материалов исследования, оплата услуг связи, электроэнергии, почтовые и

телеграфные расходы, размножение материалов и т.д. Их величина определяется по следующей формуле (4.10):

$$\text{Знакл} = (\text{сумма статей } 1 \div 6) \cdot \text{кнр}, \quad (4.10)$$

где кнр – коэффициент, учитывающий накладные расходы.

Величину коэффициента накладных расходов можно взять в размере 16%.

$$\text{Знакл} = 473281,17 \cdot 0,16 = 75725,07 \text{ руб.}$$

4.1.8 Формирование бюджета затрат

Определение бюджета затрат на научно-исследовательский проект приведен в таблице 15.

Таблица 15 – Расчет бюджета затрат НИР

Наименование статьи	Сумма, руб.
1. Материальные затраты НИР	88050,00
2. Затраты на специальное оборудование для научных (экспериментальных) работ	896501,88
3. Затраты на основной заработной плате исполнителей темы	312698,87
4. Затраты по дополнительной заработной плате исполнителей темы	37523,86
5. Отчисления во внебюджетные фонды	112071,28
6. Затраты на научные и производственные командировки	0,0
	1446845,96
7. Накладные расходы (вся сумма п.1-6 * 0,16)	231495,35
Итого бюджет затрат НИР	1678341 руб.

Общий вывод по разделу

В результате работы по разделу «Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение» определили бюджет затрат НИР для АО «Органика», который составляет 1678341 руб.

5 Социальная ответственность

Введение

Социальная ответственность - ответственность отдельного ученого и научного сообщества перед обществом. Первостепенное значение при этом имеет безопасность применения технологий, которые создаются на основе достижений науки, предотвращение или минимизация возможных негативных последствий их применения, обеспечение безопасного как для испытуемых, как и для окружающей среды проведения исследований.

Тема научно-исследовательской работы «Получение пролонгированной формы готового лекарственного препарата Флувоксамин». Экспериментальные разработки и исследования выполнялись в Центральной заводской лаборатории АО «Органика», г. Новокузнецк. Раздел также включает в себя оценку условий труда на рабочем месте, анализ вредных и опасных факторов труда, разработку мер защиты от них.

5. 1 Производственная безопасность

5.1.1 Анализ выявленных вредных факторов

5.1.1.1 Недостаточная освещенность

Согласно СНиП 23-05-95 в лаборатории, где происходит периодическое наблюдение за ходом производственного процесса при постоянном нахождении людей в помещении освещенность при системе общего освещения не должна быть ниже 300 Лк.

Правильно спроектированное и выполненное освещение обеспечивает высокий уровень работоспособности, оказывает положительное психологическое действие на человека и способствует повышению производительности труда.

На рабочей поверхности должны отсутствовать резкие тени, которые создают неравномерное распределение поверхностей с различной яркостью в

поле зрения, искажает размеры и формы объектов различия, в результате повышается утомляемость и снижается производительность труда.

Для защиты от слепящей яркости видимого излучения (факел плазмы в камере с катализатором) применяют защитные очки, щитки, шлемы. Очки на должны ограничивать поле зрения, должны быть легкими, не раздражать кожу, хорошо прилегать к лицу и не покрываться влагой.

Расчёт общего равномерного искусственного освещения горизонтальной рабочей поверхности выполняется методом коэффициента светового потока, учитывающим световой поток, отражённый от потолка и стен. Длина помещения $A = 7$ м, ширина $B = 6$ м, высота = 3,5 м. Высота рабочей поверхности над полом $h_p = 1,0$ м. Согласно СНиП 23-05-95 необходимо создать освещенность не ниже 150 лк, в соответствии с разрядом зрительной работы.

Площадь помещения определяется по формуле (5.1):

$$S = A \cdot B, \quad (5.1)$$

где A – длина, м;

B – ширина, м.

$$S = 7 \cdot 6 = 42 \text{ м}^2$$

Коэффициент отражения свежепобеленных стен с окнами, без штор $\rho_c = 50\%$, свежепобеленного потолка $\rho_{IT} = 70\%$. Коэффициент запаса, учитывающий загрязнение светильника, для помещений с малым выделением пыли равен $K_z = 1,5$. Коэффициент неравномерности для люминесцентных ламп $Z = 1,1$.

Выбираем лампу дневного света ЛД-40, световой поток которой равен $\Phi_{ЛД} = 2600$ Лм.

Выбираем светильники с люминесцентными лампами типа ОДОР-2-40. Этот светильник имеет две лампы мощностью 40 Вт каждая, длина светильника равна 1227 мм, ширина – 265 мм.

Интегральным критерием оптимальности расположения светильников является величина λ , которая для люминесцентных светильников с защитной

решёткой лежит в диапазоне 1,1–1,3. Принимаем $\lambda=1,1$, расстояние светильников от перекрытия (свес) $h_c = 0,3$ м.

Высота светильника над рабочей поверхностью определяется по формуле (5.2):

$$h = h_n - h_p, \quad (5.2)$$

где h_n – высота светильника над полом, высота подвеса,

h_p – высота рабочей поверхности над полом.

Наименьшая допустимая высота подвеса над полом для двухламповых светильников ОДОР: $h_n = 3,5$ м.

Высота светильника над рабочей поверхностью определяется по формуле (5.3):

$$H - h_p - h_c = 3,5 - 1 - 0,5 = 2,0 \text{ м.} \quad (5.3)$$

Из формулы $\Phi_{л} = (E \cdot S \cdot K_3 \cdot Z) / N \cdot \eta$ находим число ламп N по формуле (5.4):

$$N = (E \cdot S \cdot K_3 \cdot Z) / \Phi_{л} \cdot \eta \quad (5.4)$$

η определяем через индекс помещения по формуле (5.5):

$$i = \frac{A \cdot B}{h \cdot (A+B)} = \frac{7 \cdot 6}{2,0 \cdot (7+6)} = 1,6 \quad (5.5)$$

Коэффициент использования светового потока, показывающий какая часть светового потока ламп попадает на рабочую поверхность, для светильников типа ОДОР с люминесцентными лампами при $\rho_{П} = 70\%$, $\rho_{С} = 50\%$ и индексе помещения $i = 1,6$ равен $\eta = 0,47$.

Тогда $N = (E \cdot S \cdot K_3 \cdot Z) / \Phi_{л} \cdot \eta = (300 \cdot 42 \cdot 1,5 \cdot 1,1) / 2600 \cdot 0,47 = 17$ ламп; Принимаем 18 ламп, при этом получается 9 светильников, т.е. 3 ряда по 3 светильника.

Из условий равномерности освещения определяем расстояния L_1 и $L_1/3$ и L_2 и $L_2/3$ по следующим уравнениям:

$$7000 = 2 \cdot L_1 + 2/3 \cdot L_1 + 3 \cdot 265; L_1 = 2327 \text{ мм}; L_1/3 = 775 \text{ мм};$$

$$6000 = 2 \cdot L_2 + 2/3 \cdot L_2 + 3 \cdot 1227; L_2 = 870 \text{ мм}; L_2/3 = 290 \text{ мм};$$

На рисунке 10 изображен план помещения и размещения светильников с люминесцентными лампами.

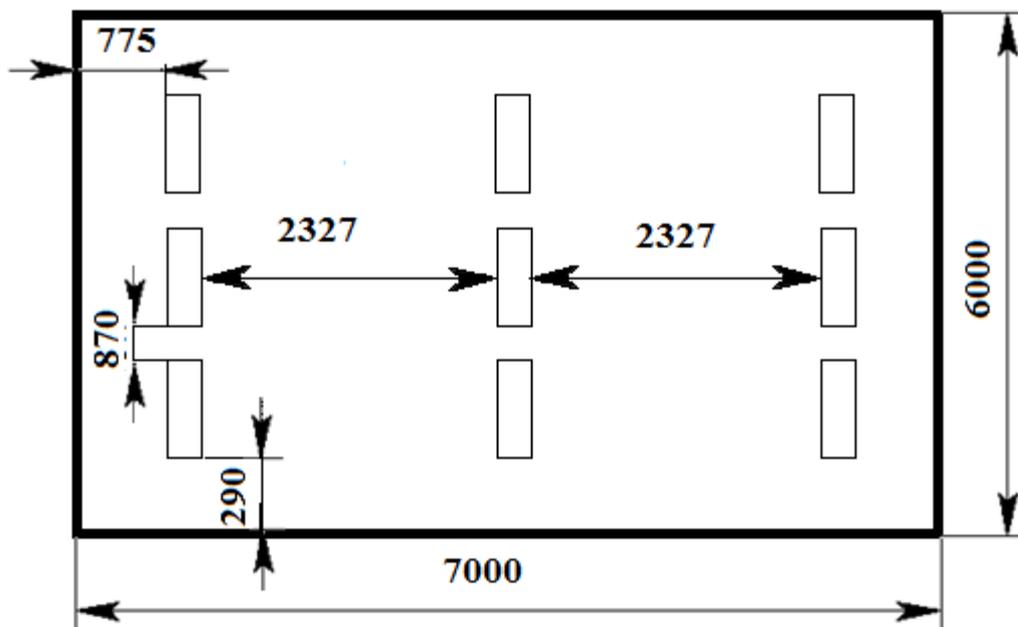


Рисунок 10 – План помещения и размещения светильников с люминесцентными лампами.

Потребный световой поток люминесцентной лампы определяется по формуле (5.6):

$$\Phi_{л} = (E \cdot S \cdot K_3 \cdot Z) / N \cdot \eta = (300 \cdot 42 \cdot 1,5 \cdot 1,1) / 18 \cdot 0,47 = 2457,44 \text{ лм} \quad (5.6)$$

Делаем проверку выполнения условия:

$$-10\% \leq \frac{\Phi_{лд} - \Phi_{п}}{\Phi_{лд}} \cdot 100\% \leq 20\%;$$

$$\frac{\Phi_{лд} - \Phi_{п}}{\Phi_{лд}} \cdot 100\% = \frac{2600 - 2457,44}{2600} \cdot 100\% = 5,5\%.$$

Таким образом, мы получили, что необходимый световой поток не выходит за пределы требуемого диапазона. Теперь рассчитаем мощность осветительной установки:

$$P = 18 \cdot 40 = 720 \text{ Вт}$$

5.1.1.2 Отклонение показателей микроклимата в помещении

Проанализируем микроклимат в помещении, где находится рабочее место – лаборатория ГЛС ЦЗЛ экспериментальный участок. Микроклимат производственных помещений определяют следующие параметры: температура, относительная влажность, скорость движения воздуха. Эти факторы влияют на организм человека, определяя его самочувствие.

Оптимальные и допустимые значения параметров микроклимата в соответствии с СанПиН 2.2.4.548-96 «Гигиенические требования к микроклимату производственных помещений» приведены в таблице 16 и 17.

Таблица 16 - Оптимальные нормы микроклимата для категории работ Ia

Период года	Температура воздуха, С°	Относительная влажность воздуха, %	Скорость движения воздуха, м/с
Холодный	22-24	60-40	0.1
Теплый	23-25		0.1

Таблица 17 - Допустимые нормы микроклимата

Период года	Температура воздуха, С°		Относительная влажность воздуха, %	Скорость движения воздуха, м/с
	Нижняя допустимая граница	Верхняя допустимая граница		
Холодный	15	25	15-75	< 0.1
Теплый	21	28	15-75	< 0.5

Общая площадь рабочего помещения составляет 42 м² (7*6*3,5), объем составляет 147 м³. На основании документа 2.2.3670-20 «Постановление Главного государственного санитарного врача РФ Санитарно-эпидемиологические правила» нормы составляют 4,5 м² площади и 15 м³ объема помещения на одного человека. На экспериментальном участке работают не более 3 человек. Исходя из приведенных выше данных, можно

сказать, что количество рабочих мест соответствует размерам помещения по санитарным нормам.

После анализа габаритных размеров рассмотрим микроклимат в комнате на экспериментальном участке. В качестве параметров микроклимата рассмотрим температуру, влажность воздуха, скорость движения воздуха.

На экспериментальном участке находится лабораторное и полупромышленное оборудование, характеризующееся выделением пыли, эксплуатация которого приводит к превышению гигиенических нормативов в воздухе рабочей зоны с постоянными рабочими местами, поэтому рабочее место оснащено устройствами местной вытяжной и приточной вентиляции и возможностью естественного проветривания. [7]. Согласно нормам СНиП 41-01-2003 «Отопление, вентиляция и кондиционирование» объем воздуха необходимый на одного человека в помещении без дополнительной вентиляции должен быть более 60 м^3 . В нашем случае объем воздуха на одного человека составляет 40 м^3 , из этого следует, что дополнительная вентиляция не требуется. Параметры микроклимата поддерживаются в холодное время года за счет систем водяного отопления с нагревом воды до 100°C , а в теплое время года – за счет кондиционирования. Приточный воздух поступает в помещение с предварительной очисткой и нагреванием. Температура приточно-вытяжной вентиляции регулируется.

По данным замеров температура воздуха в рабочей зоне экспериментального участка в теплый период года $23\text{-}25^\circ\text{C}$, в холодный период года $19\text{-}23^\circ\text{C}$, относительная влажность воздуха $40\text{-}60\%$, скорость движения воздуха $0,1 \text{ м/с}$.

Фактический уровень параметров микроклимата на рабочем месте соответствует требованиям Приказа Минтруда России № 33н от 24 января 2014 г с изменениями на 27 апреля 2020 года.

5.1.1.3 Превышение уровня шума

Одним из наиболее распространенных в производстве вредных факторов является шум. Он создается рабочим оборудованием, преобразователями напряжения, рабочими лампами дневного света, а также проникает снаружи. Шум вызывает головную боль, усталость, бессонницу или сонливость, ослабляет внимание, память ухудшается, реакция уменьшается.

Основными источниками производственного шума на рабочем месте в лаборатории ГЛС является большое количество технологических аппаратов при их работе. В таблице 18 представлены измеренные величины показателей шума на рабочем месте.

Таблица 18 – Измерение уровня шума в рабочей зоне

Наименование рабочей зоны (точки измерения)	Рабочая операция	Уровень звука, дБА		Продолжительность операции, мин	
		Результаты измерений (не менее трех)	Эквивалентный уровень за операцию	Результаты наблюдений	Средняя
Экспериментальный участок ЦЗЛ Комната №1	Работа прибора для определения истирания таблеток + работа системы вентиляции (фон)	79 80 79	79,4	10	10
	Работа Гранулятора + работа системы вентиляции (фон)	85 85 85	85,0	30	30
	Работа установки псевдоожиженного слоя + работа системы вентиляции (фон)	78 78 78	78,0	10	10
	Работа установки для нанесения пленочной оболочки + работа системы вентиляции (фон)	89 85 86	85,7	80	80
	Работа таблеточной машины + работа системы вентиляции (фон)	79 79 79	79,0	10	10
	Работа смесителя 1 + работа системы вентиляции (фон)	75 75 75	75,0	10	10
	Работа смесителя 2 + работа системы вентиляции (фон)	80 80 79	79,7	10	10
	Работа вибрационного устройства для определения сыпучести + работа системы вентиляции (фон)	80 81 80	80,4	10	10
	Работа системы вентиляции (фон)	67 67 67	67,0	10	10

Эквивалентный уровень звука на данном рабочем месте составляет 79,7 дБА со стандартной неопределенностью равной 0,88 дБА. Нормативное значение согласно СанПиН 2.2.2 / 2.4.1340-03, при выполнении основных работ уровень шума на рабочем месте не должен превышать 82 дБА [9]. Шум на рабочем месте не превышает предельно допустимый уровень звука для второго класса условий труда, что соответствует требованиям Приказа Минтруда России № 33н от 24 января 2014г.

При значениях выше допустимого уровня необходимо предусмотреть средства индивидуальной защиты(СИЗ) и средства коллективной защиты (СКЗ) от шума.

Средства коллективной защиты:

1. устранение причин шума или существенное его ослабление в источнике образования;
2. изоляция источников шума от окружающей среды (применение глушителей, экранов, звукопоглощающих строительных материалов);
3. применение средств, снижающих шум и вибрацию на пути их распространения;

Средства индивидуальной защиты:

1. применение спецодежды и защитных средств органов слуха: наушники, беруши, антифоны.

5.1.1.4 Защита от токсикантов

Основным неблагоприятным действующим фактором производственной среды в лаборатории готовых лекарственных средств является загрязнение вредными органическими и неорганическими веществами воздуха рабочей зоны, одежды и кожных покровов.

Загрязнение воздуха токсичными веществами возможно абсолютно на всех этапах технологического процесса: при подготовительных, основных и заключительных операциях. Основными причинами содержания вредных веществ в воздухе производственных помещений являются несовершенство

оборудования, нарушение технологических режимов, отсутствие или недостаточная механизация многих операций, связанных с транспортировкой, загрузкой и выгрузкой материалов из аппаратов, применение негерметичного оборудования, переливы химических продуктов при заполнении аппаратов, повреждения используемых в процессах аппаратов.

Задачей защиты от химических негативных факторов является исключение или снижение до допустимых пределов попадания в организм человека вредных веществ, контакта с вредными или опасными объектами. Вредные вещества могут попадать в организм человека с вдыхаемым воздухом, питьевой водой, пищей, проникать через кожу.

В рабочей зоне необходимо обеспечить такие уровни негативных факторов, которые не вызывают ухудшения состояния здоровья человека, заболеваний. Для исключения необратимых изменений в организме человека необходимо ограничить воздействие негативных химических факторов предельно допустимыми концентрациями (ПДК).

Основные меры предотвращения вредного воздействия токсических веществ в воздухе.

1. Замена токсичных веществ, применяемых в технологических процессах, на менее токсичные.
2. Применение веществ, способных к пылеобразованию, в пастообразном или гранулированном состоянии.
3. Строгое и точное соблюдение норм технологического регламента (ведение технологического процесса).
4. Герметизация оборудования.
5. Применение средств автоматического и дистанционного управления процессами (защита расстоянием).

6. Защита временем – ограничение рабочего времени при контакте с вредными веществами.

7. Применение вентиляции помещения.

8. Применение средств индивидуальной защиты.

Работа в лаборатории ГЛС ЦЗЛ предполагает работу с лекарственными средствами и их составляющими. Все экспериментальные работы проводятся при работающей ПВВ с использованием средств индивидуальной защиты.

Средствами индивидуальной защиты при работе в лабораториях химического профиля являются:

- халат (из плотной белой или черной ткани),
- шапочка,
- резиновые перчатки,
- защитные очки,
- противогаз
- респиратор

Из таких средств с учетом используемых в работе веществ используется халат, резиновые перчатки, защитные очки, противопылевые респираторы.

Респираторы могут быть разнообразных видов в зависимости от состава вредных веществ, их концентрации и требуемой степени защиты.

5.1.2 Анализ выявленных опасных факторов

5.1.2.1 Поражение электрическим током

К опасным факторам можно отнести наличие в помещении большого количества аппаратуры, использующей однофазный электрический ток напряжением 220 В и частотой 50Гц. По опасности электропоражения рабочее

помещение относится к помещениям повышенной опасности, так как имеется токопроводящая пыль и возможность одновременного соприкосновения токоведущих элементов с заземленными металлическими корпусами оборудования.

Лаборатория относится к помещению с повышенной опасностью поражения электрическим током. Безопасными номиналами являются: $I < 0,1 \text{ А}$; $U < (2-36) \text{ В}$; $R_{\text{зазем}} < 4 \text{ Ом}$.

Основные меры предотвращения электротравм в лаборатории – защита от прикосновения к находящимся под напряжением частям электрооборудования и применение защитного заземления.

В помещении применяются следующие меры защиты от поражения электрическим током: недоступность токоведущих частей для случайного прикосновения, все токоведущие части изолированы и ограждены. Недоступность токоведущих частей достигается путем их надежной изоляции, применения защитных ограждений (кожухов, крышек, сеток и т.д.), расположения токоведущих частей на недоступной высоте.

Каждому необходимо знать меры медицинской помощи при поражении электрическим током. В любом рабочем помещении необходимо иметь медицинскую аптечку для оказания первой медицинской помощи.

Поражение электрическим током чаще всего наступает при небрежном обращении с приборами, при неисправности электроустановок или при их повреждении.

Для освобождения пострадавшего от токоведущих частей необходимо использовать непроводящие материалы. Если после освобождения пострадавшего из-под напряжения он не дышит, или дыхание слабое, необходимо вызвать бригаду скорой медицинской помощи и оказать пострадавшему доврачебную медицинскую помощь:

- обеспечить доступ свежего воздуха (снять с пострадавшего стесняющую одежду, расстегнуть ворот);
- очистить дыхательные пути;

- приступить к искусственной вентиляции легких (искусственное дыхание);

- в случае необходимости приступить к непрямому массажу сердца.

Любой электроприбор должен быть немедленно обесточен в случае:

- возникновения угрозы жизни или здоровью человека;
- появления запаха, характерного для горячей изоляции или пластмассы;

- появления дыма или огня;

- появления искрения;

- обнаружения видимого повреждения силовых кабелей или коммутационных устройств.

Для защиты от поражения электрическим током используют СИЗ и СКЗ.

Средства коллективной защиты:

1. Заземление источников электрического тока;

2. Использование щитов, барьеров, клеток, ширм, а также заземляющих и шунтирующих штанг, специальных знаков и плакатов.

Средства индивидуальной защиты:

1. Использование диэлектрических перчаток, изолирующих клещей и штанг, слесарных инструментов с изолированными рукоятками, указатели величины напряжения, калоши, боты, подставки и коврики.

5.1.2.2 Пожарная опасность

По взрывопожарной и пожарной опасности помещения подразделяются на категории А, Б, В1-В4, Г и Д.

Согласно СП 12.13130.2009 «Определение категорий помещений, зданий и наружных установок по взрывопожарной и пожарной опасности» лаборатория относится к категории ВIIа, в которых взрывоопасные пылевоздушные смеси могут образовываться только в случае производственных неисправностей.

По степени огнестойкости данное помещение относится к 1-й степени огнестойкости по СНиП 2.01.02-85 (выполнено из кирпича, которое относится к трудногоряемым материалам).

Возникновение пожара при работе может быть по причинам как электрического, так и неэлектрического характера.

Причины неэлектрического характера:

неисправность производственного оборудования и нарушение технологического процесса;

- халатное и неосторожное обращение с огнем (курение, оставление без присмотра нагревательных приборов, определение утечки газа с помощью открытого огня);

- неправильное устройство и неисправность вентиляционной системы;

- плохая огнезащита металлоконструкций;

- самовоспламенение или самовозгорание веществ.

Причины электрического характера:

- короткие замыкания, перегрузки, большие переходные сопротивления, искрение и электрические дуги, статическое электричество.

Для локализации или ликвидации загорания на начальной стадии используются первичные средства пожаротушения. Первичные средства пожаротушения обычно применяют до прибытия пожарной команды.

Огнетушители водо-пенные (ОХВП-10) используют для тушения очагов пожара без наличия электроэнергии. Углекислотные (ОУ-2) и порошковые огнетушители предназначены для тушения электроустановок, находящихся под напряжением до 1000В. Для тушения токоведущих частей и электроустановок применяется переносной порошковый огнетушитель ОП-5.

В общественных зданиях и сооружениях на каждом этаже должно размещаться не менее двух переносных огнетушителей. Огнетушители следует располагать на видных местах вблизи от выходов из помещений на высоте не более 1,35 м. Размещение первичных средств пожаротушения в коридорах, переходах не должно препятствовать безопасной эвакуации людей.

Для предупреждения пожара и взрыва необходимо предусмотреть:

1. специальные изолированные помещения для хранения и разлива легковоспламеняющихся жидкостей (ЛВЖ), оборудованные приточно-вытяжной вентиляцией во взрывобезопасном исполнении - соответствии с ГОСТ 12.4.021-75 и СНиП 2.04.05-86;
2. специальные помещения (для хранения в таре пылеобразной канифоли), изолированные от нагревательных приборов и нагретых частей оборудования;
3. первичные средства пожаротушения на производственных участках (передвижные углекислые огнетушители ГОСТ 9230-77, пенные огнетушители ТУ 22-4720-80, ящики с песком, войлок, кошма или асбестовое полотно);
4. автоматические сигнализаторы (типа СВК-3 М 1) для сигнализации о присутствии в воздухе помещений предвзрывных концентраций горючих паров растворителей и их смесей.

Лаборатория полностью соответствует требованиям пожарной безопасности, а именно, наличие охранно-пожарной сигнализации, плана эвакуации, изображенного на рисунке 11, порошковых огнетушителей с поверенным клеймом, табличек с указанием направления к запасному (эвакуационному) выходу.



Рисунок 11 – План эвакуации

5.2 Экологическая безопасность

Важной характеристикой экологической безопасности является влияние фармацевтических отходов.

К фармацевтическим отходам относятся:

- Неиспользованные и просроченные вещества
- Пролитые жидкости
- Загрязнённые вещества
- Неучтенные механические потери - отходы производства.

Все отходы лаборатории ГЛС представляют собой химические вещества разной степени токсичности. Утилизация отходов путем их сжигания приводит к серьезному загрязнению атмосферы, гидросферы и почвы токсичными веществами, а, следовательно, к серьезным проблемам и заболеваниям населения. В настоящее время на предприятии разработаны мероприятия, направленные на уменьшение и предотвращение негативного воздействия опасных отходов на окружающую среду, активно используется экологически безопасные методы уничтожения таких отходов, о чем свидетельствуют протоколы подтверждения отсутствия загрязненности окружающей среды.

Сбор отходов осуществляется отдельно по их видам, классам опасности и другим признакам. Промышленные отходы, по ходу технологического процесса, в зависимости от класса опасности, пакуются в тару:

1 класс опасности (чрезвычайно опасные: ртутные лампы отработанные, люминесцентные ртутьсодержащие трубки отработанные и брак) в герметичные емкости (контейнеры, бочки, цистерны);

2 класс опасности (высокоопасные: аккумуляторы свинцовые отработанные неразобранные с не слитым электролитом) в надежно закрытой таре (полиэтиленовые мешки, пластиковые пакеты);

3 класс опасности (умеренно опасные: масла моторные отработанные и трансмиссионные отработанные);

4 класс опасности (малоопасные: мусор от бытовых помещений организаций, обтирочные материалы, покрышки отработанные) навалом, насыпью, в виде гряд.

В целях сохранения окружающей среды на предприятии используются газоочистные и пылеулавливающие установки. К газоочистительным установкам относятся сооружения и аппараты газоочистки и пылеулавливания, включенные в технологический процесс и не имеющие газовых выбросов в атмосферу. Пылеулавливающие сооружения и аппараты применяются в целях охраны атмосферного воздуха от загрязнений вредными технологическими и вентиляционными выбросами.

5.3 Безопасность в чрезвычайных ситуациях

Природная чрезвычайная ситуация – обстановка на определенной территории или акватории, сложившаяся в результате возникновения источника природной чрезвычайной ситуации, который может повлечь или повлечет за собой человеческие жертвы, ущерб здоровью людей и (или) окружающей природной среде, значительные материальные потери и нарушение условий жизнедеятельности людей.

Производство находится в городе Новокузнецк с континентально-циклоническим климатом. Природные явления (землетрясения, наводнения, засухи, ураганы и т. д.), в данном городе отсутствуют.

Возможными ЧС на объекте в данном случае, могут быть сильные морозы и диверсия.

Для Сибири в зимнее время года характерны морозы. Достижение критически низких температур приводит к авариям систем тепло- и водоснабжения, сантехнических коммуникаций и электроснабжения, приостановке работы. В этом случае при подготовке к зиме следует предусмотреть:

- а) газобаллонные калориферы (запасные обогреватели);
- б) дизель или бензоэлектростанции;

в) запасы питьевой и технической воды на складе (не менее 30 л на 1 человека);

г) теплый транспорт для доставки работников на работу и с работы домой в случае отказа муниципального транспорта.

Их количества и мощности должно хватать для того, чтобы работа на производстве не прекратилась.

В лаборатории ГЛС ЦЗЛ наиболее вероятно возникновение чрезвычайных ситуаций (ЧС) техногенного характера.

Для предупреждения вероятности осуществления диверсии предприятие необходимо оборудовать системой видеонаблюдения, круглосуточной охраной, пропускной системой, надежной системой связи, а также исключения распространения информации о системе охраны объекта, расположении помещений и оборудования в помещениях, системах охраны, сигнализаторах, их местах установки и количестве. Должностные лица раз в полгода проводят тренировки по отработке действий на случай экстренной эвакуации.

Заключение

На основании проведенных исследований выбран количественный и качественный состав и отработана технология получения Флувоксамин таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытых пленочной оболочкой, 100 мг.

Получены таблетки Флувоксамин 100 мг покрытые пленочной оболочкой с пролонгированным высвобождением серии 20721, 30721, 40721 соответствующие предварительно заданным требованиям на полупромышленном оборудовании. Полученные образцы таблеток имеют следующий профиль высвобождения за 8 часов: через 1 час — 32,5 %; 2 часа — 52,9 %; 4 часа — 67,1 %; 8 часов — 88,5 %.

Несмотря, на то, что у флувоксамина период полувыведения достаточно высокий, пролонгированная форма препарата может быть более терапевтически актуальна, так как она удлиняет время естественного задержания лекарственного вещества в организме. Наша задача состояла в том, чтобы подобрать такой состав таблетки, при высвобождении действующего вещества, в которой будет баланс между периодом полувыведения и продолжительностью пролонгированного эффекта. Суть нашей работы технологическая, мы предлагаем фармацевтическую разработку, показав нужный профиль высвобождения лекарственного препарата. Таблеточная форма пролонгированного действия флувоксамина создана и может быть в дальнейшем использована:

- для испытаний на стабильность лекарственного вещества и разработок аналитических методик на качество ЛФ;

- при проведении клинических испытаний и регистрации лекарственного препарата.

Область применения полученных данных: фармакология,

фармацевтическая технология, фармацевтическая химия, медицина и здравоохранение.

В ходе экспериментальных работ учитывались требования трудового законодательства, СанПинов, экологической и промышленной безопасности. Учету подлежали вредные и опасные факторы, которые могли бы нанести вред на здоровье людей, работающих в помещениях лаборатории. Установлено, этапы разработки проводились без нарушения нормативов. Проведен анализ возможных чрезвычайных ситуации на рабочем месте и меры их предотвращения.

Проведена оценка ресурсной и финансовой базы научной работы, представлены таблицы расчетов. Проведен расчет затрат материалов, труда и времени на проделанную экспериментальную работу. Бюджет затрат НИР для АО «Органика» составляет 1678341 руб., в том числе расчет материальных затрат на сырье (88050 руб.) и расходные материалы (231495,35 руб.) и заработной платы исполнителей темы (1358793 руб.).

Таким образом, задачи, поставленные для НИР, выполнены в полном объеме, в соответствии с техническим заданием на ВКР и календарным планом.

Список используемых источников

1. Российская Федерация. Законы. Трудовой кодекс Российской Федерации от 30.12.2001 № 197-ФЗ : принят Государственной Думой 21 декабря 2001 г. : одобрен Советом Федерации от 26 декабря 2001 г. (ред. от 01.04.2019) // Собрание законодательства Российской Федерации. — 2002. — № 1. — Ст. 3.
2. Российская Федерация. Законы. Об обращении лекарственных средств : Федеральный закон № 61-ФЗ от 12 апреля 2010 г. : принят Государственной Думой 24 марта 2010 г. : одобрен Советом Федерации 31 марта 2010 г. (с изменениями от 01.01.2016 г.) // Собрание законодательства Российской Федерации. — 2010. — № 16. — Ст. 1815.
3. Приказ МЗ РФ от 23.08.2010 № 708н «Правила лабораторной практики» [Электронный источник]. — URL: <https://docs.cntd.ru/document/902232487> (дата обращения: 15.11.2021).
4. ГОСТ 12.1.004-91. Пожарная безопасность. Общие требования : межгосударственный стандарт : издание официальное : введен в действие 01.07.1992 г. — М. : Стандартинформ, 2006. — 68 с.
5. ГОСТ 12.1.030-81. Электробезопасность. Защитное заземление. Зануление : система стандартов безопасности труда : издание официальное : введен в действие 01.07.1982 г. — 10 с.
6. ГОСТ 12.2.037-78. Техника пожарная. Требования безопасности : система стандартов безопасности труда : введен в действие 01.01.1980 г. — 8 с.
7. ГОСТ 12.4.123-83. Средства коллективной защиты от инфракрасных излучений. Общие технические требования : система стандартов безопасности труда : издание официальное : утвержден и введен в действие 21 января 1983 г. / Государственный комитет СССР по стандартам. — М. : Издательство стандартов, 1983. — 8 с.
8. ГОСТ 12.4.154. Устройства экранирующие для защиты от электрических

- полей промышленной частоты. Общие технические требования, основные параметры и размеры : система стандартов безопасности труда : издание официальное : утвержден и введен в действие 4 марта 1985 г. / Государственный комитет СССР по стандартам. — М. : Издательство стандартов, 1985. — 12 с.
9. ГОСТ 12.4.154-85 Устройства экранирующие для защиты от электрических полей промышленной частоты. Общие технические требования, основные параметры и размеры : межгосударственный стандарт : система стандартов безопасности труда : утвержден и введен в действие 01.07.1986 г.
- 10.ГОСТ 30775-2001 Ресурсосбережение. Обращение с отходами. Классификация, идентификация и кодирование отходов. Основные положения : издание официальное : введен в действие с 1 июля 2002 г. / Межгосударственный совет по стандартизации, метрологии и сертификации. — Минск. — 42 с.
- 11.ГОСТ 4403-91. Ткани для сит из шёлковых и синтетических нитей. Общие технические условия : межгосударственный стандарт : издание официальное : введен в действие 01.01.93 г. — М. : ИПК Издательство стандартов, 2002. — 19 с.
- 12.ГОСТ 7.32-2001. Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Отчёт о научно-исследовательской работе. Структура и правила оформления : межгосударственный стандарт : издание официальное : введен в действие 01.07.2202 г. / Межгосударственный совет по стандартизации, метрологии и сертификации. — Минск. — 22 с.
- 13.ГОСТ Р 12.1.019-2009. Электробезопасность. Общие требования и номенклатура видов защиты : система стандартов безопасности труда : издание официальное : утвержден и введен в действие 10 декабря 2009 г. — М. : Стандартинформ, 2010. — 32 с.
- 14.ГОСТ Р 52249-2009. Правила производства и контроля качества лекарственных средств : национальный стандарт Российской Федерации :

- издание официальное : утвержден и введен в действие 20 мая 2009 г. — М. : Стандартинформ, 2010. — 138 с.
- 15.ГОСТ Р 54763-2011. Средства лекарственные для ветеринарии. Технологические регламенты производства. Содержание, порядок разработки, согласования и утверждения : национальный стандарт Российской Федерации : издание официальное : утверждён и введен в действие 13 декабря 2011 г. — М. : Стандартинформ, 2012. — 85 с.
- 16.ГН 2.2.5.1313-03. Предельно допустимые концентрации (ПДК) вредных веществ в воздухе рабочей зоны : гигиенические нормативы : введены в действие 15 июня 2003 г. / Минздрав России. — Изд. офиц. — М., 2003. — 270 с.
- 17.ОСТ 54 30013-83. Система стандартов безопасности труда. Электромагнитные излучения СВЧ. Предельно допустимые уровни облучения. Требования безопасности : введен в действие с 01.01.1984 г. — 17 с.
- 18.ОСТ 64-072-89. Средства лекарственные. Таблетки. Типы и размеры : введён в действие и опубликован 01.07.1989. — 11 с.
- 19.ОСТ 64-7-171-76. Пресс-инструмент для прессования медицинских таблеток. Формующая часть. Типы, размеры и технические требования : вступил в действие 01.01.78 г. — 12 с.
- 20.ОСТ 91500.05.001-00. Стандарты качества лекарственных средств. Основные положения : отраслевой стандарт : издание официальное : введен в действие 1 марта 2000 г.
- 21.СанПиН 2.1.6.1032-01. Гигиенические требования к обеспечению качества атмосферного воздуха населённых мест : санитарно-эпидемиологические правила и нормативы : введены в действие 1 октября 2001 г. / Минздрав России. — Изд. офиц. — 10 с.
- 22.СанПиН 2.2.4/2.1.8.055-96. Электромагнитные излучения радиочастотного диапазона (ЭМИ РЧ) : санитарные правила и нормы / Госкомсанэпиднадзор России. — Изд. офиц. — М. : Информационно-

- издательский центр Госкомсанэпиднадзора России, 2002 — 28 с.
23. СанПиН 2.2.4.548-96. Гигиенические требования к микроклимату производственных помещений : санитарные правила и нормы : утверждены и введены в действие 1 октября 1996 г. / Минздрав России. — М., 1997. — 11 с.
24. СН 2.2.4/2.1.8.562-96. Шум на рабочих местах, в помещениях жилых, общественных зданий и на территории жилой застройки : федеральные санитарные правила, нормы и гигиенические нормативы : введены в действие 31 октября 1996 г. / Минздрав России. — Изд. офиц. — 19 с.
25. СНиП 21-01-97. Пожарная безопасность зданий и сооружений : строительные нормы и правила Российской Федерации : издание официальное : приняты и введены в действие с 1 января 1998 г. — М. — 21 с. — ISBN 5-88111-090-0.
26. СОП УК-04-01, Изм. №1. Разработка технологии получения новых лекарственных препаратов в ЦЗЛ.
27. Алексеев, В. К. Технология и исследование пеллет тамсулозина с модифицированным высвобождением, полученных методом прямой пеллетизации / В. К. Алексеев, К. В. Алексеев, С. А. Кедик // Перспективы развития науки и образования : сборник научных трудов по материалам международной научно-практической конференции (30 декабря 2017 г., г. Тамбов). — Тамбов : ООО «Консалтинговая компания Юком», 2017. — Часть 3. — С. 9–11. — ISBN 978-5-4480-0154-3.
28. Амфифильные полипептиды для создания систем доставки лекарств и диагностики / Е. Г. Коржикова-Влах, Н. Н. Зашихина, М. Л. Левит [и др.] // Третий Междисциплинарный Симпозиум по Медицинской, Органической и Биологической Химии и Фармацевтике : Сборник тезисов докладов (28-31 мая 2017 г., г. Севастополь) / МОБИ-ХимФарма 2017; под ред. К. В. Кудрявцева, Е. М. Паниной. — М. : «Перо», 2017. — С. 29.
29. Видаль-2016. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России. — М. : Видаль Рус, 2016. — 1240 с. — ISBN : 978-5-9906821-8-4.

30. Государственная Фармакопея Российской Федерации. XII издание / под ред. Н. В. Юргеля. — М. : «Научный центр экспертизы средств медицинского применения», 2008. — 704 с.
31. Государственная Фармакопея Российской Федерации. XIV издание : в 4 томах / под ред. С. В. Емшановой, О. Г. Потаниной, Е. В. Будановой, В. В. Чистякова. — М., 2018. — 4 т.
32. Грехнева, Е. В. Создание новых форм лекарственных препаратов пролонгированного действия / Е. В. Грехнева, Т. Н. Кудрявцева, С. А. Ефанов // XXI Менделеевский съезд по общей и прикладной химии : Тезисы докладов. В 6-ти томах (09-13 сентября 2019 г., г. Санкт-Петербург). — Санкт-Петербург : [б. и.], 2019. — С. 156.
33. Жанибекова, Н. Состояние и перспективы современной технологии микрокапсулирования в фармации / Н. Жанибекова // Вестник КазНМУ. — 2014. — № 5. — С. 66–68.
34. Использование в технологии получения лекарственных препаратов современных вспомогательных веществ — высокомолекулярных соединений / Ю. В. Шикова, А. Р. Кадыров, О. Е. Зайцева [и др.] // Журнал научных статей «Здоровье и образование в XXI веке». — 2018. — Т. 20. — № 1. — С. 222–226.
35. Коржавых, Э. Лекарственные формы с модифицированным высвобождением и действием / Э. Коржавых, А. Румянцев // Российские аптеки. — 2003. — № 4. — С. 15–18.
36. Коцур, Ю. М. Современные полимеры в технологии таблеток с пролонгированным высвобождением / Ю. М. Коцур, Е. В. Флисюк // Формула фармации. — 2020. — Т. 2. — № 1. — С. 36–43.
37. Кумисбек, Г. К. Современные виды модифицированных (пролонгированных) твердых лекарственных форм с содержанием активного вещества кетопрофена / Г. К. Кумисбек, V. David // Вестник Казахского национального медицинского университета. — 2018. — № 2. — С. 254–257.

38. Леонова, М. В. Новые лекарственные формы и системы доставки лекарственных средств : особенности пероральных лекарственных форм. Часть 1 / М. В. Леонова // Лечебное дело. — 2009. — № 2. — С. 21–31.
39. Леонова, М. В. Новые лекарственные формы и системы доставки лекарственных средств : особенности пероральных лекарственных форм. Часть 2 // Лечебное дело. — 2009. — № 3. — С. 18–26.
40. Макеева, И. М. Барьерные средства и средства с пролонгированным выделением медикаментозных препаратов в стоматологической практике / И. М. Макеева, Ю. Ю. Романова, А. В. Кислицына // Восточно-Европейский научный журнал. — 2017. — № 12-1 (28). — С. 37–42.
41. Полимеры в технологии создания лекарственных форм с модифицированным высвобождением / К. В. Алексеев, Е. В. Блынская, Н. В. Тихонова [и др.] // Российский химический журнал. — 2010. — Т. 54. — № 6. — С. 87–93.
42. Полковникова, Ю. А. Современные исследования в области микрокапсулирования (обзор) / Ю. А. Полковникова, Н. А. Ковалева // Разработка и регистрация лекарственных средств. — 2021. — Т. 10. — № 2. — С. 50–61.
43. Раним, А. Виды лекарственных форм с модифицированным высвобождением / А. Раним, С. Н. Суслина // Фармацевтическое дело и технология лекарств. — 2022. — № 1. — С. 49–54.
44. Романова, О. Л. Виды лекарственных форм с продленным действием // Земский врач. — 2010. — № 2. — С. 25–26.
45. Руднева, А. А. Особенности и характеристика инновационных лекарственных форм с модифицированным высвобождением / А. А. Руднева, М. А. Ситникова, Т. Г. Беседина // Вестник научных конференций. — 2020. — № 11-5 (63). — С. 126–128.
46. Савельева, Е. И. Современные технологии модифицированного высвобождения биологически активных веществ в фармацевтической разработке (обзор) // Разработка и регистрация лекарственных средств. —

2020. — Т. 9. — № 2. — С. 56–66.
47. Сакипова, З. Б. Трансдермальные лекарственные формы и их место в фармацевтическом секторе / З. Б. Сакипова, С. К. Жетерова, Р. М. Блатов // Вестник Казахского Национального медицинского университета. — 2013. — №2. — С. 172–177.
48. Традиционная, дополнительная медицина и фармакология: ценности, достижения и инновации / Н. В. Богачева, О. П. Дуянова, И. А. Занина [и др.]. — Нижний Новгород : Профессиональная наука, 2018. — 150 с. — ISBN: 978-5-6040739-9-5.
49. Южаков, С. Д. Лекарственные средства. Полный словарь-справочник / С. Д. Южаков. — М. : Эксмо, 2014. — 704 с. — ISBN: 978-5-699-68287-4.
50. Государственный реестр лекарственных средств : [сайт]. — URL: <https://grls.rosminzdrav.ru/> (дата обращения: 13.01.2022).
51. Принцип масштабирования технологических процессов: лабораторные, пилотные и промышленные установки // Студенческая библиотека : [сайт]. — URL: <https://students-library.com/library/read/29950-princip-masstabirovania-tehnologiceskih-processov-laboratornye-pilotnye-i-promyslennye-ustanovk> (дата обращения: дд.мм.гггг).
52. Чурсина, Е. А. Пролонгированные твердые лекарственные формы / Е. А. Чурсина // Медицинский бизнес : Издательский дом : [сайт]. — URL: <http://www.medbusiness.ru/342.php> (дата обращения: 03.02.2022).
53. Guideline on quality of oral modified release products. European Medicines Agency. Science Medicine Health : [Electronic resource]. — 2014. — URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-quality-oral-modified-release-products_en.pdf. (date of treatment: 21.03.2021).

Приложение А

Section (I) Literature review

1.3 Characteristics of the drugs with prolonged effect

1.4 The main directions for the development of solid dosage forms of prolonged effect

Group	Full name	Signature	Date
9DM01	Pechugina Juliya Vladimirovna		

Head of GQW

Position	Full name	Academic degree, title	Signature	Date
Ph.D, Associate Professor of ISHKHBMT	Di Martino Antonio	Ph.D, Associate Professor		

Consultant-linguist of the department of foreign languages of SHBIP

Position	Full name	Academic degree, title	Signature	Date
Associate Professor of SHBIP	Zyablova Natalyay Nikolaevna	Candidate of Philology		

Literature review

The dosage form largely determines the characteristics of the effect of the drug on the human body: its speed, severity, duration, and the possible nature of the side effects. Currently, the pharmaceutical industry is actively developing the range of the dosage forms that can satisfy the medical needs different by nature, taking into account the individual characteristics of the patient.

When developing a dosage form of prolonged action, the choice of its composition takes into account the physical and chemical properties of the active substance, the possibility of maintaining stability and the characteristics of the drug absorption in the gastrointestinal tract. Sustained continuous release of the drug can be achieved with the use of special auxiliary substances or with the help of special technologies.

1.1 Characteristics of the drugs with prolonged effect

Prolonged dosage forms include the ones with modified release. In such forms, by slowing down the release of the drug substance, the effect of the drug increases. Such intentional modification is achieved by the drug formulation or is determined by the characteristics of its production.

Such modifications may have a number of the purposes:

- to maintain the therapeutic activity for a long time;
- to reduce the possible toxic effects;
- to protect the active substance from degradation under low pH conditions;
- to locate the effect of the medicinal substance in a certain segment of the gastrointestinal tract;
- to have the directed release of the active substance at certain points of time;
- to overcome the resistance to antibacterial drugs [53].

The directions in the development of drugs with prolonged effect are carried out in the following areas:

- by changing the pharmacokinetics of the drug - physical (changes in the absorption, solubility, distribution and excretion of active substances by introducing excipients) and chemical (for example, formation of salts and complexes with a carrier substance) methods that cause a change in the absorption rate or the rate of excretion of the drug substance from the organism;
- by technological methods: creation of films, reservoirs, patches, liposomes, microgranulation and microencapsulation, creation of transdermal therapeutic systems.

Classification of the dosage forms with modified release according to its nature is shown in Figure 1.

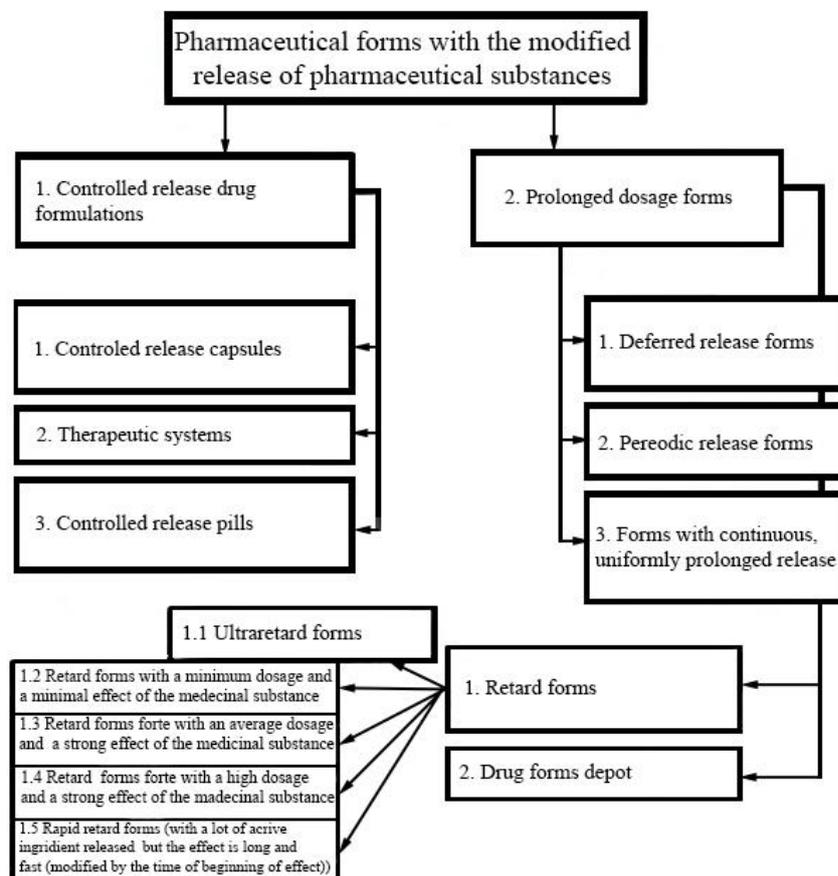


Figure - 1 Modified release dosage forms

- Tablets of seven are tablets.
- Forte tablets are tablets

- Forms of rapid retard

Both dosage forms with a modified image, and dosage forms with extended release can be divided into the following forms:

- forms with continuous release;
- forms with periodic release;
- forms with deferred release.

Prolonged dosage forms are classified as second generation ones. They slowly release the active substance, which determines their longer therapeutic effect. Such dosage forms are characterized by a change in the mechanism and nature of the release of active substances and have oral, parenteral, transdermal and other ways of introducing into the organism [38].

Depending on the technology used in the creation of prolonged dosage forms with modified release, there are:

1. Monolithic (matrix) systems – which contain a matrix (hydrophilic or hydrophobic one, connected with the drug substance physically or chemically. If the diffusion of the drug substance is controlled only by diffusion through the matrix, a constant release rate of the drug substance cannot be ensured ("zero order" kinetics); to ensure the latter, matrix biodegradation should be additionally ensured, which is possible in mixed systems that combine the properties of matrix and reservoir systems.
2. Reservoir (membrane) systems – which include a membrane (shell), which is a reservoir for a medicinal substance (the core of the system). In this case, the drug substance is released by diffusion through the pores of the shell, formed after a change in its permeability due to swelling, dissolution or biodegradation. Kinetics of the "zero order" is achieved when the thickness of the shell (membrane) is unchanged during the release of the drug substance.
3. Pumping (osmotic) systems -which use a reservoir with osmotic contamination in a semi-permeable membrane (shell). The water from outside enters the reservoir, as a result of which the osmotic substance expands and presses the reservoir shutter, being released from the latter at a constant speed defined by

the diameter of the holes in the reservoir. The diameter of holes, and hence the rate of release of the drug from the reservoir, is not changed during the entire time of the drug release. The effect of the system is determined by the properties of the osmotic substance, the surface area of the reservoir, the thickness and permeability of the outer membrane, the magnitude of the osmotic pressure in the system, and the concentration of the drug in the system. By controlled variation of these factors, it is possible to achieve the "zero order" kinetics for almost any drug substance.

Also, prolonged dosage forms are classified according to the degree of release control:

1. Dosage forms with controlled release. These forms have a predictable rate and accuracy of the rate, duration and place of release of the drug substance, independent of various physiological and pathological factors, they should be determined only by the parameters of the system itself. Such dosage forms include oral gastrointestinal therapeutic systems, transdermal therapeutic systems (discs, patches), implantable therapeutic systems (microchips), systems for continuous subcutaneous insulin therapy (pumps).
2. Dosage forms with prolonged (delayed) release. These forms should provide the required concentration of the drug substance for a long period of time. At the same time, excipients should be harmless to the body and completely eliminated from it, with manufacturing technologies to be accessible. Such dosage forms include prolonged ones for implantation and parenteral administration (liposomes, depot), as well as the bulk of retard oral dosage forms.
3. Dosage forms with a pulsating (intermittent) release. These forms should release the drug substance at a certain time or after a certain period of time, in the required amount and place. This release is achieved due to the use of matrices in the form of hydrogels, osmotic systems, multilayer or complex shells, pellets (microparticles), chronomodulating implantable pumps based on magnetic and other devices (microchips) (Figure 2).

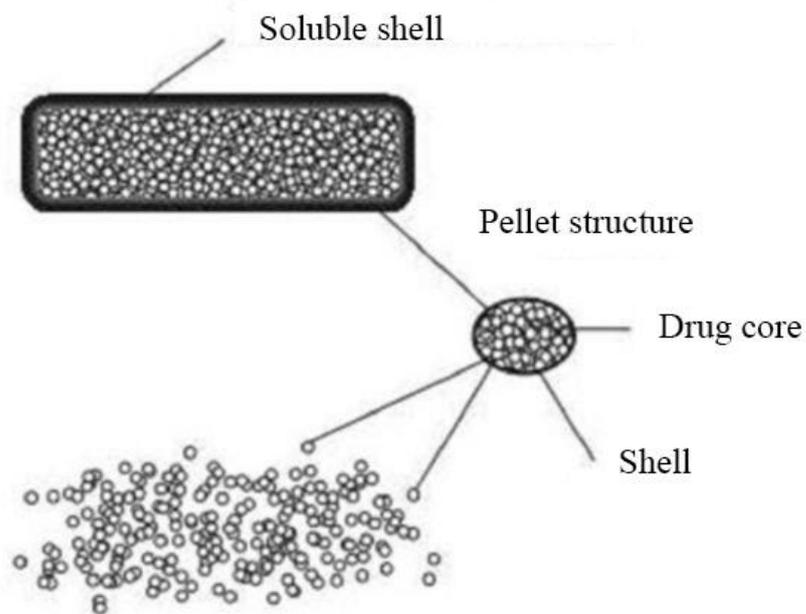


Figure - 2 The structure of a microcapsule (capsule) with a system of multiple pellets

These dosage forms are used when it is necessary to ensure the release of a medicinal substance in accordance with the biological rhythms of the body and the functioning of its systems, taking into account the possible periodicity of the course of the pathological process. There exist:

- time-dependent systems, the release time of the drug substance from which is regulated by latent periods lasting from 1 to 10 hours;
- stimulus-dependent systems, the release time of the drug substance from which is regulated by the effect of various physical or chemical factors (temperature, pH, glucose, etc.) on the system;
- externally-regulated systems, the time of drug release from which is regulated by the effect of ultrasonic, magnetic or electrical stimuli [38, 47].

The dosage form based on a two-layer hydrogel matrix is shown in Figure 3.

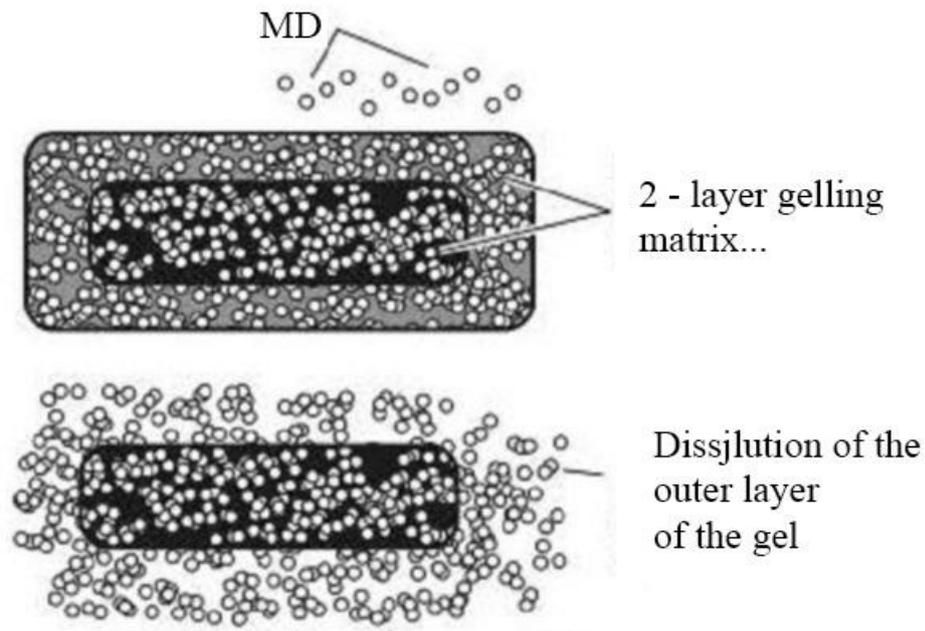


Figure 3 - The dosage form based on a two-layer hydrogel matrix

Swelling, the matrices retain their geometric shape during the declared time of the drug effect, until they are excreted from the body unchanged [28].

According to method of administering the medication, prolonged dosage forms can be:

- parenteral depot forms;
- enteral retard forms;
- gastrointestinal therapeutic systems.

According to the peculiarities of kinetics, prolonged dosage forms are divided into the following ones:

- with periodic release;
- with continuous release;
- with delayed release [44].

Prolonged dosage forms are used for drugs:

- with a short half-life (less than 4 hours) and the need to take them to ensure the therapeutic concentration in the body 3-4 times a day;

- with a very long half-life (more than 12 hours), in order to limit concentration peaks and avoid unwanted side reactions by changing the rate of release and absorption of the drug;
- for drugs with a narrow therapeutic corridor, to eliminate subtherapeutic and subtoxic concentrations [32, 48];
- in dentistry - to ensure a long-term effect of the medicinal substance in the oral cavity [40].

There are also prolonged dosage forms according to the beginning of the therapeutic effect, its severity and duration.

In this case, prolonged dosage forms should have the following requirements:

- the possibility of reducing the dose;
- the possibility of reducing the frequency of taking the drug;
- the possibility of reducing the severity of the main side effects;
- the possibility of limiting the irritating effect of the drug on the digestive tract [52].

Thus, currently, the main directions for the use of prolonged dosage forms and their possibilities have been determined.

1.2 The main directions for the development of solid dosage forms of prolonged effect

Currently, there are many studies on the development of drugs with prolonged effect. When developing such a dosage form, the choice of its composition takes into account the physical and chemical properties of the active substance, the possibility of maintaining stability and the characteristics of the drug absorption in the gastrointestinal tract. Sustained continuous release of the drug can be achieved due to the use of special excipients or with the help of special technologies. The choice of the ingredients for a particular drug is carried out during the development process in small-scale production, then, after testing and making the necessary adjustments in the drug technology, the production process is gradually scaled up. Such adjustments may include changes in composition, changes in the manufacturing process, and changes in equipment or at the production site [36, 53].

When developing drugs with prolonged effect, the following features are taken into account:

- the method of achieving the prolonged release (the type of matrix, the type of membrane, etc.);
- the mechanism of the active substance release and its kinetics (diffusion, osmosis, etc., including a combination of pharmacokinetic effects);
- the systemic format: for example, a non-disintegrating unit, a disintegrating tablet or a capsule containing several units in the form of granules, etc.

Analyzing the technological process of a drug with prolonged effect, it must be demonstrated that the product retains its pharmacokinetic release characteristics regardless the physiological conditions (meals, gastrointestinal transit time, influence of gastrointestinal enzymes, alcohol, etc.) [53].

Currently, there are several directions for the development of dosage forms of prolonged effect. So, one of the possible ways to increase the duration of the effect, in particular antibiotics, is to use the microencapsulation method: the active substances are enclosed in a shell of a water-insoluble polymer (for example, water-insoluble cellulose ethers, methacrylic acid derivatives), and then in a secondary shell of a water-soluble polymer (for example, from guar gum, sodium alginate, polyvinylpyrrolidone, polyvinyl alcohol). Due to the double encapsulation, the release of the drug from the dosage form in the body is prolonged [32].

In the development of prolonged dosage forms, nanotechnologies are actively used, based on the use of carrier systems in the form of modified liposomes, micro- and nanoparticles, mycelium, microemulsions, cyclodextrins.

The use of liposomes in prolonged dosage forms is necessary due to the ability of liposomes to protect the drug from its premature release and destruction in the stomach and to release the drug in the upper intestine.

The use of polymeric nanoparticles (nanocapsules, nanoemulsions, nanospheres, etc.) in prolonged dosage forms from 15 to 150 nm with desired properties (release pattern, physicochemical and biological properties) is due to the

high stability of the latter in the gastrointestinal tract and the possibility of protection from its aggressive environment for hormones and protein (heparin, insulin, etc.).

The use of polymer mycelium with a given particle size (10-30 nm), charge and surface properties prevents the destruction of medicinal substances that are not sufficiently soluble in the gastrointestinal tract, and it contributes to an increase in their stability.

Microemulsions used in the prolonged dosage forms are two-component systems from the aqueous phase of oil drops, as a result of which they are characterized by amphiphilic properties and contribute to an increase of solubility and absorption of both hydrophilic, poorly penetrating through the cell membrane medicinal substances, and highly lipophilic substances, poorly soluble in a liquid medium of gastrointestinal tract (cytostatics, antiviral chemotherapy drugs, etc.) [12].

The term "microencapsulation" includes the terms "microcapsules", "microparticles", "microspheres" and "microemulsions". As a rule, the term "microsphere" is used to refer to a homogeneous structure composed of a single continuous phase, while the term "microcapsule" is used to refer to a reservoir-like structure with a well-defined core and shell. There are many microcapsules that can vary in size, composition and functions. The characteristics of microcapsules ultimately depend on the general purpose of the encapsulated product, as they can be used to capture all kinds of substances: solids, liquids, drugs, proteins, bacterial cells, stem cells, and so on.

There are various chemical encapsulation methods, which include the coacervation method, the polymer-polymer incompatibility method, and the physical method, which includes the air suspension method, cup coating, spray drying, and spin extrusion. The main important material used in microencapsulation is the core material (which is the specified coating one) and the coating material (capable of forming a film). Microencapsulation is recognized as one of the best targeted drug delivery systems to achieve prolonged drug effect.

Currently, research is being carried out in the field of microencapsulation, thanks to which the active substance (vitamins, antibiotics, nootropics, enzymes, anticonvulsants, probiotics) is protected from various environmental factors, which helps to ensure the maximum bioavailability of the drug. There is such a technology for obtaining microcapsules as phase separation (coacervation), that is the process of formation the macromolecular compounds enriched with a dissolved substance in a solution.

Sodium alginate, a biodegradable and water-soluble polymer often used as an antacid, is being studied as a microencapsulation polymer. Thus, ion-containing calcium alginate microgels are obtained by introducing sodium alginate into calcium salts (Figure 4).

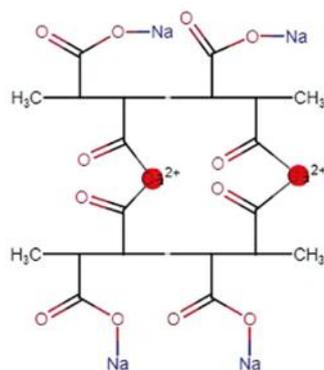


Figure 4 - Ion-containing calcium alginate microgels

As a method of microencapsulation, ultrasonic dispersion proved to be promising, due to which the speed and yield of microcapsules were increased, and the physicochemical characteristics of the microencapsulated substance were improved. At the same time, this method is not applicable to thermolabile substances, since it involves heating of the mixture. Depending on the physicochemical properties, microencapsulation technologies such as polymer reprecipitation on the surface of a substance by replacing the solvent, the use of jet dispersion, and the use of enzymes are also being studied.

In addition to sodium alginate, for microencapsulation as shells the polymers are also analyzed:

- water-soluble polymers for microencapsulation of water-insoluble compounds (polyvinylpyrrolidone, polyvinyl alcohol);
- water-insoluble semi-synthetic polymers, that is cellulose ethers [42].

Microencapsulation has opened new ways to improve the effectiveness of drug therapy. An example of the use of microcapsules to reduce toxicity is the microencapsulation of novocainamide, acetylsalicylic acid and other drugs. Italian scientists carried out microencapsulation of cetoprofen, a poorly soluble analgesic that is well absorbed from the gastrointestinal tract, but it causes irritation, and this made it possible to reduce the negative effect of the drug on the body.

In addition to the direct prolongation of the action of the drug, microencapsulation allows to achieve the following results:

- to protect the medicinal substance from the destructive effect of the external environment;
- to "hide" the unpleasant taste and smell of the medicinal substance;
- to isolate incompatible with each other substances in the ready dosage form;
- to achieve a local effect of the medicinal substance in a certain section of the gastrointestinal tract;
- to minimize the local irritant effect of certain medicinal substances on the mucous membrane of the gastrointestinal tract;
- to create drugs with specified pharmacokinetic properties;
- to simplify the technology of processing viscous and liquid substances, turning them into well-flowing powders that are convenient for dosing and packaging [33].

Microencapsulation technology has been shown to be useful for immobilizing drugs, living mammalian and bacterial and other cells, as well as other biopharmaceutical molecules, as it can provide the material structuring, encapsulated product protection, and controlled release of encapsulated contents, all of which can provide effective and safe therapeutic effect.

Thus, at this stage, there are significant achievements in the development of prolonged dosage forms, and further research is underway to ensure the mentioned above, directed, fully predictable effect of medicinal substances in the body.

Приложение В
(Справочное)

Таблица В.1 - Характеристика сырья

Наименование	Показатели, обязательные для проверки	Примечание
Флувоксамина малеат	<p><u>Описание</u> белый или почти белый кристаллический порошок, плохо растворим в воде, хорошо растворим в этаноле (96 %) и метаноле.</p> <p><u>Объёмная плотность</u> (до уплотнения/после уплотнения): 0,294/0,500 г /см³.</p> <p><u>Сыпучесть</u> отсутствует.</p> <p><u>Прессуемость</u> 70 Н.</p> <p><u>Подлинность</u>. ИК-спектрометрия инфракрасной области»). Инфракрасный спектр субстанции, снятый в диске с калия бромидом, в области от 4000 до 400 см⁻¹ по положению полос поглощения должен соответствовать спектру стандартного образца флувоксамина малеата.</p> <p><u>Родственные примеси</u>. Определение проводят методом ВЭЖХ (ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография»).</p> <p><u>Потеря в массе при высушивании</u>. Не более 0,5 % (ОФС «Потеря в массе при высушивании», способ 3). Около 1 г (точная навеска) субстанции высушивают 2 ч при температуре 80 °С.</p> <p><u>Сульфатная зола</u>. Не более 0,1 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 1 г (точная навеска) субстанции и платиновый тигель.</p> <p><u>Тяжёлые металлы</u>. Не более 0,002 % (ОФС «Тяжёлые металлы», метод 2).</p> <p><u>Микробиологическая чистота</u>. В_Соответствии с «Микробиологическая чистота».</p> <p><u>Количественное определение</u>. Определение проводят методом титриметрии.</p>	Активный компонент
Вода очищенная	Бесцветная прозрачная жидкость без запаха и вкуса.	Компонент увлажнителя
Микрокристаллическая целлюлоза	<p><u>Внешний вид</u> Белый или почти белый мелкий волокнистый порошок</p> <p><u>Растворимость</u> Практически не растворим в воде, ацетоне, безводном этаноле, толуоле, разбавленных кислотах и 50 г/л растворе NaOH</p> <p><u>pH</u> 5,0 — 7,5</p> <p><u>Потери при высушивании</u> ≤ 7,0 %</p> <p><u>Сульфатная зола</u> ≤ 0,1 %</p> <p><u>Насыпная плотность</u> 0,26 — 0,34 г / мл</p> <p><u>Тяжелые металлы</u> ≤ 10 ppm</p> <p><u>Анализ</u> 97 — 102 % Органические примеси Растворитель не используется</p> <p><u>Размер частиц</u> 60 mesh Удержание ≤ 1,0 % 200 mesh Удержание ≤ 30 %</p> <p><u>Микробиологическая чистота</u></p>	Наполнитель

Продолжение таблицы В.1

	<p>Аэробные бактерии ≤ 1 000 КОЕ / г Дрожжи и плесень ≤ 100 КОЕ / г E. coli.</p>	
	<p>Кишечная палочка Отсутствует Pseudomonas aeruginosa Синегнойная палочка Отсутствует Staphylococcus aureus Золотистый стафилококк Отсутствует Salmonella Сальмонелла Отсутствует <u>Мышьяк</u> ≤ 2 ppm <u>Плотность после утряски</u> 0,40 — 0,60 г / мл <u>Крахмал и декстрин</u> Отрицательный</p>	
<p>Гидроксипропил- метилцеллюлоза Тип К15М CR</p>	<p><u>Внешний вид</u> белый гранулированный порошок <u>Запах</u> отсутствует <u>Растворимость</u> растворим в воде <u>Вязкость</u> (2% раствор, сухой): 7 500 - 14 000 мПа · с <u>pH</u> 5,0-8,0</p>	<p>Пролонгатор</p>
<p>Повидон К-25</p>	<p><u>Описание.</u> Белый или желтовато-белый аморфный порошок. *Гигроскопичен. <u>Растворимость.</u> Легко растворим в воде, спирте 96 % и метаноле, очень мало растворим в ацетоне. <u>Прозрачность раствора.</u> Раствор 1,0 г субстанции в 20 мл воды должен быть прозрачным (ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей») <u>Цветность раствора.</u> Раствор, «Прозрачность раствора» должен выдерживать сравнение с эталоном 6 любого подходящего цвета (ОФС «Степень окраски жидкостей») pH. От 3,0 до 5,0 при значении константы Фикентчера не более 30 От 4,0 до 7,0 при значении константы Фикентчера более 30 (раствор, полученный в испытании «Прозрачность раствора», ОФС «Ионометрия», метод 3). <u>Вода.</u> Не более 5,0 % (ОФС «Определение воды», метод 1). Для определения используют около 0,5 г (точная навеска) субстанции. <u>Сульфатная зола.</u> Не более 0,1 % (ОФС «Сульфатная зола»). Для определения используют около 1 г (точная навеска) субстанции. <u>Тяжёлые металлы.</u> Не более 0,001 % (ОФС «Тяжёлые металлы», метод 2). Определение проводят в</p>	<p>Увлажнитель</p>

	соответствии с ОФС «Тяжёлые металлы», метод 2, в зольном остатке, полученном после сжигания 1 г	
--	-------------------------------------------------------------------------------------------------	--

Продолжение таблицы В.1

	<p>субстанции, с использованием эталонного раствора 1.</p> <p><u>Микробиологическая чистота.</u> В Соответствии с ОФС «Микробиологическая чистота».</p> <p><u>Количественное определение.</u> (ОФС «Определение азота в органических соединениях методом Кьельдаля. Метод 1»). Для определения используют около 0,1 г (точная навеска) субстанции.</p>	
Лактозы моногидрат (Сахар молочный)	<p><u>Описание.</u> Белый или почти белый кристаллический порошок, без постороннего запаха.</p> <p><u>Подлинность.</u> ИК спектр.</p> <p><u>Размер кристаллов.</u> Не более 300 мкм.</p> <p><u>Потери в массе при высушивании.</u> Не более 0,7 %.</p> <p><u>Сульфатная зола.</u> Не более 0,1 %.</p> <p><u>Кислотность.</u> Не более 0,4 мл 0,1 М раствора NaOH на изменение окраски фенолфталеина.</p> <p><u>Оптическая плотность.</u></p> <p>Абсорбция 10 % раствора при 400 нм – не более 0,04; Абсорбция 1 % раствора в диапазоне от 210 до 220 нм – не более 0,25; в диапазоне от 270 до 300 нм – не более 0,07.</p> <p><u>Удельное вращение</u> от +54,4° до +55,9° (в пересчете на безводное вещество).</p> <p><u>Вода</u> (4,5 – 5,5) %.</p> <p><u>Цветность.</u> Не интенсивнее этанола ВУ₇.</p> <p><u>Тяжелые металлы.</u> Не более 0,001 %.</p> <p><u>Микробиологическая чистота.</u></p> <p>Категория 4.2.</p> <p>Общее число аэробных бактерий – не более 10³ в 1 г;</p> <p>Общее число грибов — не более 10² в 1 г;</p> <p>E. coli – отсутствие в 1 г;</p> <p>Salmonella – отсутствие в 10 г;</p> <p>Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus – отсутствие в 1 г;</p> <p>Других энтеробактерий — не более 10² в 1 г.</p>	Наполнитель в замес
Магния стеарат	<p><u>Описание.</u> Наимельчайший белый порошок, жирный на ощупь.</p> <p><u>Растворимость:</u> Практически нерастворим в воде и спирте 96 %.</p> <p><u>Подлинность:</u> 1. Качественная реакция на Mg</p> <p>2. Кислотное число жирных кислот 195-210</p> <p><u>Кислотность или щелочность.</u> Не более 0,5 мл 0,01 М раствора HCl или 0,01 М раствора NaOH на изменение окраски индикатора.</p> <p><u>Хлориды.</u> Не более 0,1 %.</p>	Скользящее вещество в опудривании

Сульфаты. Не более 1,0 %

Продолжение таблицы В.1

	<p><u>Потери при высушивании.</u> Не более 6,0 %.</p> <p><u>Тяжелые металлы.</u> Не более 0,001 %.</p> <p><u>Количественное содержание магния (Mg).</u> 4,0 % □ 5,0 % в пересчете на сухое вещество</p> <p><u>Микробиологическая чистота.</u> Категория 4.2.</p> <p>Общее число аэробных бактерий – не более 10^3 в 1 г; Общее число грибов — не более 10^2 в 1 г; E. coli – отсутствие в 1 г; Salmonella – отсутствие в 10 г; Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus – отсутствие в 1 г; <u>Других энтеробактерий</u> — не более 10^2 в 1 г.</p>	
Тальк (магния гидросиликат)	<p><u>Описание.</u> Белый или почти белый однородной порошок без запаха, жирный и скользкий на ощупь. При рассмотрении под микроскопом препарат должен состоять из пластинок неправильной формы, большая часть которых должна иметь размер не более 50 мкм. 0,1 % раствор метиленового голубого в спирте 95 % не должен существенно окрашивать эти пластинки.</p> <p><u>Растворимость.</u> Практически нерастворим в воде, в разбавленных кислотах и щелочах.</p> <p><u>Подлинность.</u> Реакция на силикаты, реакция на ионы Mg^{++}.</p> <p><u>Вещества, растворимые в воде.</u> Не более 0,1 %.</p> <p>pH 6,5-8,6</p> <p><u>Железо, растворимое в воде.</u> Отсутствие.</p> <p><u>Хлориды.</u> Не более 0,01 %.</p> <p><u>Вещества, растворимые в кислоте хлористоводородной.</u> Не более 1,0 %</p> <p><u>Карбонаты.</u> Отсутствие.</p> <p><u>Кальций, растворимый в кислоте хлористоводородной.</u> Не более 0,6 %.</p> <p><u>Железо, растворимое в кислоте хлористоводородной.</u> Не более 0,02 %</p> <p><u>Магний, растворимый в кислоте хлористоводородной.</u> Не более 0,4 %.</p> <p><u>Мышьяк*</u> Не более 0,0005 %</p> <p><u>Тяжелые металлы*.</u> Не более 0,001 %.</p> <p><u>Сернистые соединения*.</u> Отсутствие.</p> <p><u>Потери в массе при высушивании*.</u> Не более 1,0 %.</p> <p><u>Органические вещества*.</u> Отсутствие.</p> <p><u>Потери в массе при прокаливании*.</u> Не более 5,0 %.</p> <p><u>Асбестообразующие минералы*.</u> ИК-спектроскопия.</p> <p><u>Микробиологическая чистота.</u> Категория 4.2.</p>	Скользкое вещество в опудривании

	Общее число аэробных бактерий – не более 10^3 в 1 г;	
--	--------------------------------------------------------	--

Продолжение таблицы В.1

	Общее число грибов — не более 10^2 в 1 г; E. coli – отсутствие в 1 г; Salmonella – отсутствие в 10 г; Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus – отсутствие в 1 г; Других энтеробактерий — не более 10^2 в 1 г.	
--	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

Приложение Г
(Справочное)

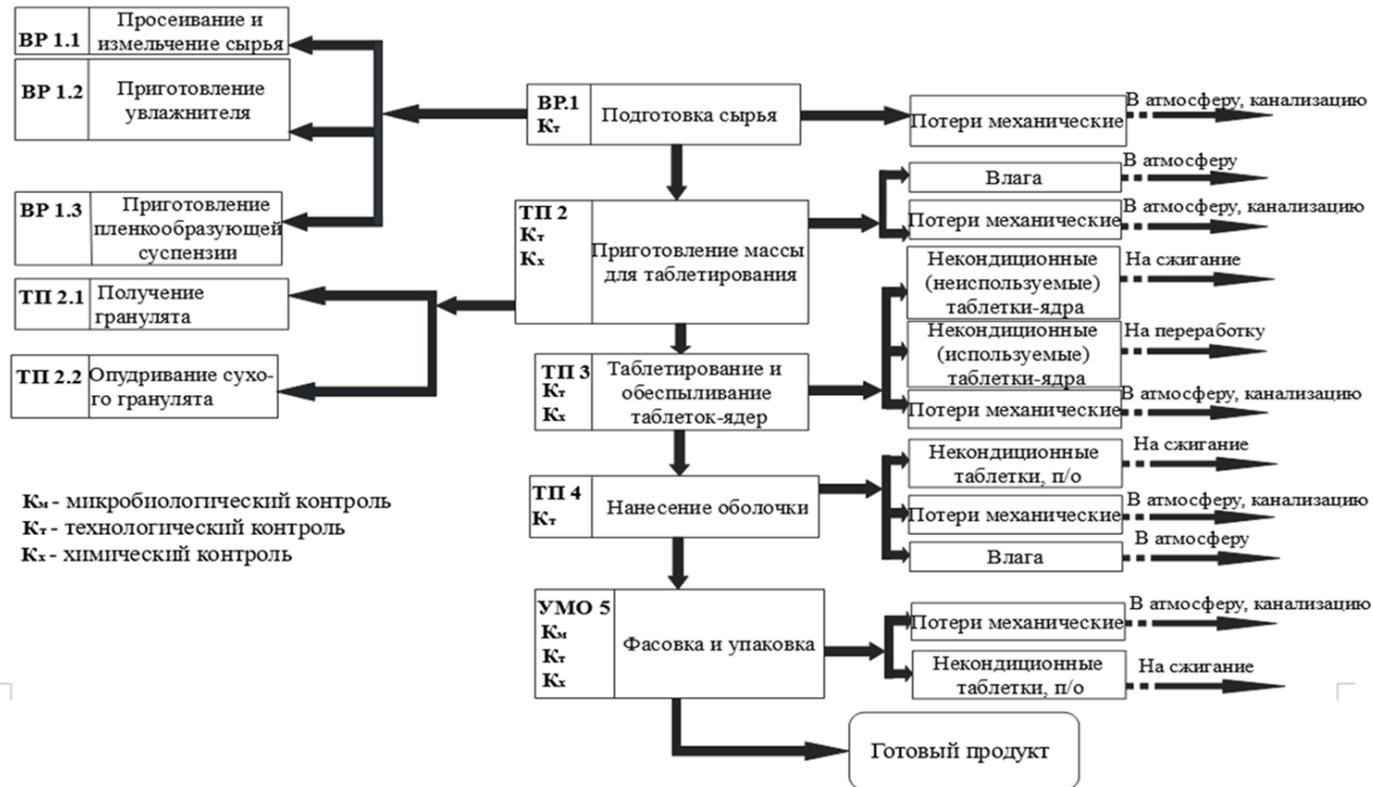


Рисунок Г.1 – Технологическая схема производства таблеток Флувоксамин покрытых пленочной оболочкой

ГОСТ Р 54763-2011. Средства лекарственные для ветеринарии. Технологические регламенты производства. Содержание, порядок разработки, согласования и утверждения.