

**Краткий конспект лекций по дисциплине «Технология создания лекарственных форм»  
(бакалавриат, 3 курс, р/о, 6 семестр)**

**Лекция 1 Лекарственные формы (ЛФ) биологически активных веществ (БАВ) растений.  
Краткие исторические сведения о внедрении растений в медицину и развитии  
производства комплекса БАВ из лекарственного растительного сырья (ЛРС)**

*Цель:* дать магистрантам знания об организации научных исследований по созданию различных лекарственных форм, существующих лекарственных формах и присутствующих на фармацевтическом рынке Казахстана, а также сведения об истории и развитии создания растительных лекарственных препаратов с древности до наших дней.

*Основные вопросы и краткое содержание:*

Классификация лекарственных форм.

Первая классификация лекарственных форм основана на путях введения ЛС в организм: 1) пероральные – растворы, суспензии, сиропы, эмульсии, эликсиры, настои, настойки, отвары, порошки, таблетки, драже, пилюли, желе, гранулы, капсулы, микрокапсулы; 2) инъекционные – растворы, суспензии, эмульсии, порошки и таблетки для растворения, таблетки и капсулы для имплантации; 3) ингаляционные – газы, пары, аэрозоли; 4) сублингвальные – порошки, таблетки, драже, растворы, таблетки для жевания; 5) перкутанные – мази, растворы, кремы, пластыри, линименты, пасты, гели, аэрозоли обычные пенные и пленкообразующие; 6) ректальные – суппозитории, мази, капсулы, аэрозоли, пены, растворы, суспензии, эмульсии и микроклизмы; 7) вагинальные – суппозитории, шарики, таблетки, растворы, суспензии, эмульсии и микроклизмы; глазные – растворы, мази, пленки, гели.

Вторая классификация – ЛФ общего действия (пероральные, сублингвальные, инъекционные и некоторые виды аэрозолей, перкутанных и ректальных форм) и местного действия (накожные, некоторые виды ректальных форм и аэрозолей).

Третья классификация – объединяет пути введения и принадлежность к классам лекарственных форм. Создание препаратов растительного происхождения необходимо как для лечения болезней, так и для их использования в качестве профилактических средств.

Приготовление лекарств при первобытнообщинном строе заключалось в измельчении, и просеивании встречаемых в природе растений; при рабовладельческом строе – появились лекарственные формы и был накоплен опыт по использованию лекарств при различных заболеваниях (Греция, Египет, Китай, Индия).

Гиппократ 460-377 до н.э. (Древняя Греция, в его книге насчитывается 230 названий лекарственных растений).

Диоскорид (I в.н.э. – основоположник фармакогнозии – науки о лекарственных растениях и лекарственном сырье), труд, изданный на латинском языке, включает 600 названий растений.

Клавдий Гален (131-201 гг. н.э.), врач и фармацевт Древнего Рима, положил начало производству экстрактивных препаратов из различных природных объектов, по его имени спустя 13 веков в фармации препараты получили название галеновых, этот термин применяется и по настоящее время.

Труды таджикского философа, врача и фармацевта Авиценны (Абу Али Ибн Сина, около 980-1037 гг.) «Канон врачебной науки» в 5 книгах служили руководством для врачей и фармацевтов на протяжении нескольких столетий, он применял для лечения более 900 растений.

В эпоху феодализма алхимиками были открыты новые вещества, усовершенствованы процессы перегонки, фильтрации и кристаллизации.

Теофраст Парацельс Гогенмеймом (1493-1541 гг.) были внесены существенные изменения в номенклатуру лекарственных средств, учение о дозировках лекарств, оборудование для их приготовления.

О достижениях нашего времени в развитии промышленного производства лекарств, выделяемых из растительного сырья, будет изложено далее в последующем лекционном материале.

По Брэггу каждому человеку необходимы закрепить три привычки: к постоянному здоровью, постоянному труду и постоянному учению. Сформировать эти три привычки помогает Система Ниши, которая основана на том, что только сами люди могут сделать себя здоровыми и счастливыми и тем, кто вступил на путь здоровья, необходимо проявлять *упорство, волю и безжалостность к собственной инертности*, так как именно последняя стоит у истоков всех болезней. При этом, как утверждает Кацудзо Ниши, перед человеком стоит задача «...не лечение отдельной болезни, а комплексное оздоровление всего организма ...». Система Ниши возникла как пример его кропотливого и долгого труда по изучению свыше 70 тысячи экземпляров разнообразной литературы, касающейся здоровья, и она охватывала древнеегипетскую, древнегреческую, китайскую, тибетскую, филиппинскую практику, йогу, исследования современных специалистов в области профилактики различных заболеваний, диетологии, биоэнергетики, дыхания, голодания и водолечения. Заслуга Ниши состоит в том, что он из огромного материала выбрал самое важное и объединил в систему, которую может применять каждый человек, независимо от его возраста и пола. Комплексное оздоровление организма по Системе Ниши с учетом современных тенденций нынешнего века:

1. Капилляротерапия;
2. Значение гломуса в едином механизме циркуляции крови;
3. Шесть правил здоровья.

Знакомство с содержанием Государственной фармакопеи Республики Казахстан (ГФ РК), имеющей огромное значение для государственной регистрации и перерегистрации лекарственных средств и препаратов, поступающих на фармацевтический рынок республики, и, соответственно, биологически безопасных и качественных для потребления населением Казахстана. ГФ РК является государственным сводным документом нормативных требований и монографий к качеству лекарственных средств синтетической природы (генериков) и лекарственных растений, произрастающих на территории РК.

В отличие от синтетических лекарственных средств лекарственные препараты растительного происхождения обладают рядом преимуществ, так как входящие в них вещества те же, что и в организме человека, поэтому они не могут быть антагонистами и не угнетают его иммунную систему. Они являются:

1. Препаратами широкого спектра действия;
2. Не токсичными препаратами (за исключением алкалоидоносных видов – принимать строго дозированно);
3. Препаратами, не вызывающими аллергических реакций;
4. Препаратами, не вызывающими кумулятивных свойств.
5. Препаратами, которые могут использоваться длительно, что важно и необходимо для лечения ряда длительно протекающих заболеваний.

Взятое для исследования лекарственное растительное сырье может быть включено в промышленную переработку с целью получения на его основе лекарственных препаратов только при соблюдении ряда условий:

- сырье должно быть апробировано в народной медицине
- запасы сырья должны быть промышленными на территории РК
- заготовка должна быть экологически и экономически целесообразна
- выход БАВ должен быть достаточным и эффективным.

*Вопросы для самоконтроля:*

1. Классификация лекарственных форм

2. Причины отличия действия синтетических препаратов от препаратов растительного происхождения, преимущество действия последних на живой организм.
3. История развития переработки растительного сырья с целью получения на его основе лекарственных препаратов. Достижения и прогресс.
4. Фармацевтическая промышленность РК и перспектива ее развития.
5. Структура и содержание ГФ РК.

*Литература:*

1. Самбукова Т.В., Овчинников Б.В., Ганопольский В.П. и др. Перспективы использования фитопрепаратов в современной фармакологии // Фитофармакология. - 2017. - Т. 15, № 2. - С. 56-63.
2. Технология лекарственных форм: Учебник в 2 томах. Том 1/ Т.С. Кондратьева, Л.А. Иванова, Ю.И. Зеликсон и др.; Под ред. Т.С. Кондратьевой. – М.: Медицина, 1991. Технология лекарственных форм: Учебник в 2 томах. Том 2/ Р.В. Бобылев, Г.П. Грядунова, Л.А. Иванова и др.; Под ред. Л.А. Ивановой. – М.: Медицина, 1991.
3. Жусупова Г.Е., Литвиненко Ю.А., Жусупова А.И. Методология переработки лекарственного растительного сырья. Учебное пособие. – Алматы: Казак университети, 2018. - 213 с. 1.
4. Good manufacturing practices: supplementary guidelines for the manufacture of herbal medicinal products: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparation. Thirty-fourth Report. - Geneva: World Health Organization, 1996. - Annex 8. (WHO Technical Report Series. - No. 863.)
5. Государственная фармакопея Республики Казахстан. - Алматы: Издательский дом «Жибек жолы». - Т.1. - 2008. - 592 с.; Т.2. - 2009. - 804 с.; Т.3. - 2014. - 872 с.
6. Чуешов В.И., Чернов М.Ю., Хохлова Л.М. и др. Промышленная технология лекарств. - Харьков: НФАУ, 2002. - С. 393-415.

**Лекция 2. Идентификация ЛРС, показатели его качества. Количественное определение действующих веществ в ЛРС. Основные термины и понятия, применяемые при получении фитопрепаратов из ЛРС**

*Цель:* дать магистрантам знания об идентификации ЛРС, показателях его качества и количественном определении активных или действующих веществ; основных терминах и понятиях, применяемых при переработке ЛРС и получении на его основе фитопрепаратов

*Основные вопросы и краткое содержание:* В лекции представлены данные по идентификации ЛРС, количественном определении действующих веществ в ЛРС, основных терминах и понятиях, необходимых для использования при переработке лекарственного растительного сырья и производстве на его основе фитопрепаратов, а также их стандартизации.

ТЕРМИНЫ	ОПРЕДЕЛЕНИЕ
АНД	Нормативный документ, устанавливающий требования к лекарству, его упаковке, условиям и сроку хранения и методам контроля качества. Утверждается на лекарственный препарат или ЛРС серийного производства.
Асептические условия	Условия ведения технологического процесса, предотвращающие контаминацию оборудования, помещений, сырья, материалов, промежуточной продукции жизнеспособными микроорганизмами и механическими частицами с целью обеспечения стерильности и других показателей качества готовой продукции.
Биологически активные вещества (БАВ)	Витамины, моно-, сесквитерпены, сапонины, полифенолы, антрацены и т.д. – органические вещества, встречаемые в растениях.

Биологический скрининг	Испытания препаратов на биологическую активность <i>in vitro</i>
Валидация производственного процесса	Оценка производственного процесса с целью документированного подтверждения того, что данный процесс обеспечит с высокой степенью надежности выпуск готового продукта в соответствии с регламентом и/или требованиями нормативной документации.
Вспомогательные материалы	Вещества и материалы, используемые в процессе готового продукта, но не предназначенные для отдельного использования в качестве лекарственного средства.
Вторичная упаковка	Упаковка, предназначенная для расфасовочной продукции, т.е. для продукции в первичной упаковке.
Готовая продукция	Продукция, прошедшая все стадии технологического процесса, включая упаковку и маркировку.
Групповая тара	Потребительская тара, предназначенная для определенного вида продукции.
Действующие вещества растительных субстанций	Группа (группы) биологически активных веществ, ответственная (ответственные) за фармакологическую активность субстанций и всех лекарственных форм, получаемых на их основе. Действующее вещество может изменять состояние и функции организма или имеет профилактическое, диагностическое или лечебное действие, используется для производства готовых лекарственных средств.
Карантин	Статус сырья и упаковочных материалов, полупродукта, предполагающий их изолированное хранение или исключающий каким-либо другим эффективным способом их применения до выдачи разрешения на их использование (реализацию, обработку или переработку).
Качество продукта	Совокупность свойств продукта, влияющих на его способность удовлетворять определенные или подразумеваемые потребности при условии соответствия их требованиям нормативной документации.
Класс чистоты помещения	Статус «чистой» зоны или «чистого» помещения, устанавливающий пределы содержания механических частиц определенного размера и/или жизнеспособных микроорганизмов в единице объема (1 м <sup>3</sup> ) воздуха.
Кислотный, ферментативный, щелочной гидролиз.	методы химического анализа
Контроль процесса производства	Совокупность видов контроля (постадийный контроль, контроль окружающей среды, контроль чистоты оборудования и др.), осуществляемого с целью наблюдения за технологическим процессом во время производства, корректирования при необходимости технологических параметров и обеспечивающего соответствие качества готовой продукции требованиям нормативной документации.
Настои, отвары	Жидкие лекарственные формы, представляющие собой водные извлечения из лекарственного растительного сырья, а также водные растворы сухих или жидких экстрактов (концентратов)
Настойки	окрашенные жидкие спиртовые или водно-спиртовые извлечения, получаемые без нагревания и удаления экстрагента.
Лекарственное растительное сырье	Разрешенные для медицинского применения травы, листья, цветки, коры, корни лекарственных растений.
Лекарственное средство	Фармакологическое средство, разрешенное для применения с целью лечения, предупреждения или диагностики заболевания у человека или животного.
Лекарственная форма	Придаваемое лекарственному средству удобное для применения состояние (порошок, мазь, сироп и т.д.), при котором достигается

	необходимый лечебный эффект.
Материальный баланс	Сравнение теоретически возможного и практически полученного выхода готового продукта.
Номер серии	Цифровое, буквенное или буквенно-цифровое обозначение, специфически идентифицирующее серию и позволяющее определить последовательность производственных и контрольных операций.
Отходы производства	Побочные продукты, получаемые в процессе производства готовой продукции.
Отчет о валидации производства	Документ, содержащий протоколы, результаты и оценку завершенной программы валидации, а также рекомендации по усовершенствованию процессов и/или оборудования.
Параметры оптимизации технологического процесса	температура, время, соотношение экстрагента и сырья, количество экстракций
Первичная упаковка	Упаковка, материалы которой непосредственно соприкасаются с лекарственным препаратом.
Перекрестная контаминация	Загрязнение сырья, материалов, полупродукта и готового продукта во время производства другим видом сырья, полупродукта или готового продукта.
Переработка	Повторная обработка всей или части серии продукции надлежащего качества на определенной стадии технологического процесса с целью достижения требуемого качества посредством одной или более дополнительных операций.
Растительная субстанция	объект исследования, выделяемый из растений в виде жидкого, густого и сухого экстракта и представляющий собой комплекс биологически активных веществ (БАВ).
Серия	Определенное количество однородной готовой продукции, произведенное в одном технологическом цикле при постоянных условиях.
Срок годности	Дата, после истечения которой лекарственное средство не подлежит использованию. Срок годности: устанавливается для каждой серии продукта путем прибавления срока хранения к дате выпуска; указывается на упаковке.
Срок хранения	Период времени, в течение которого качество лекарственного средства при надлежащих условиях его хранения соответствует требованиям нормативной документации. Срок хранения указывается в нормативном документе и инструкции по медицинскому применению.
Сырье	Исходные вещества и материалы, используемые для получения готовой продукции, за исключением упаковочных материалов.
Технологическая схема производства	Схема, отражающая последовательность и взаимосвязанность стадий технологического процесса.
Технологический процесс	Совокупность операций, связанных с изготовлением лекарственного препарата, начиная с приобретения сырья, его обработки и упаковки до получения готовой продукции.
Технологический регламент производства	Нормативный документ, устанавливающий методы производства, технологические нормативы, технические средства, условия и порядок проведения технологических процессов в производстве, обеспечивающий соответствие качества готовой продукции требованиям нормативных документов, определяющий безопасность ведения работ и достижение оптимальных технико-экономических показателей производства.
Упаковка	Совокупность технологических стадий и операций по заполнению упаковочных материалов и маркировке, которым подвергают нерасфасованную продукцию (полупродукт) для получения из неё готовой продукции.

Фармакологическое средство	Вещество или смесь веществ с установленной фармакологической активностью.
Экстракция БАВ	Процесс извлечения комплекса БАВ из растительного сырья при действии на него различными растворителями, отличающимися по полярности.
Экстрагент	Растворитель, используемый для экстракции
Экстракт	Экстрагент, содержащий в себе извлеченный из растений комплекс БАВ
R <sub>f</sub>	Безразмерная величина, показывающая скорость продвижения веществ друг относительно друга при их хроматографировании

*Вопросы для самоконтроля:*

1. В чем заключается идентификация ЛРС?»
2. Какие показатели характеризуют доброкачественность ЛРС?
3. Как установить природу активных или действующих веществ в ЛРС?
4. Знание основных терминов и понятий, применяемых при переработке ЛРС и получении на его основе фитопрепаратов.

*Литература:*

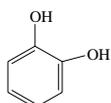
1. Жусупова Г.Е., Литвиненко Ю.А., Жусупова А.И. Методология переработки лекарственного растительного сырья. Учебное пособие. – Алматы: Казак университети, 2018. - 213 с.
2. Технология лекарственных форм: Учебник в 2 томах. Том 1/ Т.С. Кондратьева, Л.А. Иванова, Ю.И. Зеликсон и др.; Под ред. Т.С. Кондратьевой. – М.: Медицина, 1991. Технология лекарственных форм: Учебник в 2 томах. Том 2/ Р.В. Бобылев, Г.П. Грядунова, Л.А. Иванова и др.; Под ред. Л.А. Ивановой. – М.: Медицина, 1991.
3. Государственная фармакопея Республики Казахстан. - Алматы: Издательский дом «Жибек жолы». - Т.1. - 2008. - 592 с.; Т.2. - 2009. - 804 с.; Т.3. - 2014. - 872 с.
4. Чуешов В.И., Чернов М.Ю., Хохлова Л.М. и др. Промышленная технология лекарств. - Харьков: НФАУ, 2002. - С. 393-415.

### **Лекция 3. Качественная и количественная оценка компонентного состава БАВ в лекарственных растениях. Полифенолы (фенолы, фенолокислоты, флавоноиды) в лекарственных растениях, их строение, свойства, количественная оценка**

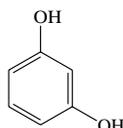
*Цель:* дать магистрантам знания об организации научных исследований по качественной и количественной оценке компонентного состава БАВ в лекарственных растениях на примере фенолов, фенолокислот и флавоноидов окисленного и восстановленного типов

*Основные вопросы и краткое содержание:*

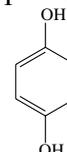
В растениях содержатся как моноциклические фенолы обычно в виде эфиров, гликозидов, фенолокислот или других производных, так и сложные конденсированные ароматические системы, содержащие ряд гидроксильных групп. Простейшие двухатомные фенолы молекулярной формулы C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>(OH)<sub>2</sub> называются дигидроксибензолами или диоксибензолами, а трехатомные – тригидроксибензолами или триоксибензолами и имеют общую формулу C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>(OH)<sub>3</sub>. Для двухатомных фенолов известны три изомера, в которых две гидроксильные группы находятся по отношению друг к другу в *орто*- (1,2-дигидроксибензол или пирокатехин), *мета*- (1,3-дигидроксибензол или резорцин) и *пара*- (1,4-дигидроксибензол или гидрохинон) положениях. Из трехатомных фенолов широко известны пирогаллол (1,2,3-тригидроксибензол) и флороглюцин (1,3,5-тригидроксибензол).



о-дигидроксибензол

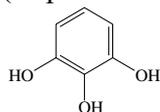


м-дигидроксибензол

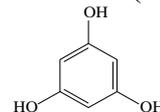


п-дигидроксибензол

(пирокатехин)

1,2,3-тригидроксибензол (*пирогаллол*)

(резорцин)

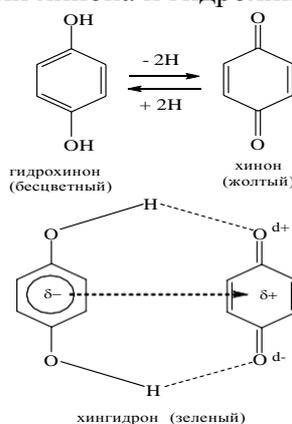
1,3,5-тригидроксибензол (*флороглюцин*)

(гидрохинон)

Различные фенолы можно легко отличить друг от друга с помощью реакции с хлоридом железа (III) по характерной окраске, которую они дают. Например, пирокатехин при взаимодействии с хлоридом железа (III) дает зеленое окрашивание, резорцин – фиолетовое, гидрохинон – зеленое, очень быстро переходящее в желтое (окисление гидрохинона в хинон), и пирогаллол – красное окрашивание соответственно.

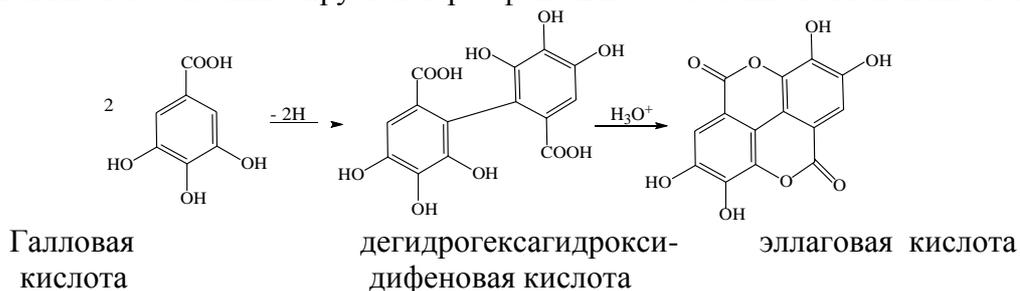
Уловить зеленую окраску от гидрохинона удастся лишь в момент попадания капли хлорида железа (III) в раствор гидрохинона при наблюдении на *фоне белой* бумаги. Окраска будет *тем заметнее*, чем насыщеннее будет раствор гидрохинона и чем слабее раствор хлорида железа (III).

Двух- и трехатомные фенолы дают все характерные для фенолов реакции, причем в этих реакциях могут участвовать как одна, так и обе гидроксильные группы. С увеличением числа гидроксильных групп молекула становится менее устойчивой к действию окислителей. Так, гидрохинон при действии окислителей легко превращается в бензохинон через промежуточную стадию образования хингидрона (молекулярного соединения, образованного молекулами хинона и гидрохинона).



Характерная для многих красителей хиноидная группировка получила свое название от хинона. При окислении фенолов часто образуются продукты сочетания или димеры, и эта реакция очень важна в биосинтезе природных продуктов.

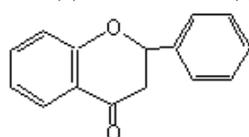
Эллаговая кислота биосинтезируется через фенольное сочетание галловой кислоты:



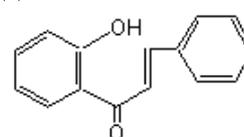
В настоящее время известно более 6000 природных флавоноидов, которые содержатся в растениях в виде гликозидов и в свободном виде:



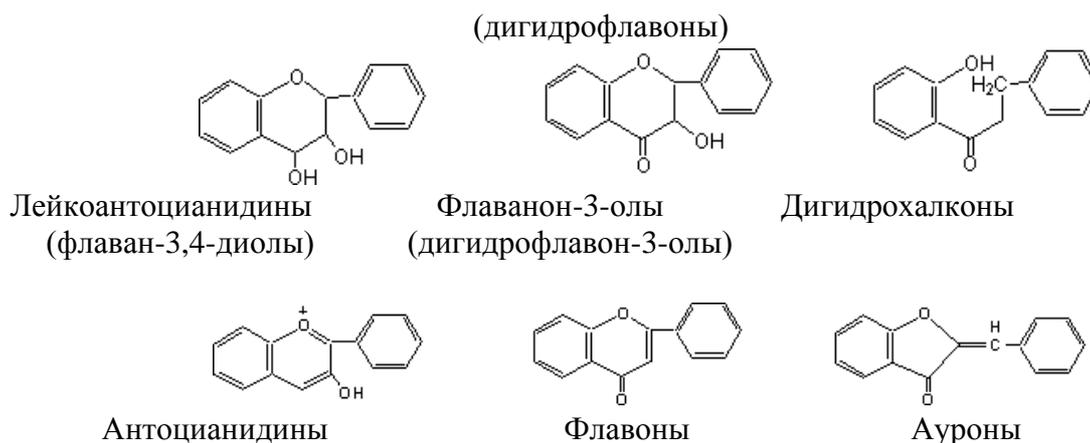
катехины (флаван-3-олы)



Флаваноны



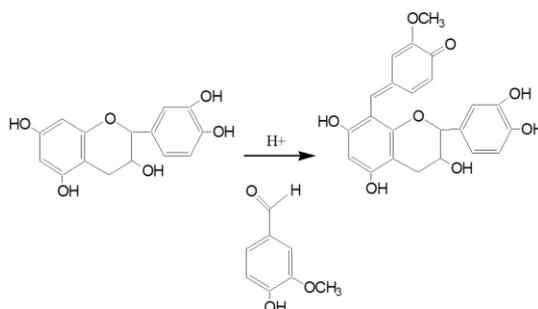
Халконы



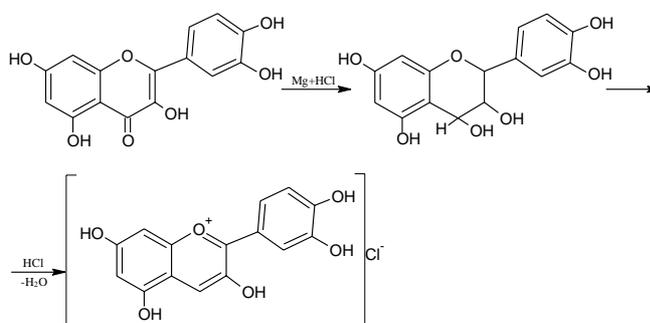
Окисленные формы флавоноидов или флавонолы относятся к агликонам и их идентифицируют на основании образования насыщенного желтого окрашивания с аммиаком, зеленого (для флавонолов с двумя вицинально расположенными OH-группами), сине-зеленого (для флавонолов с тремя вицинально расположенными OH-группами) – с раствором ЖАК. Хроматографическое поведение на бумаге, а также данные кислотного гидролиза веществ, не выявивших наличия углеводных и кислотных фрагментов, указывает на агликоновую природу исследуемых соединений. При щелочной деструкции флавонолов образуются соответствующие фенолы и фенолокислоты, позволяющие определить степень гидроксирования их ароматических колец.

Мономерные флаван-3-олы или катехины относятся к классу флавоноидов с дифенилпропановым скелетом C<sub>6</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> и являются их наиболее восстановленными формами. Среди флаван-3-олов, отличающихся по степени гидроксирования ароматических колец А и В наиболее распространены стереоизомеры 3,5,7,3',4'-пентагидроксифлавана {(+)-катехин и (-)-эпикатехин}.

Различные формы флаван-3-олов определяют при их взаимодействии с ванилиновым альдегидом:



Окисленные формы флавоноидов при восстановлении дают красное или оранжевое окрашивание, обусловленное образованием антоцианидинов (цианидиновая проба или проба Шинода)



Вопросы для самоконтроля:

1. Фенолы, присутствующие в лекарственных растениях, их строение, физико-химические свойства, физиологическая роль. Приведите качественные реакции на их обнаружение

2. Фенолокислоты, присутствующие в лекарственных растениях, их строение, физико-химические свойства, физиологическая роль. Приведите качественные реакции на их обнаружение.

3. Флавонолы, присутствующие в лекарственных растениях, их строение, физико-химические свойства, физиологическая роль. Приведите качественные реакции на их обнаружение.

4. Катехины, их строение, физико-химические свойства, физиологическая роль. Приведите качественные реакции на их обнаружение.

*Литература:*

1. Жусупова Г.Е., Литвиненко Ю.А., Жусупова А.И. Методология переработки лекарственного растительного сырья. Учебное пособие. – Алматы: Казак университети, 2018. - 213 с.

2. Технология лекарственных форм: Учебник в 2 томах. Том 1/ Т.С. Кондратьева, Л.А. Иванова, Ю.И. Зеликсон и др.; Под ред. Т.С. Кондратьевой. – М.: Медицина, 1991. Технология лекарственных форм: Учебник в 2 томах. Том 2/ Р.В. Бобылев, Г.П. Грядунова, Л.А. Иванова и др.; Под ред. Л.А. Ивановой. – М.: Медицина, 1991.

3. Государственная фармакопея Республики Казахстан. - Алматы: Издательский дом «Жибек жолы». - Т.1. - 2008. - 592 с.; Т.2. - 2009. - 804 с.; Т.3. - 2014. - 872 с.

4. Чуешов В.И., Чернов М.Ю., Хохлова Л.М. и др. Промышленная технология лекарств. - Харьков: НФАУ, 2002. - С. 393-415.

5. Гунько Н.А., Мусагалиева Ш.Г., Калелова Р.А., Бисембаев Э.М. Проблемы изучения лекарственного растительного сырья, его стандартизации и оценки качества /Фармация Казахстана. - 2003. - № 5. - С. 22-24.

#### **Лекция 4. Оптимизация различными методами (перколяция, СО<sub>2</sub>-экстракция и ультразвук) выделения субстанции из ЛРС варьированием экстрагента, температуры, времени и кратности экстракции. Определение ее стабильности при долгосрочном и ускоренном режимах хранения, срока годности и хранения**

*Цель:* Магистранты должны знать организацию научных исследований по оптимизации различными методами (перколяция, СО<sub>2</sub>-экстракция и ультразвук) выделения субстанции из ЛРС варьированием экстрагента, температуры, времени и кратности экстракции, определение ее стабильности при долгосрочном и ускоренном режимах хранения, а также срока годности и хранения

*Основные вопросы и краткое содержание:*

Для каждого конкретного технологического процесса разрабатывается соответствующий ему технологический режим, представляющий собой совокупность параметров, обеспечивающих устойчивое и максимально эффективное его проведение.

Основные параметры для максимального извлечения действующих веществ в виде субстанции при переработке ЛРС являются: природа экстрагента, его соотношение с сырьем, температура, время и кратность экстракции. Во всех вариантах процесса экстракции параметром оптимизации служила количественная оценка выделяемой субстанции

Выбор подходящего экстрагента:

Все растворители (экстрагенты) в зависимости от структуры делятся на гидрофобные и гидрофильные (таблица 1).

Таблица 1 – Свойства растворителей, используемых в качестве экстрагентов

Растворитель	Диэлектрическая проницаемость	Температура кипения, °С	Плотность при 20 °С, г/см <sup>3</sup>	Поверхностное натяжение при 20 °С, н/м x 10 <sup>3</sup>	Вязкость при 20 °С, мПа с
1. Вода очищенная	78,2	100,00	1,000	72,75	1,00
2. Спирт метиловый	37,9	64,60	0,793	22,99	0,60
3. Спирт этиловый	25,2	78,39	0,789	22,03	1,20
4. Ацетон	20,7	56,24	0,790	23,70	0,32
5. Спирт пропиловый	19,7	97,20	0,804	22,90	2,23
6. Дихлорэтан	10,3	83,50	1,260	32,20	0,89
7. Метилен хлористый (метиленхлорид)	9,1	40,00	1,330	27,50	0,45
8. Этилацетат	6,0	77,15	0,900	23,75	0,49
9. Хлороформ	4,7	61,26	1,490	27,14	0,57
10. Эфир этиловый	4,2	34,50	0,710	16,49	0,23
11. Бензол	2,3	78,50	0,880	28,87	0,65
12. Углерод четыреххлористый	2,2	76,80	1,595	25,68	0,97
13. Гексан	1,9	68,74	0,659	1,41	0,31

Как видно из данных, представленных в таблице, гидрофобные вещества относятся к неполярным, а гидрофильные – к полярным. Они отличаются по различным показателям и, в первую очередь, по данным диэлектрической проницаемости, значение которых тем выше, чем более полярнее вещество. Необходимо рассмотреть в сопоставительном контексте все обозначенные растворители с учетом возможного их применения в фармации и медицине (обозначены ли они в ГФ РК и в ведущих Фармакопеях мира).

Необходимо рассмотреть в сопоставительном контексте все обозначенные растворители с учетом их химического строения и в соответствии с этим их физических свойств и возможностями извлечения из сырья основных групп природных соединений.

Кроме того, необходимо обратить внимание на определение остаточных количеств растворителей (экстрагентов), использованных для экстракции субстанции из исследуемых растительных объектов и методологию определения стабильности субстанции при долгосрочном и ускоренном режимах ее хранения, срока годности, условий хранения и транспортирования.

*Вопросы для самоконтроля:*

1. Растворители (экстрагенты), разрешенные для применения в медицине и фармации. Экологические и экономические аспекты их применения.
2. Строение и химические свойства вышеуказанных растворителей.
3. Выбор подходящего экстрагента для выделения БАВ из различных частей сырья.
4. Определение оптимального соотношения сырья и выбранного в эксперименте экстрагента.
5. Определение остаточных количеств растворителей (экстрагентов), использованных для экстракции субстанции из исследуемых растительных объектов.
6. Методология определения стабильности субстанции при долгосрочном и ускоренном режимах ее хранения, срока годности и условий хранения.

*Литература:*

1. Жусупова Г.Е., Литвиненко Ю.А., Жусупова А.И. Методология переработки лекарственного растительного сырья. Учебное пособие. – Алматы: Казак университети, 2018. - 213 с.
2. Технология лекарственных форм: Учебник в 2 томах. Том 1/ Т.С. Кондратьева, Л.А. Иванова, Ю.И. Зеликсон и др.; Под ред. Т.С. Кондратьевой. – М.: Медицина, 1991. Технология лекарственных форм: Учебник в 2 томах. Том 2/ Р.В. Бобылев, Г.П. Грядунова, Л.А. Иванова и др.; Под ред. Л.А. Ивановой. – М.: Медицина, 1991.

3. Государственная фармакопея Республики Казахстан. - Алматы: Издательский дом «Жибек жолы». - Т.1. - 2008. - 592 с.; Т.2. - 2009. - 804 с.; Т.3. - 2014. - 872 с.
4. Чуешов В.И., Чернов М.Ю., Хохлова Л.М. и др. Промышленная технология лекарств. - Харьков: НФАУ, 2002. - С. 393-415.

### **Лекция 5. Требования к нормативной документации на выделяемые субстанции из ЛРС. Физико-химические характеристики субстанций. Их технологические параметры. Упаковка и маркировка**

*Цель:* дать магистрантам знания об организации научных исследований по требованиям к нормативной документации на выделяемые субстанции из ЛРС, их физико-химические и технологические характеристики, выбор упаковки и маркировки для сохранения показателей качества при их хранении и транспортировке.

*Основные вопросы и краткое содержание:*

На основе подбора оптимальных условий экстракции в лаборатории магистранты должны уметь разработать методику лабораторного получения субстанции из ЛРС с целью последующей ее адаптации к опытно-промышленным условиям производства.

*Пример: Лабораторное получение субстанции из надземной части кермека Гмелина:*

100 г травы кермека Гмелина экстрагируют дважды 50% водным спиртом при соотношении сырье-экстрагент, равном 1:8 и временем одноразовой экстракции, равном 5 часам. Объединенные отфильтрованные экстракты концентрируют в вакууме досуха при температуре 40-60<sup>0</sup> С с получением целевого продукта. Выделенную субстанцию растворяют и вводят в хроматографическую колонку для ее разделения на фракции, содержащие основные группы БАВ, различающиеся по полярности. Основными липофильными компонентами большинства растений являются жирные кислоты, углеводороды, стерины и их гликозиды, жирорастворимые витамины и пигменты. Для их элюирования, как уже было указано выше, используют гидрофобные растворители, такие как гексан, дихлорметан, хлороформ. Например, для экстракции суммы липофильных компонентов из всех видов растений рода *Limonium Mill* для элюирования был использован хлороформ.

2. При увеличении полярности растворителей, используемых для элюирования, например системой хлороформ-этанол в соотношении 7:3 до 2:8, элюируются в основном окисленные флавонолы и их гликозиды, а также мономерные формы флаван-3-олов.

3. Димерные и олигомерные проантоцианидины элюируются 70 % водным ацетоном.

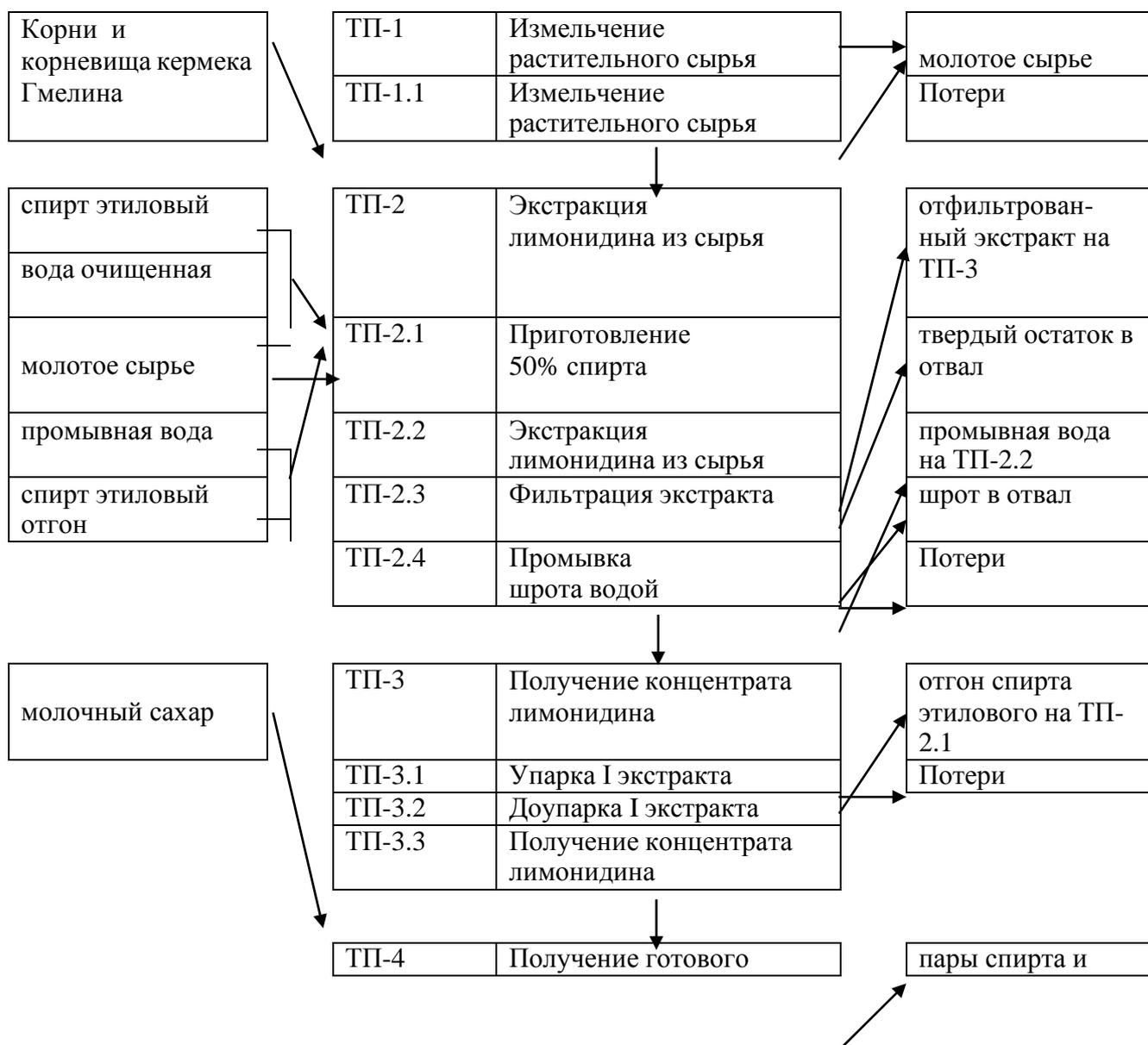
Липофильные компоненты часто синергичны доминирующим гидрофильным фракциям и поэтому могут быть использованы, т.е. их нельзя рассматривать в качестве балласта, особенно, если это подтверждено экспериментально при биологическом их изучении.

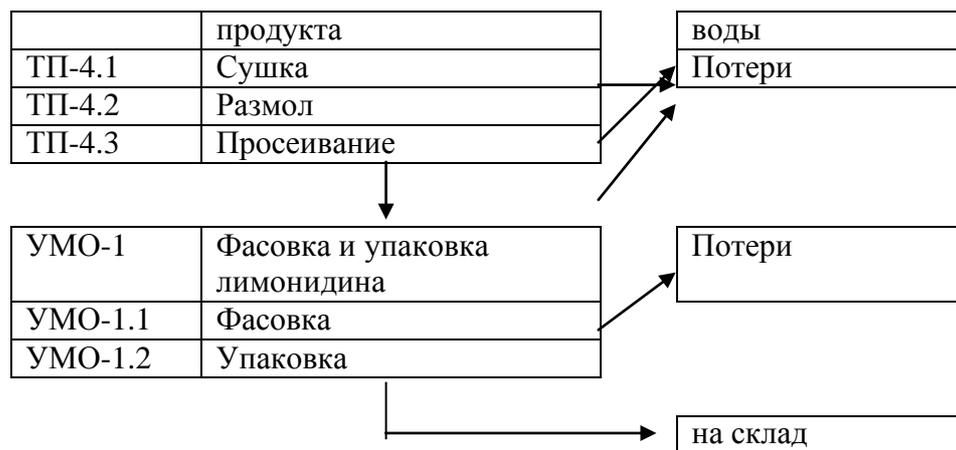
Так, при экстракции корней и надземной части растений вида кермек из отобранных в эксперименте двух экстрагентов был выбран 50% этиловый спирт, так как он отличается от 50% ацетона прежде всего своей значительно меньшей токсичностью для организма, а также и стоимостью, что обуславливает, в свою очередь, экономическую и экологическую выгодность его применения. Кроме того, применение 50% этилового спирта для экстракции лекарственного растительного сырья в отличие от 50% ацетона не требует определения остаточных количеств растворителя в субстанциях, получаемых в виде сухих экстрактов, при их стандартизации для составления НД и регистрационного досье. Выбор данного экстрагента для растений рода кермек был правилен и с учетом данных, полученных при определении антиоксидантной активности их различных экстрактов. Было установлено (Институт химии, Карачи, Пакистан), что антиоксидантная активность субстанции (условное обозначение Zh-2), полученной при экстрагировании корней *L. gmelinii* 50% этиловым спиртом, выше, чем таковая для субстанции (Zh-1), извлеченной из этого же вида сырья 50% ацетоном.

Установлено также, что до извлечения субстанций из рассматриваемых объектов нет необходимости в их предварительной обработке хлороформом, традиционно используемым для обезжиривания растительного сырья и увеличения суммарного выхода конечных целевых продуктов. Обработка хлороформом, наоборот, снижала антиоксидантную активность комплекса БАВ (Zh-3) данного сырья, так как, по-видимому, с ним удалялись некоторые биологически активные соединения (каротиноиды, хлорофиллы, липиды, ненасыщенные карбоновые кислоты), каждый из которых вносит свой вклад в фармакологическую активность выделяемой субстанции и поэтому, конечно же, они должны были оставаться в ней. Данный факт существенен с экономической и с экологической точек зрения, так как свидетельствует об упрощении технологического процесса производства субстанций на одну стадию и исключения при этом из применения токсичного растворителя хлороформа.

Исходя из всех найденных параметров при переработке лекарственного растительного сырья для максимального извлечения из него действующих веществ в виде субстанции, составляют технологическую схему ее получения. Данная схема далее должна быть адаптирована к опытно-промышленным условиям производства субстанции с получением трех ее серий для проведения доклинических исследований, определения стабильности на весь период хранения и валидации технологического процесса производства.

Технологическая схема производства субстанции Лимонидин при промышленной переработке корней и корневищ кермека Гмелина





*Вопросы для самоконтроля:*

1. Объяснить взятые граничные условия при подборе оптимального варианта извлечения субстанции из лекарственного растительного сырья. В чем выражается понятие термина «истощение сырья»
2. Оценка компонентного состава и понятие о балластных веществах.
3. Как выделить колоночным хроматографированием различные фракции из ЛРС?
4. Как проводить анализ получаемых элюатов при хроматографировании?
5. С какой целью проводится биологический скрининг полученных фракций, содержащих основные группы биологически активных веществ?
6. Этапы выделения индивидуальных веществ из полученных фракций.
7. Принципы составления технологической схемы переработки ЛРС для получения субстанции.

*Литература:*

1. Жусупова Г.Е., Литвиненко Ю.А., Жусупова А.И. Методология переработки лекарственного растительного сырья. Учебное пособие. – Алматы: Казак университеті, 2018. - 213 с.
2. Технология лекарственных форм: Учебник в 2 томах. Том 1/ Т.С. Кондратьева, Л.А. Иванова, Ю.И. Зеликсон и др.; Под ред. Т.С. Кондратьевой. – М.: Медицина, 1991. Технология лекарственных форм: Учебник в 2 томах. Том 2/ Р.В. Бобылев, Г.П. Грядунова, Л.А. Иванова и др.; Под ред. Л.А. Ивановой. – М.: Медицина, 1991.
3. Государственная фармакопея Республики Казахстан. - Алматы: Издательский дом «Жибек жолы». - Т.1. - 2008. - 592 с.; Т.2. - 2009. - 804 с.; Т.3. - 2014. - 872 с.
4. Чуешов В.И., Чернов М.Ю., Хохлова Л.М. и др. Промышленная технология лекарств. - Харьков: НФАУ, 2002. - С. 393-415.
5. Промышленный регламент производств субстанции Лимонидин«

**Лекция 6. ЛФ в виде настоек, их характеристики и применение. Производство настоек, определение показателей их качества в соответствии с требованиями ГФ РК**

*Цель:* Магистранты должны знать организацию научных исследований по созданию лекарственных форм в виде настоек и показатели их качества, уметь составить и разработать лабораторный регламент получения настойки, адаптированный к опытно-промышленным условиям производства

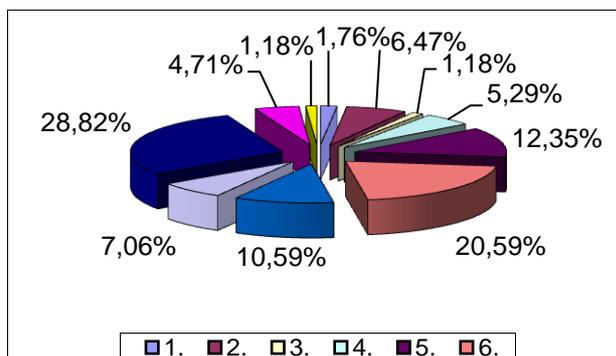
*Основные вопросы и краткое содержание:*

Классификация настоек(Tincturae).

Для приготовления настоек, используемых в настоящее время в медицине, соотношение сырья и этилового спирта составляет 1:5 и 1:10, концентрация этилового спирта 40% или же 70%, причем последняя из них является более предпочтительной. Так, в производстве настойки из травы зверобоя, используемый в качестве экстрагента 40% спирт этиловый, был заменен на 70%, что привело к улучшению качества получаемой

настойки, так как выход дубильных веществ остался на том же уровне, а содержание экстрактивных веществ, осаждаемых в процессе отстоя, резко снизилось.

Маркетинговые исследования ЛФ в виде настоек, данные из которых представлены на нижеследующем рисунке, показали, что процентное соотношение настоек от общего количества лекарственных препаратов на рынке Казахстана составляет менее 2%, из них на долю настоек, предназначенных для лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта, приходится 6,47%:



1. Препараты для лечения полости рта, 2. Препараты для лечения функциональных нарушений со стороны ЖКТ, 3. Препараты для лечения заболеваний печени и желчевыводящих путей, 4. тонизирующие препараты, 5. Препараты для лечения заболеваний сердца, 6. Препараты для лечения заболеваний кожи, 7. иммуностимулирующие препараты, 8. Препараты для наружного применения при болевом синдроме при заболеваниях костно-мышечной системы, 9. Снотворные и седативные препараты, 10. Препараты для лечения дыхательной системы, 11. Другие препараты

Технология получения настоек и показатели их качества будут представлены на примере настойки «Лимонидин» производства АО «Химфарм» (г Шымкент)

Процесс экстракции ЛРС, фильтрование экстракта.

Выдержка экстракта при пониженной температуре, фильтрование, получение настойки.

Разлив, первичная и вторичная упаковки, маркировка, хранение

Показатели качества настоек устанавливаются в соответствии с требованиями ведущих Фармакопей мира и ГФ РК.

Стандартизация настойки «Лимонидин» и ее клинические исследования.

*Вопросы для самоконтроля:*

1. Составление технологических схем переработки различных видов растительного сырья с целью получения из них настоек.

2. С какой целью проводится выдержка экстракта при пониженной температуре?

3. Суть и содержание лабораторных и опытно-промышленных регламентов производства настоек.

4. Изложите показатели качества настоек в соответствии с требованиями ГФ РК.

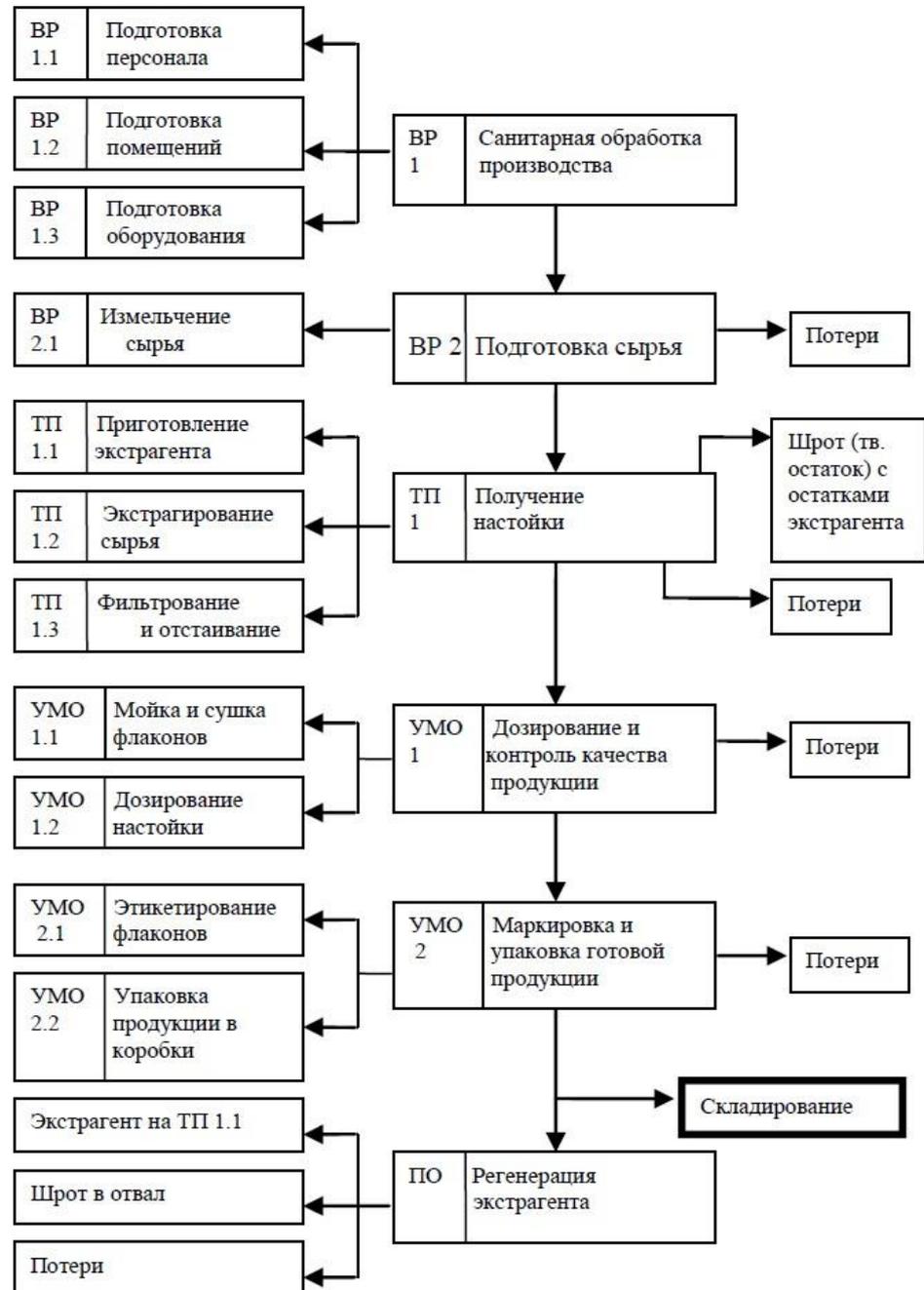
*Литература:*

1. Жусупова Г.Е., Литвиненко Ю.А., Жусупова А.И. Методология переработки лекарственного растительного сырья. Учебное пособие. – Алматы: Казак университети, 2018. - 213 с.

2. Технология лекарственных форм: Учебник в 2 томах. Том 1/ Т.С. Кондратьева, Л.А. Иванова, Ю.И. Зеликсон и др.; Под ред. Т.С. Кондратьевой. – М.: Медицина, 1991. Технология лекарственных форм: Учебник в 2 томах. Том 2/ Р.В. Бобылев, Г.П. Грядунова, Л.А. Иванова и др.; Под ред. Л.А. Ивановой. – М.: Медицина, 1991.

3. Государственная фармакопея Республики Казахстан. - Алматы: Издательский дом «Жибек жолы». - Т.1. - 2008. - 592 с.; Т.2. - 2009. - 804 с.; Т.3. - 2014. - 872 с.

4. Чуешов В.И., Чернов М.Ю., Хохлова Л.М. и др. Промышленная технология лекарств. - Харьков: НФАУ, 2002. - С. 393-415.



Технологическая схема получения настойки «Лимонидин» в АО «Химфарм»

**Лекция 7. Валидация технологии производства настоек. Определение стабильности и срока годности настоек при долгосрочном и ускоренном режимах их хранения. Составление упаковок настоек, их маркировка, разработка и составление проекта инструкции по применению настоек**

*Цель:* Магистранты должны знать организацию научных исследований по валидации технологии производства настоек, определению их стабильности и срока годности, составление упаковок настоек, их маркировку, разработку и составление проекта инструкции по медицинскому применению настоек.

*Основные вопросы и краткое содержание:*

Рассмотреть этапы валидации лекарственной настойки, позволяющие убедиться в ее качестве и стандартности. Настойка «Лимонидин», получаемая при переработке корней кермека Гмелина, внедрена в медицину, зарегистрирована в Государственном реестре

лекарственных средств, разрешенных для применения на территории Казахстана. Она рекомендована для лечений воспалений желудочно-кишечного тракта, а по результатам постклинических исследований в Институте кардиологии и внутренних болезней как высокоэффективное средство против диареи, вызванное приемом лекарственных препаратов и инфекциями.

### Этапы фармацевтической разработки

- Характеристика показателей качества лекарственного растительного сырья, взятого для получения настойки;
- определение состава активных компонентов ЛС;
- разработка оптимального состава настойки;
- отработка технологии ее получения и определение показателей качества;
- исследование фармацевтической доступности препарата *in vitro*;
- разработка технологической Инструкции производства;
- стандартизация препарата.



12

### Стандартизация готового продукта

- Валидация:
  - линейность,
  - специфичность,
  - правильность,
  - точность-сходимость
  - робастность,
- разработка НД (ВАНД)

проводится  
в соответствии с  
требованиями  
ГФ РК и ЕФ



28

*Вопросы для самоконтроля:*

1. Валидация технологической схемы получения настоек
2. Адаптация лабораторного регламента получения настоек в лабораторных условиях к опытно-промышленным условиям производства
3. Определение стабильности и срока годности настоек при долгосрочном и ускоренном режимах их хранения.
4. Как оформляются нормативные документы на ЛФ в виде настоек для их регистрации как лекарственного препарата?
5. Кто и как составляет проект инструкции по медицинскому применению настойки?

*Литература:*

1. Жусупова Г.Е., Литвиненко Ю.А., Жусупова А.И. Методология переработки лекарственного растительного сырья. Учебное пособие. – Алматы: Казак университети, 2018. - 213 с.
2. Технология лекарственных форм: Учебник в 2 томах. Том 1/ Т.С. Кондратьева, Л.А. Иванова, Ю.И. Зеликсон и др.; Под ред. Т.С. Кондратьевой. – М.: Медицина, 1991. Технология лекарственных форм: Учебник в 2 томах. Том 2/ Р.В. Бобылев, Г.П. Грядунова, Л.А. Иванова и др.; Под ред. Л.А. Ивановой. – М.: Медицина, 1991.

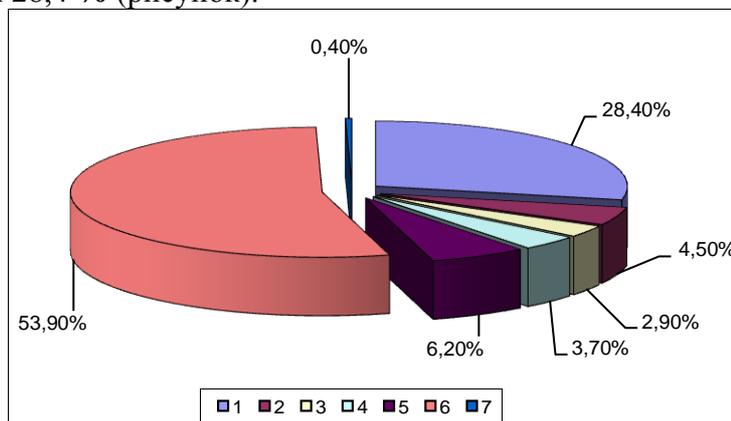
3. Государственная фармакопея Республики Казахстан. - Алматы: Издательский дом «Жибек жолы». - Т.1. - 2008. - 592 с.; Т.2. - 2009. - 804 с.; Т.3. - 2014. - 872 с.
4. Чуешов В.И., Чернов М.Ю., Хохлова Л.М. и др. Промышленная технология лекарств. - Харьков: НФАУ, 2002. - С. 393-415.
5. Промышленный регламент производства настойки «Лимонидин».

**Лекции 8-9. Характеристика и применение ЛФ в виде сиропов. Производство сиропов на основе БАВ растений. Действующие и вспомогательные вещества, контроль их качества и сертификация. Технология производства сиропов, составление схемы их производства и определение показателей качества. Упаковка и маркировка сиропов, определение их стабильности и срока хранения. Исследования фармакологической активности ЛФ**

*Цель:* Магистранты должны знать организацию научных исследований по технологии производства сиропов, рациональному подбору их состава, определению их показателей качества в соответствии требованиями ведущих Фармакопей мира, гармонизированной с ними Государственной Фармакопеи Республики Казахстан.

*Основные вопросы и краткое содержание:*

**Сиро́пы (sirups)** – самая удобная пероральная форма, корректирующая неприятный вкус некоторых лекарственных веществ. Процентное соотношение сиропов на рынке Казахстана составляет 2,19% от общего количества лекарственных препаратов. Из них на долю казахстанских производителей приходится 40,74%, что свидетельствует о востребованности данной лекарственной формы в нашей стране. Согласно классификации по терапевтическому действию зарегистрированных в РК сиропов, на долю данной лекарственной формы, предусмотренной для лечения заболеваний пищеварительного тракта, приходится 28,4 % (рисунок).



- 1 препараты для лечения заболеваний пищеварительного тракта
- 2 препараты для заболеваний крови
- 3 противомикробные препараты
- 4 противоопухолевые препараты
- 5 препараты для лечения заболеваний нервной системы
- 6 препараты для лечения заболеваний дыхательной системы
- 7 прочие препараты

Классификация сиропов, зарегистрированных в РК, по терапевтическому действию

Концентрированные растворы сахарозы в лекарственных сиропах обладают восстановительными свойствами, что позволяет сохранить устойчивость легкоокисляющихся веществ в препарате и создают высокое осмотическое давление, полностью предотвращающее рост и развитие микроорганизмов при их хранении. В состав основы сиропа, кроме раствора сахарозы, входит этанол (до 10%), используемый как

растворитель для лекарственных веществ и как стабилизатор и консервант. Глицерин используется в качестве компонента, придающего сиропу морозостойкость и пластичность. Кроме того, глицерин является активным метаболитом в организме и ключевым соединением при гликолизе и, следовательно, в силу синергизма всех вышеперечисленных свойств, улучшает фармакологические показатели сиропа «Лимонидин».

Будут даны сравнительные сведения по технологии производства сиропов, рациональному подбору их состава, определению их показателей качества в соответствии требованиями ведущих Фармакопей мира и гармонизированной с ними Государственной Фармакопеи Республики Казахстан. Кроме того, необходимо уметь разрабатывать и составлять упаковки сиропов, их маркировку, знать определение стабильности и срока годности данной лекарственной формы в виде сиропов, исследование фармакологической активности сиропов, их клинические испытания, разработку и составление проекта инструкции по медицинскому применению лекарственных сиропов и других нормативных документов.

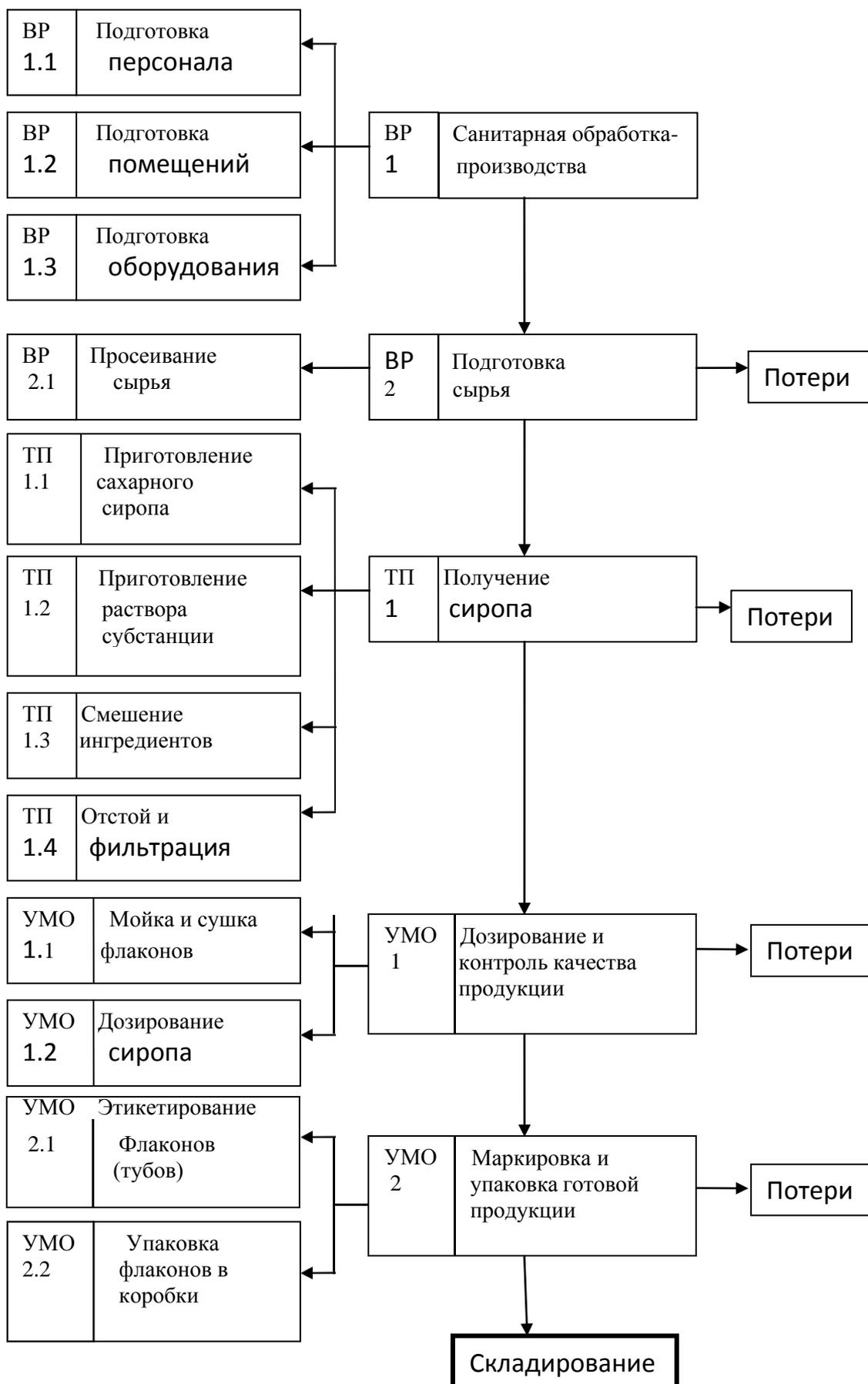
Сироп «Лимонидин», получаемый на основе субстанции «Лимонидин» внедрен в медицину, зарегистрирован в Государственном реестре лекарственных средств, разрешенных для применения на территории Казахстана. Сироп рекомендован для лечения воспалений желудочно-кишечного тракта.

*Вопросы для самоконтроля:*

1. Классификация ЛФ в виде сиропов.
2. Действующие и вспомогательные вещества в ЛФ в виде сиропов. Их назначение и роль в данной ЛФ.
3. Определение стабильности и срока годности сиропов при долгосрочном и ускоренном режимах их хранения.
4. Доклинические и клинические исследования ЛФ. Клинические исследования сиропов на примере таковых для сиропа «Лимонидин»
5. Как оформляются нормативные документы на ЛФ в виде сиропов для их регистрации в медицине как лекарственного препарата?
6. Кто и как составляет проект инструкции по медицинскому применению сиропа?

*Литература:*

1. Технология лекарственных форм: Учебник в 2 томах. Том 1/ Т.С. Кондратьева, Л.А. Иванова, Ю.И. Зеликсон и др.; Под ред. Т.С. Кондратьевой. – М.: Медицина, 1991. Технология лекарственных форм: Учебник в 2 томах. Том 2/ Р.В. Бобылев, Г.П. Грядунова, Л.А. Иванова и др.; Под ред. Л.А. Ивановой. – М.: Медицина, 1991.
2. Государственная фармакопея Республики Казахстан. - Алматы: Издательский дом «Жибек жолы». - Т.1. - 2008. - 592 с.; Т.2. - 2009. - 804 с.; Т.3. - 2014. - 872 с.
3. Чуешов В.И., Чернов М.Ю., Хохлова Л.М. и др. Промышленная технология лекарств. - Харьков: НФАУ, 2002. - С. 393-415.
4. Промышленный регламент производства сиропа «Лимонидин» в АО «Химфарм» и другие нормативные документы по его регистрации в МЗ РК.



Технологическая схема производства сиропа «Лимонидин»

## Лекция 10. ЛФ в виде капсул на основе БАВ растений, их характеристика. Действующие и вспомогательные вещества капсул, контроль их качества. Технология производства капсул и их стандартизация.

**Цель:** Магистранты должны знать организацию научных исследований по технологии производства капсул, подбору рационального их состава, составлению упаковок капсул, их маркировку, определению их стабильности и срока годности, исследование фармакологической активности капсул, разработку и составление проекта инструкции по медицинскому применению капсул и других нормативных документов.

**Основные вопросы и краткое содержание:**

- определение физико-механических и технологических параметров субстанции;
- определение состава активных компонентов ЛС;
- разработка оптимального состава;
- отработка технологии получения;
- исследование фармацевтической доступности препарата *in vitro*;
- разработка опытно-промышленного регламента на производство;
- стандартизация препарата.

### Варианты составов

наполнитель увлажнитель	МКЦ	Лактоза	Крахмал	МКЦ + лактоза	МКЦ + крахмал	Крахмал +лактоза
Вода очищенная	1	7	13	19	25	31
Спирт этиловый 50 %	2	8	14	20	26	32
Крахмальный клейстер 5 %	3	9	15	21	27	33
Крахмальный клейстер 10 %	4	10	16	22	28	34
Раствор коллидона VA-64 20%	5	11	17	23	29	35
Раствор ГПМЦ 10 %	6	12	18	24	30	36

14

Технологическая схема

### Технологическая схема производства капсул «Лимонидин»

#### Характеристика капсулы

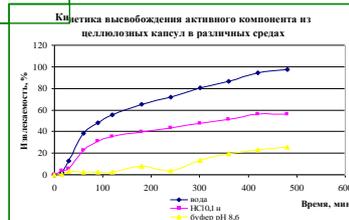
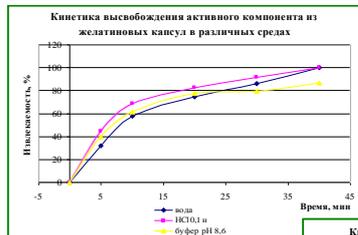
- Размер капсулы № 1
- Корпус и крышечка капсул имеют разные цвета
- Содержимое капсулы - гранулы желтовато-коричневого цвета
- Ср. масса содержимого капсулы - 270.0 мг ± 10 %
- Ср. масса капсулы - 350.0 мг ± 10 %

Характеристика	Показатели
Влажность, %	2,5±0,35
Распадаемость, мин	Не более 1
Фракционный состав, мм, %	
+ 2,0	0,0±0,0
-2,00 + 1,00	65,4±0,1
-1,00 + 0,5	20,5±0,1
-0,5 + 0,25	9,7±0,1
-0,25 + 0,1	2,8±0,1
-0,1	1,6±0,1
Насыпная плотность, г/см <sup>3</sup>	0,58±0,015
Сыпучесть, г/с	9,5±0,05
Угол естественного откоса, °	27±1,00

16



## Исследование фармацевтической доступности капсул *in vitro*



18

## Показатели качества

### Капсулы

- состав на одну капсулу;
- описание;
- подлинность;
- средняя масса капсул (содержимого капсул);
- распадаемость;
- микробиологическая чистота;
- количественное определение;
- упаковка;
- маркировка;
- транспортирование;
- срок хранения.



39

*Вопросы для самоконтроля:*

1. Классификация ЛФ в виде капсул.
2. Действующие и вспомогательные вещества в ЛФ в виде капсул. Их назначение и роль в капсулах.
3. Технологическая схема производства капсул
4. Исследование фармацевтической доступности капсул *in vitro*
5. Определение стабильности и срока годности капсул при долгосрочном и ускоренном режимах их хранения.
6. Доклинические и клинические исследования ЛФ в виде капсул.
7. Как оформляются нормативные документы на ЛФ в виде капсул для их регистрации в медицине как лекарственных препаратов, в том числе проект инструкции по медицинскому их применению?

*Литература:*

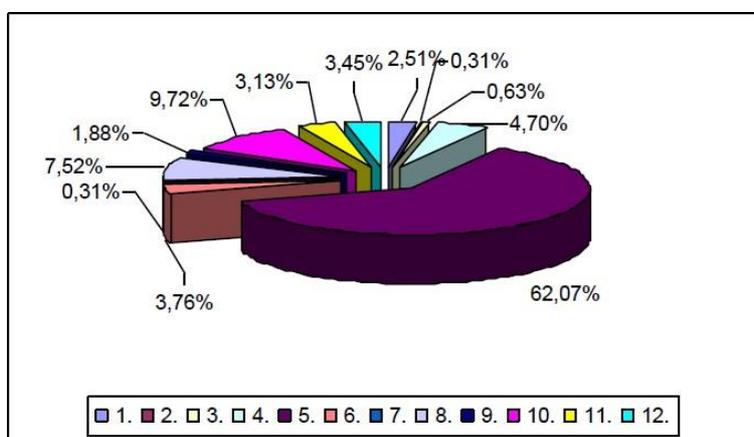
1. Технология лекарственных форм: Учебник в 2 томах. Том 1/ Т.С. Кондратьева, Л.А. Иванова, Ю.И. Зеликсон и др.; Под ред. Т.С. Кондратьевой. – М.: Медицина, 1991. Технология лекарственных форм: Учебник в 2 томах. Том 2/ Р.В. Бобылев, Г.П. Грядунова, Л.А. Иванова и др.; Под ред. Л.А. Ивановой. – М.: Медицина, 1991.
2. Государственная фармакопея Республики Казахстан. - Алматы: Издательский дом «Жибек жолы». - Т.1. - 2008. - 592 с.; Т.2. - 2009. - 804 с.; Т.3. - 2014. - 872 с.
3. Чуешов В.И., Чернов М.Ю., Хохлова Л.М. и др. Промышленная технология лекарств. - Харьков: НФАУ, 2002. - С. 393-415.

4. Промышленный регламент производства сиропа «Лимонидин» в АО «Химфарм» и другие нормативные документы по его регистрации в МЗ РК.

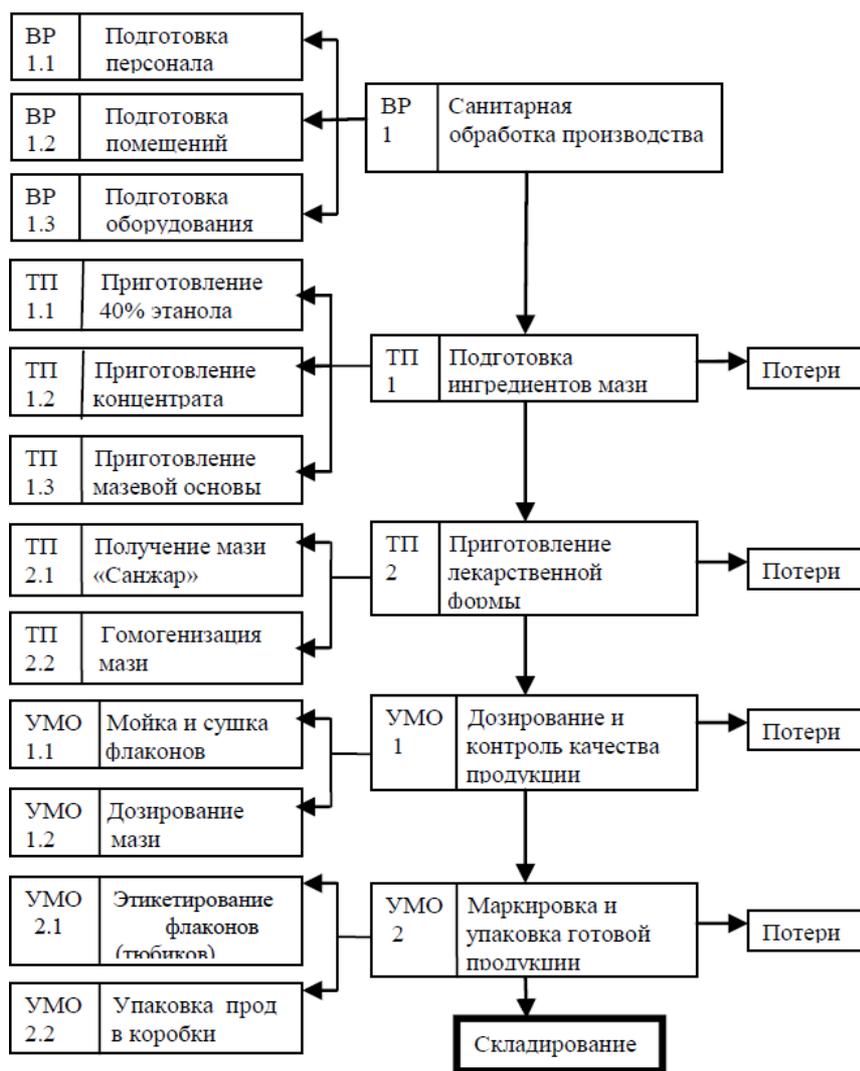
**Лекция 11. Характеристика ЛФ в виде мазей и гелей, их действующие и вспомогательные вещества, роль эксципиентов. Химическая технология производства мазей и гелей, составление технологических схем их производства**

*Цель:* Магистранты должны знать организацию научных исследований по определению и выбору состава действующих веществ (субстанции) и вспомогательных веществ (эксципиентов) при разработке технологии производства мазей и гелей, составлению их технологических схем производства, проведении валидации технологического производства и аналитических методик.

*Основные вопросы и краткое содержание:*



1. препараты для лечения полости рта, 2. тонизирующие препараты, 3. гематологические препараты, 4. ангиопротекторные препараты, 5. препараты для лечения заболеваний кожи, 5. тонизирующие препараты, 6. противовирусные препараты, 7. противовоспалительные и противоревматические препараты, 8. препараты для наружного применения при болевом синдроме при заболеваниях костно-мышечной системы, 9. анальгетические препараты, 10. препараты для уничтожения эктопаразитов, 11. препараты для лечения дыхательной системы, 12. препараты для лечения заболеваний глаз



*Вопросы для самоконтроля:*

1. Классификация ЛФ в виде мазей и гелей, их характеристика.
2. Действующие и вспомогательные вещества в ЛФ в виде мазей и гелей. Их назначение, выбор и роль для мазей и гелей.
3. Разработка и составление технологической схемы производства мазей и гелей
4. Исследование фармацевтической доступности мазей и гелей *in vitro*.
5. Разработка и составление фармацевтической разработки на мази и гели.

*Литература:*

1. Технология лекарственных форм: Учебник в 2 томах. Том 1 / Т.С. Кондратьева, Л.А. Иванова, Ю.И. Зеликсон и др.; Под ред. Т.С. Кондратьевой. – М.: Медицина, 1991. Технология лекарственных форм: Учебник в 2 томах. Том 2/ Р.В. Бобылев, Г.П. Грядунова, Л.А. Иванова и др.; Под ред. Л.А. Ивановой. - М.: Медицина, 1991.
2. Государственная фармакопея Республики Казахстан. - Алматы: Издательский дом «Жибек жолы». - Т.1. - 2008. - 592 с.; Т.2. - 2009. - 804 с.; Т.3. - 2014. - 872 с.
3. Чуешов В.И., Чернов М.Ю., Хохлова Л.М. и др. Промышленная технология лекарств. - Харьков: НФАУ, 2002. - С. 393-415.
4. Промышленный регламент производства мази «Лимонидин» в АО «Химфарм» и другие нормативные документы по его регистрации в МЗ РК.

## **Лекция 12. Показатели качества мазей и гелей, разработка их упаковок, определение стабильности при различных режимах хранения и срока годности, составление проекта инструкции по медицинскому применению**

*Цель:* Магистранты должны знать организацию научных исследований по определению показателей качества мазей и гелей, разработке упаковок, их маркировку, определению стабильности и срока годности мазей и гелей, их фармакологической активности, проведению доклинических и клинических исследований, разработку и составление проекта инструкции по медицинскому применению и других их нормативных документов.

*Основные вопросы и краткое содержание:*

Показатели качества мазей и гелей, первичная и вторичная упаковки, требования к ним, их маркировка. Составление Программы стабильности мазей и гелей и их экспериментальное определение при различных режимах хранения (при долгосрочном хранении и ускоренном режиме хранения), установление срока годности. Проведение углубленных доклинических и клинических исследований на примере мази «Лимонидин», разработка и составление проекта инструкции по медицинскому применению данных лекарственных форм.

*Вопросы для самоконтроля:*

1. Какие показатели качества определяются для мазей и гелей в соответствии с требованиями мировых Фармакопей и ГФ РК? Методология определения показателей качества мазей и гелей.
2. Разработка упаковок мазей и гелей и их маркировка.
3. Определение стабильности и срока годности мазей и гелей при долгосрочном и ускоренном режимах их хранения.
4. Доклинические и клинические исследования ЛФ в виде мазей и гелей.
5. Как оформляются нормативные документы на ЛФ в виде мазей и гелей для их регистрации в медицине как лекарственных препаратов, в том числе проект инструкции по медицинскому их применению?

*Литература:*

1. Технология лекарственных форм: Учебник в 2 томах. Том 1/ Т.С. Кондратьева, Л.А. Иванова, Ю.И. Зеликсон и др.; Под ред. Т.С. Кондратьевой. – М.: Медицина, 1991. Технология лекарственных форм: Учебник в 2 томах. Том 2/ Р.В. Бобылев, Г.П. Грядунова, Л.А. Иванова и др.; Под ред. Л.А. Ивановой. – М.: Медицина, 1991.
2. Государственная фармакопея Республики Казахстан. - Алматы: Издательский дом «Жибек жолы». - Т.1. - 2008. - 592 с.; Т.2. - 2009. - 804 с.; Т.3. - 2014. - 872 с.
3. Чуешов В.И., Чернов М.Ю., Хохлова Л.М. и др. Промышленная технология лекарств. - Харьков: НФАУ, 2002. - С. 393-415.
4. Промышленный регламент производства сиропа «Лимонидин» в АО «Химфарм» и другие нормативные документы по его регистрации в МЗ РК.

## **Лекция 13. ЛФ в виде суппозиториев, выбор состава суппозиториев, технология их производства на основе субстанций из растений, определение показателей их качества. Определение стабильности и срока годности суппозиториев, разработка и составление их упаковок, инструкций по медицинскому применению.**

*Цель:* Магистранты должны знать организацию научных исследований по технологии производства суппозиториев, рациональному подбору их состава, разработке и составлению упаковок, их маркировку, определению их стабильности для установления режима их хранения и срока годности, исследование фармакологической активности

суппозиториям, разработку и составление проекта инструкции по медицинскому применению суппозитория и других нормативных документов

*Основные вопросы и краткое содержание:*

- определение физико-механических и технологических параметров субстанции;
- определение состава активных компонентов в суппозиториях;
- разработка оптимального состава суппозитория, выбор эксципиентов;
- отработка технологии получения суппозитория и составление технологической схемы их производства;
- исследование фармацевтической доступности суппозитория *in vitro*;
- разработка опытно-промышленного регламента на производство суппозитория;
- стандартизация ЛФ в виде суппозитория.

### Варианты составов суппозитория «Лимонидин»

Основа \ Растворитель	МК	МК+ ВЖ	МК+ ЭТ	МК+ Т	ТКЖ	ТКЖ + ЭТ	ТКЖ +Т +ЭТ	В	В+Т	В+ ЭТ	ПЭО
Вода очищенная	1	4	7	10	13	16	19	22	25	28	31
Спирт этиловый 50%	2	5	8	11	14	17	20	23	26	29	32
ДМСО	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33

Примечание: МК – масло какао, ТКЖ – твердый кондитерский жир, В – витепсол, ПЭО – ПЭО-400 и ПЭО-1500, Лб/в – ланолин безводный, Т – твин-80, ВЖ- воск желтый, ЭТ – эмульгатор Т-2, ДМСО – диметилсульфоксид



21

### Состав на один суппозиторий

Действующие вещества, г		
Лимонидин	0,05	ФС РК 42-1259-08
Вспомогательные вещества, г		
Диметилсульфоксид	0,10	Ph. Eur. 2008
Масло какао	1,75	ГФ IX
Эмульгатор Т-2	0,10	ТУ 10.04.40.24.-89, ВФС РК 42-1311-05
<b>Масса суппозитория</b>	<b>2,00</b>	



22

## Технологическая схема производства суппозитриев «Лимонидин»

Характеристика	Показатели
Описание	Суппозитории коричневого цвета, однородные или с полым стержнем в разрезе
Средняя масса суппозитория	2,00 г ± 5 %
Температура плавления, °С	35
Время полной деформации, мин	Не более 7



## Показатели качества

### Суппозитории

- состав на один суппозиторий;
- описание;
- подлинность;
- средняя масса;
- температура плавления;
- время полной деформации;
- микробиологическая чистота;
- количественное определение;
- упаковка;
- маркировка;
- транспортирование;
- срок хранения.



Вопросы для самоконтроля:

1. Классификация ЛФ в виде суппозитриев и их характеристика.
2. Действующие и вспомогательные вещества в ЛФ в виде суппозитриев. Их назначение и роль в суппозиториях.
3. Технологическая схема производства суппозитриев
4. Исследование фармацевтической доступности суппозитриев *in vitro*
5. Определение стабильности и срока годности суппозитриев при долгосрочном и ускоренном режимах их хранения.
6. Доклинические и клинические исследования ЛФ в виде суппозитриев.
7. Как оформляются нормативные документы на ЛФ в виде суппозитриев для их регистрации в медицине как лекарственных препаратов, в том числе проект инструкции по медицинскому их применению?

Литература:

1. Технология лекарственных форм: Учебник в 2 томах. Том 1/ Т.С. Кондратьева, Л.А. Иванова, Ю.И. Зеликсон и др.; Под ред. Т.С. Кондратьевой. – М.: Медицина, 1991.
- Технология лекарственных форм: Учебник в 2 томах. Том 2/ Р.В. Бобылев, Г.П. Грядунова, Л.А. Иванова и др.; Под ред. Л.А. Ивановой. – М.: Медицина, 1991.

2. Государственная фармакопея Республики Казахстан. - Алматы: Издательский дом «Жибек жолы». - Т.1. - 2008. - 592 с.; Т.2. - 2009. - 804 с.; Т.3. - 2014. - 872 с.
3. Чуешов В.И., Чернов М.Ю., Хохлова Л.М. и др. Промышленная технология лекарств. - Харьков: НФАУ, 2002. - С. 393-415.

**Лекция 14. ЛФ в виде таблеток, их характеристика, применение, выбор рационального состава на основе субстанции из растений, технология производства, показатели качества. Определение стабильности таблеток, срока их годности, упаковок, составление проекта инструкции по применению**

*Цель:* Магистранты должны знать организацию научных исследований по технологии производства таблеток, рациональному подбору их состава, разработке и составлению упаковок, их маркировку, определению стабильности таблеток для установления режима их хранения и срока годности, исследование фармакологической активности таблеток, разработку и составление проекта инструкции по медицинскому применению таблеток и других нормативных документов.

*Основные вопросы и краткое содержание:*

Таблетки представляют собой дозированную лекарственную форму, получаемую прессованием лекарственных или смеси лекарственных и вспомогательных веществ, предназначенная для внутреннего, наружного, сублингвального, имплантационного или парентерального применения.

Классификация таблеток

1. По способу получения: прессованные; формованные или тритурационные таблетки
2. По конструктивному признаку: 1) по составу: простые (однокомпонентные) и сложные (многокомпонентные); 2) по структуре строения: каркасные, однослойные и многослойные (не менее 2 слоев).

Покрытие таблеток классифицируют на: дражированное, пленочное и прессованное сухое. Основные группы вспомогательных веществ в производстве таблеток. Предназначены придать таблеточной массе необходимые технологические свойства, обеспечивающие точность дозирования, механическую прочность, распадаемость и стабильность таблеток в процессе хранения. Они должны быть химически индифферентны; не должны оказывать отрицательного воздействия на организм больного, а также на качество таблеток при их приготовлении, транспортировке и хранении. К вспомогательным веществам относятся: 1. Наполнители (разбавители); 2. Связывающие вещества 3. Разрыхляющие вещества; 4. Антифрикционные вещества; 5. Скользящие вещества; 6. Смазывающие вещества; 7. Корректирующие вещества; 8. Красители При изготовлении лекарственных форм из порошкового материала помимо смешения и прессования, проводятся операции измельчения, грануляции и таблетирования. Технологическая схема производства таблеток включает в себя два метода: путем прямого прессования веществ; гранулирование. Подбор оптимальных условий получения таблеток путем прямого прессования веществ заключается в том, что лекарственные препараты тщательно смешивают с необходимым количеством вспомогательных веществ и смесь прессуют на таблеточных машинах. Недостатки (возможность расслаивания таблетлируемой массы, изменение дозировки при прессовании с незначительным количеством действующих веществ и используемое высокое давление). При получении таблеток гранулированием обеспечивается направленное укрупнение частиц в зерна определенной величины. Показатели качества таблеток, условия их хранения.

*Вопросы для самоконтроля:*

1. Классификация ЛФ в виде таблеток, их характеристика.
2. Действующие и вспомогательные вещества в ЛФ в виде таблеток. Их назначение, выбор и роль для таблеток.
3. Разработка и составление технологической схемы производства таблеток

4. Исследование фармацевтической доступности таблеток *in vitro*.
5. Какие показатели качества определяются для таблеток в соответствии с требованиями мировых Фармакопей и ГФ РК? Методология определения показателей качества таблеток.
6. Разработка упаковок таблеток и их маркировка.
7. Определение стабильности и срока годности таблеток при долгосрочном и ускоренном режимах их хранения.
8. Как оформляется фармацевтическая разработка на ЛФ в виде таблеток для их регистрации в медицине как лекарственных препаратов, в том числе проект инструкции по медицинскому их применению?

*Литература:*

1. Технология лекарственных форм: Учебник в 2 томах. Том 1/ Т.С. Кондратьева, Л.А. Иванова, Ю.И. Зеликсон и др.; Под ред. Т.С. Кондратьевой. – М.: Медицина, 1991. Технология лекарственных форм: Учебник в 2 томах. Том 2/ Р.В. Бобылев, Г.П. Грядунова, Л.А. Иванова и др.; Под ред. Л.А. Ивановой. – М.: Медицина, 1991.
2. Государственная фармакопея Республики Казахстан. - Алматы: Издательский дом «Жибек жолы». - Т.1. - 2008. - 592 с.; Т.2. - 2009. - 804 с.; Т.3. - 2014. - 872 с.
3. Чуешов В.И., Чернов М.Ю., Хохлова Л.М. и др. Промышленная технология лекарств. - Харьков: НФАУ, 2002. - С. 393-415.

### **Лекция 15. Методология разработки регистрационного досье на лекарственные препараты в различных лекарственных формах**

*Цель:* Магистранты должны уметь составить и разработать ВАНД и регистрационное досье для растительного сырья и лекарственных форм в соответствии с нормативными требованиями ГФ РК.

*Основные вопросы и краткое содержание:*

ВАНД является главным документом *регистрационного досье*. Проект ВАНД (Временный аналитический нормативный документ, ранее назывался ВФС – Временная фармакопейная статья), разрабатываемый отечественными производителями для лекарственного растительного сырья и получаемых на его основе субстанции и лекарственных форм, после его утверждения в МЗ РК становится официальным документом, имеющим юридическую силу.

*Однако необходимо представить дополнительно к ВАНД для формирования регистрационного досье следующие документы:*

- официальные данные о производителе в соответствии с требованиями НЦЭЛС МЗСЗ РК;
- полные данные о природе, физико-химических и технологических характеристиках, строении, идентификации действующих веществ и вспомогательных веществ, первичной и вторичной упаковок с представлением на них сертификатов или протоколов испытаний, выданные лицензированными лабораториями и подтверждающие все показатели, указанные в ВАНД;
- технологическую схему переработки ЛРС или же производства субстанции, или же производства лекарственных форм, валидацию технологического процесса, валидацию аналитических методик, не являющихся фармакопейными;
- таблицу стабильности образцов на весь период хранения;
- данные биологического скрининга, доклинических и клинических испытаний, подтверждающие безопасность и специфическую фармакологическую активность объектов рассмотрения.

*Вопросы для самоконтроля:*

1. Различие между ВАНД и АНД.

2. Содержание ВАНД и АНД, значение каждого показателя в них для лекарственного растительного сырья, выделяемых из него субстанций и настоек, а также получаемых на основе лекарственных растительных субстанций следующих лекарственных форм в виде сиропов, капсул, суппозиториев, мазей, гелей и таблеток.

3. Принципы составления таблицы стабильности исследуемых образцов и ее значение.

4. Содержание регистрационного досье, его разработка и составление на лекарственные формы в виде настоек, сиропов, капсул, суппозиториев, мазей, гелей и таблеток.

*Литература:*

1. Технология лекарственных форм: Учебник в 2 томах. Том 1/ Т.С. Кондратьева, Л.А. Иванова, Ю.И. Зеликсон и др.; Под ред. Т.С. Кондратьевой. – М.: Медицина, 1991. Технология лекарственных форм: Учебник в 2 томах. Том 2/ Р.В. Бобылев, Г.П. Грядунова, Л.А. Иванова и др.; Под ред. Л.А. Ивановой. – М.: Медицина, 1991.

2. Государственная фармакопея Республики Казахстан. - Алматы: Издательский дом «Жибек жолы». - Т.1. - 2008. - 592 с.; Т.2. - 2009. - 804 с.; Т.3. - 2014. - 872 с.

3. Чуешов В.И., Чернов М.Ю., Хохлова Л.М. и др. Промышленная технология лекарств. - Харьков: НФАУ, 2002. - С. 393-415.

4. Regueiro J., Snchez-Gonzalez C., Vallverd-Queralt A., Simal-Gandara J., Lamuela-Raventys R., Izquierdo-Pulido M. Comprehensive identification of walnut polyphenols by liquid chromatography coupled to linear ion trap–Orbitrap mass spectrometry // Food Chemistry, 2014. - Vol. 152. - P. 340-348.

5. Anu Tuominen, Eija Toivonen, Pia Mutikainen, Juha-Pekka Salminen. Defensive strategies in Geranium sylvaticum. Part 1: Organ-specific distribution of water-soluble tannins, flavonoids and phenolic acids // Phytochemistry, 2013. - Vol.95. - P. 394–407.

6. Жусупова Г.Е. Химия и химическая технология проантоцианидинов. Учебное пособие. Алматы, 2014. - 96 с.

М I H I I C T E P C T B O 3, II. P A B O O X P A H E H I I f l

PE C II YE J i I K I I K A J A X C T A H

AK LJ, HOH E P H O E O 6 1 1 . 1 , E C T B O " X H M < b A P M "

с о р J J A C O B A H O  
T i p C A C C A a T C J I b K O M H T C T a  
< 1 > a p M a u 1 1 1 1 M 3 P K

Y T B E P ) K , I I A I O  
r c 1 1 e n a J b 1 1 b i i A 1 1 p e h o p

  
" 2 9 0 5 "



A. K. 6 y p l < 1 1 1 6 : l c n

п P O M Ы и л J I E H H Ы f l P E T J I A M E H T N 2 8 8

Н а н p O H 3 8 0 ) I C T B O H 3 C T O H K H  
J I I 1 M O H I I J I . M H

с о р J I A C O B A H O

PEKOM E H . I I O B A H O K  
Y T B E P ) K , I I E H M I O

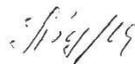
Н а и a J J b H I I K I J , J J I  
- 7

, I I u p , e n o p 1 1 0 n p 0 H 3 B O A C T B Y

  
5 " " 179 200 . [ r .

AO " Y  
- 179 9 6 . f . I O r a i  
i ' 200 : [ " r .

- 13. оараТОВ А.Н., КопОJbYeHKO A.51. no>KapOB3pb1BOOnachOCTb sewecTB 11 MaTep1-taJ0B M cpe.UCTBa 11X TYI.YeHMII. CnpaBO'IHHK, Bbln. 1, 2. X11M11I, M., 1990.
- 14. ПИ60В И.В. no>KapHall onachOCTb sewecTB M MaTepMaJJ0B. CnpaBO'IH1K. XHM11I, M., 1970.
- 15. CaHTTbPHE,le n pas 11na 11 H0pMbl no rHrHeHe Tpy.ua B np0 MbI WJJeHH 0 CTH. 'I.I., r.OMCK: 1-1.nK «OMHY», 1995 r.
- 16. CnpBBO'IHHK XHMHK. T.T. 1-3 , M.-JI. rocXMH3.YBT, 195 1.
- 17. pOCT 12,1,005-88. O6w11e calm rn p1i0 -TeXHHYeCKHCTpe6osaH11I K B03.IIYXY pa6oYeH 30Hbl
- 18. O6 w11e npaB11JJa B3pbIB06e3onachOCTH .IlnII B3pb1B0no >Kapoonachbl X XI-IMH'leCK1X, tt eq>TeXHM1YeCKHX H Heqnepepa6aTbIBBIOWHX np0I-13B0.UCTB, M., Mernnyprnl, 1989.
- 19. OCT 64-034-87 . Cpe.acTba neKapcTBeHHb1e B KpenK0H yn aKosKe. YnaKOBKa, MapKHp0BKB, TpaHcnopTHp0Balme H xpaHeH11e

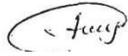
/ HaYaJbHHK I... (rn  I1p11cnaesa )( (.11.

HaYaJbH HK OTK  fy.UblMeHKO E.B.

HaYaJbHHK TIT.L(O  - 3axap'leHKO JI.CI>.

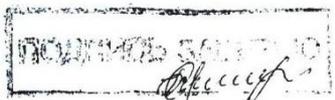
HaYaJbHHK MexaHWleCKOH cny>K6b1  M II rI e H KOBA.M.

**Начальник энергетической службы *cn11u11H A.A.***

Ha'IBJJbHHK OT.aena MeTp0JJ0rHH  Awypoe 11.10.

Ha'IBJJbHHK OT.aena  
TE, OT, YC H 3K0JJ0rHH  Cap6aes H.X.

PernaMeHT C0CTaBHJJ:  
.U0UeHT Ka<jie.Upbl QX II XTIC  
KB3H Y HM. anb-<l>apa611  ) (ycynoaa r.E.



**УТВЕРЖДЕН**

Генеральный директор  
АО «Химфарм»



Р.Ш. Байгарин

\_\_\_\_\_ 201\_\_ г.

**ЭКСПЕРТИЗА ПРОВЕДЕНА**

РГП на ПХВ «Национальный центр  
экспертизы лекарственных средств»  
Т. Д. Бердимуратова  
« 11 » \_\_\_\_\_ 201\_\_ г.



**ПРИКАЗ**

Комитета контроля медицинской  
и фармацевтической деятельности  
МЗ РК  
« 08 » \_\_\_\_\_ 201\_\_ г.  
№ 373



**АНАЛИТИЧЕСКИЙ НОРМАТИВНЫЙ ДОКУМЕНТ**

**Наименование лекарственного препарата**

Лимонидин тұнбасы 100 мл

Лимонидин, настойка 100 мл

МНН: -

**Наименование и страна организации – производителя**

АО «Химфарм», Казахстан

**Наименование и страна владельца регистрационного удостоверения**

АО «Химфарм», Казахстан

**Предприятие и страна организации - упаковщика**

АО «Химфарм», Казахстан

АНД РК 42 – 2057-11

Срок введения установлен с

« 08 » \_\_\_\_\_ 201\_\_ г.

Взамен ВФС РК 42-1820-07

Срок действия до

« 08 » \_\_\_\_\_ 201\_\_ г.

ИЗДАНИЕ ОФИЦИАЛЬНОЕ

ПЕРЕПЕЧАТКА ВОСПРЕЩЕНА



АНД на настойку «Лимонидин»