

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ УКРАИНЫ  
ЗАПОРОЖСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ  
КАФЕДРА ТЕХНОЛОГИИ ЛЕКАРСТВ

**НАДЛЕЖАЩАЯ ПРАКТИКА (GMP, GPP)**  
**Модуль 1**

**Учебно-методическое пособие**  
**для студентов фармацевтического факультета заочной**  
**формы 2,5, 4,5, 5 и 5,5 лет обучения по специальности**  
**«Фармация».**

**Запорожье**  
**2016**

УДК 615.1(075.8)  
ББК 52.82я7.3  
Н 17

Учебно-методическое пособие разработали:

проф. Гладышев В.В.,  
доц. Бирюк И.А.,  
ст.преп. Куринной А.В.,  
доц. Пучкан Л.А.

Надлежащая практика (GMP, GPP). Модуль 1 : учебно-методическое пособие для студентов фармацевтического факультета заочной формы 2,5, 4,5, 5 и 5,5 лет обучения по специальности «Фармация» / Гладышев В. В., Бирюк И. А., Куринной А. В., Пучкан Л. А. – Запорожье : ЗГМУ, 2016. – 69 с. рус.

Утверждено на методическом заседании кафедры технологии лекарств (протокол № 8 от 18.02.2016);

Утверждено на заседании цикловой методической комиссии фармацевтических дисциплин (протокол № 7 от 24.03.2016)

Утверждено на Центральном Методическом Совете ЗГМУ. (протокол № 5 от 02.06.2016)

Рекомендовано в качестве учебно-методического пособия для студентов фармацевтического факультета заочной формы 2,5, 4,5, 5 и 5,5 лет обучения по специальности «Фармация»

## Содержание

|   |    |
|---|----|
| Предисловие.....  | 4  |
| Тематический план выполнения практических занятий и лекционного курса по дисциплине «Надлежащая практика (GMP, GPP)»..... | 5  |
| Тематический план самостоятельного изучения модуля «Надлежащая практика (GMP, GPP)».....                                  | 7  |
| Практическое занятие № 1.....   | 8  |
| Производство стерильных лекарственных средств условиях НПЦ (GMP).....   | 11 |
| Асептические условия приготовления лекарственных форм.....  | 30 |
| Методические рекомендации к выполнению практической работы.....   | 36 |
| Рецепты для выполнения практической работы.....   | 41 |
| Ситуационные задачи.....  | 47 |
| Итоговый модульный контроль.....  | 48 |
| Тестовые задания по дисциплине «Надлежащая практика (GMP, GPP)».....  | 49 |
| Список использованной литературы.....   | 69 |

## Предисловие

Основной целью и задачей дисциплины является изучение студентами национальной модели стандартов надлежащей производственной (GMP, НПП) и надлежащей аптечной практики (GPP, НАП), а также формирование навыков в изготовлении стерильных и асептических лекарственных средств, требующих особые условия технологии и особенности контроля качества; формирование навыков в изготовлении нестерильных лекарственных форм аптечного и промышленного производства.

Учебно-методическое пособие для студентов II фармацевтического факультета 2,5, 4,5, 5 и 5,5 лет обучения по специальности «Фармация» составлено в соответствии с программой по дисциплине; с учетом национальной модели стандартов надлежащей аптечной практики, а также требований надлежащей производственной практики. Оно включает требования GMP и GPP ко всем аспектам промышленного и аптечного изготовления, а также лекарственным формам, изготовленным в асептических условиях.

Структурное построение тем дано в едином плане: дидактические цели и мотивация занятия, теоретическое обоснование, учебные вопросы, задания для практической работы, блок-схемы и технологические схемы производства лекарственных форм; ситуационные задачи.

Для отчета по результатам занятия студент должен представить блок-схемы и технологические схемы по предлагаемой рецептуре с учетом требований надлежащей аптечной практики, или решением ситуационных заданий в соответствии с требованиями надлежащей производственной практикой.

Таблица 1

**Тематический план выполнения практических занятий и лекционного курса по дисциплине «Надлежащая практика (GMP, GPP)»**

| Практические занятия |   |          |
|----------------------|---|----------|
| 1.                   | Надлежащая аптечная практика при изготовлении стерильных лекарственных средств и средств, требующих изготовления в асептических условиях (инъекционные растворы, лекарственные формы для глаз, лекарственные средства для новорожденных). Надлежащая аптечная практика при изготовлении нестерильных лекарственных средств (мягкие лекарственные формы) | 3 часа   |
| Лекции               |   |          |
| 1.                   | Основные принципы и правила надлежащей производственной практики при организации производств стерильных и нестерильных лекарственных средств  | 2 часа   |
| В зачётную книгу:    |   | 36 часов |

Программа дисциплины составлена таким образом, чтобы студенты ознакомились с совокупностью действий, способствующих обеспечению качества стерильных и асептически изготовленных лекарственных средств, а также мягких лекарственных форм (мази, линименты), суппозиторий, которые производятся на фармацевтических предприятиях и в аптеках, а также с требованиями GMP и GPP к технологическому процессу, контролю качества, персоналу, помещениям, оборудованию, документации, лекарственным и вспомогательным веществам, упаковке при производстве лекарственных средств.

Формы текущего контроля включают решение расчетных и ситуационных задач, тестовых заданий, устный опрос, контроль практических навыков.

Текущий контроль осуществляется на практических занятиях в соответствии с конкретными целями и во время индивидуальной работы преподавателя со студентами.

Самостоятельная работа студента контролируется на практических занятиях, во время контроля тематического модуля и/или на итоговом модульном контроле.

Итоговый контроль проводится на практических занятиях путем написания контрольной работы, решения ситуационных задач. Рекомендуется, также, компьютерное тестирование, оценивание практических навыков.

Итоговый контроль модуля осуществляется по его окончании и предусматривает решение ситуационных, расчетных и тестовых заданий, устное собеседование, контроль практических навыков.

Только для внутреннего использования

## **Тематический план самостоятельного изучения модуля «Надлежащая практика (GMP, GPP)»**

1. Основные положения фармацевтического законодательства ЕС.
2. Основные принципы и требования Надлежащей производственной практики для обеспечения качества лекарственных препаратов.
3. Общие и гигиенические требования GMP к производственному персоналу. Обязанности руководства по этому вопросу. Организация обучения персонала.
4. Принципы и требования Надлежащей лабораторной практики (GLP) для обеспечения надлежащего контроля качества.
5. Принципы и требования Надлежащей аптечной практики (GPP), в отношении качества продукции, к персоналу, помещениям, документации.
6. Требования GPP к технологическим процессам при изготовлении нестерильных лекарственных средств в условиях аптек.

## **Практическое занятие № 1**

**Тема:** *Надлежащая аптечная практика при изготовлении стерильных лекарственных средств и средств, требующих изготовления в асептических условиях (инъекционные растворы, лекарственные формы для глаз, лекарственные средства для новорожденных). Надлежащая аптечная практика при изготовлении нестерильных лекарственных средств (мягкие лекарственные формы)*

### **Дидактические цели и мотивация занятия.**

Целью занятия является знать общие организационные и соответствующие технические мероприятия, проводимые в аптеках для предотвращения перекрёстной и бактериальной контаминации; изучение комплекса мероприятий при изготовлении стерильных лекарственных средств, которые обеспечивают минимум риска микробной контаминации, частицами и пирогенными веществами инъекционных растворов, глазных лекарственных форм, лекарств для новорожденных. Изучение совокупности действий, которые обеспечивают качество стерильных и асептически приготовленных лекарственных средств в аптеках, а также дополнительные требования к контролю качества, персоналу, помещениям, оборудованию, документации, лекарственным и вспомогательным веществам, упаковке и технологическому процессу.

Уметь составить технологическую схему производства мягких лекарственных форм.

Изучить общие принципы и основные правила и инструкции надлежащей аптечной практики (НАП).

Знать структуру руководства по надлежащей аптечной практике.

Освоить инструкцию к руководству по НАП по приготовлению мягких лекарственных средств.

Освоить общие принципы и правила надлежащей аптечной практики (GPP) при производстве нестерильных лекарственных средств.

### **Вопросы для самоподготовки**

1. Структура руководства по надлежащей аптечной практике НАП (GPP).
2. Основные положения и требования, изложенные в 9 разделах руководства по НАП:
  - 2.1. Управление качеством.
  - 2.2. Персонал.
  - 2.3. Помещения и оборудования.
  - 2.4. Документация.
  - 2.5. Лекарственные и вспомогательные вещества и материалы.
  - 2.6. Упаковка.

- 2.7. Технология и контроль качества экстемпоральных лекарственных средств.
3. Приложение к руководству по НАП «Инструкция по приготовлению мягких лекарственных средств в условиях аптеки». Структура. Основные положения (правила).
4. Общие требования надлежащей производственной практики (GMP ЕС). Производство стерильных лекарственных средств и лекарственных средств, изготовленных в асептических условиях.
  - 4.1 Чистые зоны
  - 4.2 Классификация чистых зон
  - 4.3 Операции, выполняемые в зонах с различными классами чистоты
  - 4.4 Рекомендуемые пределы при микробиологическом контроле чистых зон в «функционирующем состоянии»
5. Требования к помещениям и персоналу
6. Технологический процесс.
7. Стерилизация. Методы стерилизации. Требования GMP ЕС к микробиологической чистоте стерильных лекарственных форм.
  - 7.1 Термическая стерилизация: влажный жар, сухой жар.
  - 7.2 Радиационная стерилизация
  - 7.3 Стерилизация окисью этилена
  - 7.4 Стерильная фильтрация
8. Процесс окончания производства стерильной продукции
9. Контроль качества.
  10. Общие требования к НАП изготовлению стерильных лекарственных средств и средств, требующих изготовления в асептических условиях.
    - 10.1 Требования к персоналу
    - 10.2 Помещения и оборудование
    - 10.3 Документация
    - 10.4 Технологический процесс
    - 10.5 Упаковка
  11. Характеристика лекарственных средств, требующих изготовления в асептических условиях
    - 11.1 Лекарственные формы для парентерального применения
    - 11.2 Лекарственные формы для лечения глаз
    - 11.3 Лекарственные формы с антибиотиками
    - 11.4 Лекарственные формы для детей
  12. Технологические операции, используемые при изготовлении стерильных лекарственных форм
    - 12.1 Растворение, смешение
    - 12.2 Изотонирование
    - 12.3 Стабилизация

- 12.4 Фильтрация
- 12.5 Стерилизация
- 12.6 Упаковка, маркировка
- 13. Контроль качества
  - 13.1 Входной контроль качества сырья и материалов
  - 13.2 Внутриаптечный контроль качества стерильных и асептически изготовленных лекарственных средств
    - 13.2.1 Письменный, опросный, органолептический контроль
    - 13.2.2 Физический контроль
    - 13.2.3 Химический контроль.
- 14. Общие требования к организации технологического процесса при производстве мягких лекарственных форм (мазей, линиментов) в соответствии с принципами и правилами GMP.
- 15. Общие технические и организационные мероприятия проводимые на различных стадиях производства мягких лекарственных средств для предотвращения перекрёстной и микробной контаминации.
- 16. Требования к производственным помещениям и оборудованию при производстве нестерильных мягких лекарственных средств.
- 17. Требования к упакованному материалу и операциям по упаковке.

## ПРОИЗВОДСТВО СТЕРИЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ в УСЛОВИЯХ НПП (GMP)

### Принцип

При производстве стерильной продукции к процессу производства предъявляются особые требования, чтобы свести к минимуму риск контаминации микроорганизмами, частицами и пирогенными веществами. Это во многом зависит от квалификации, обучения и производственной дисциплины работающего персонала. Особенно важное значение имеет обеспечение качества; при этом типе производства необходимо строго следовать тщательно организованным и прошедшим валидацию способам приготовления и методике. Никакая конечная стадия процесса или испытание готовой продукции не могут рассматриваться в качестве единственного фактора, удостоверяющего стерильность или другие стороны качества.

*Примечание.* Настоящее руководство не устанавливает детализированные методы определения чистоты воздуха, поверхностей и т.д. по числу микроорганизмов и частиц. По этим вопросам рекомендуется руководствоваться другими документами, такими как стандарты CEN/ISO.

### Общие требования

1. Стерильную продукцию необходимо производить в чистых зонах, доступ в которые (персонала и/или поступление оборудования, сырья и материалов) должны осуществляться через воздушные шлюзы. Чистые зоны должны обслуживаться таким образом, чтобы соответствовать стандарту чистоты, и снабжаться воздухом, который прошел через фильтры соответствующей эффективности.

2. Различные операции по подготовке компонентов (*первичной упаковки*), приготовлению препаратов и наполнению, должны осуществляться в отдельных зонах внутри чистой зоны. Производственные операции делятся на две категории: во-первых, когда продукция окончательно стерилизуется в первичной упаковке и, во-вторых, выполняемые в асептических условиях на нескольких или всех стадиях.

3. Чистые зоны для производства стерильной продукции классифицируются в соответствии с требуемыми характеристиками окружающей среды. Каждая производственная операция требует соответствующего уровня чистоты окружающей среды в «функционирующем» состоянии для сведения к минимуму риска контаминации частицами или микроорганизмами продукции или обрабатываемых материалов.

Для того чтобы соответствовать требованиям «в функционирующем» состоянии эти зоны должны быть спроектированы так, чтобы обеспечить точно определенный уровень чистоты воздуха в «оснащенном» состоянии. «Оснащенное» состояние — это условие, при котором система чистого

помещения полностью подготовлена, производственное оборудование полностью установлено и готово к работе, но персонал отсутствует. «Функционирующее» состояние — это условие, при котором система чистого помещения и оборудование функционируют в установленном режиме с определенным числом работающего персонала.

Для производства стерильных лекарственных средств, как правило, выделяют четыре класса.

**Класс А.** Локальная зона для операций, при которых контаминация представляет высокий риск, например: зоны наполнения, укупоривания емкостей, вскрытия ампул и флаконов, смешивания в асептических условиях. Как правило, такие условия обеспечиваются ламинарным потоком воздуха на рабочем месте. Системы ламинарного потока воздуха на рабочем месте должны обеспечивать равномерную скорость воздуха  $0,45 \text{ м/с} \pm 20 \%$  (руководящий норматив).

**Класс В.** Окружающая среда для зоны класса А в случае приготовления и наполнения в асептических условиях.

**Классы С и D.** Чистые зоны для осуществления менее критических стадий производства стерильной продукции.

Классификация чистых зон по максимально допустимому числу частиц в воздухе приведена в табл. 1.

Таблица 2

**Классификация чистых зон по максимально допустимому числу частиц в воздухе**

| Класс | «Оснащенное» состояние**  |        | «Функционирующее» состояние |        |
|-------|---|--------|-----------------------------|--------|
|       | Максимально допустимое число частиц в $1 \text{ м}^3$ воздуха при размере частиц равном или большем |        |                             |        |
|       | 0,5 мкм   | 5 мкм  | 0,5 мкм                     | 5 мкм  |
| А     | 3 500   | 0      | 3 500                       | 0      |
| В*    | 3 500   | 0      | 350 000                     | 2 000  |
| С*    | 350 000   | 2 000  | 3 500 000                   | 20 000 |
| Д*    | 3 500 000   | 20 000 | не нормируется***           |        |

\*Для достижения классов чистоты В, С и D требуется кратность воздухообмена, учитывающая размер комнаты, находящееся в ней оборудование и персонал. Для зон, имеющих классы чистоты А, В и С, система снабжения воздухом должна иметь соответствующие фильтры, такие как фильтры HEPA.

\*\*Значения максимально допустимого числа частиц в оснащенном состоянии примерно совпадают с нормами Федерального стандарта США 209 Е и классификацией ISO следующим образом: классы А и В

соответствуют классу 100, М 3.5, ISO 5; класс С соответствует классу 10 000, М 5.5, ISO 7; класс D соответствует классу 100 000, М 6.5, ISO 8.

\*\*\*Требования и пределы для этой зоны будут зависеть от характера выполняемых операций.

Примеры операций, которые следует выполнять в зонах с различными классами чистоты, приведены ниже в табл. 2 (см. также пункты 11 и 12).

Таблица 3

**Примеры операций, которые следует выполнять в зонах с различными классами чистоты**

| <b>Класс</b> | <b>Примеры технологических операций для продукции, стерилизуемой в первичной упаковке (см. пункт 11)</b>   |
|--------------|--|
| A            | Наполнение продукцией, когда риск почти исключается  |
| C            | Приготовление растворов, когда риск почти исключается.<br>Наполнение продукцией                            |
| D            | Приготовление растворов и подготовка компонентов ( <i>первичной упаковки</i> ) для последующего наполнения |

| <b>Класс</b> | <b>Примеры технологических операций для приготовления в асептических условиях (см. пункт 12)</b> |
|--------------|--|
| A            | Приготовление и наполнение в асептических условиях   |
| C            | Приготовление растворов, подлежащих фильтрации   |
| D            | Работа с компонентами ( <i>первичной упаковкой</i> ) после мойки                                 |

Допустимое число частиц для «оснащенного» состояния, указанное в таблице, должно достигаться после короткого периода уборки в течение 15-20 минут (руководящий норматив) после завершения операций при отсутствии персонала. Допустимое число частиц для класса А в «функционирующем» состоянии, приведенное в таблице, должно всегда поддерживаться в зоне, которая непосредственно окружает продукцию, если продукция или открытая емкость подвергаются воздействию окружающей среды. Принято, что не всегда возможно продемонстрировать соответствие стандартам по содержанию частиц в месте наполнения при ведении технологического процесса вследствие образования частиц или капель из самой продукции.

4. Для контроля различных классов чистоты по частицам в «функционирующем» состоянии зоны необходимо проверять.

5. Для контроля различных классов микробиологической чистоты в «функционирующем» состоянии зоны необходимо проверять (см. табл. 4).

Таблица 4

**Рекомендуемые пределы при микробиологическом контроле чистых зон в «функционирующем» состоянии**

| <b>Рекомендуемые пределы микробиологической контаминации*</b> |   |  |  |   |
|---|---|--|--|---|
| <b>Класс</b>  | <b>Проба воздуха, КОЕ/м<sup>3</sup></b> | <b>Седиментация на пластину (d = 90 мм), КОЕ/4 ч**</b> | <b>Контактные пластины (d = 55 мм), КОЕ/пластина</b> | <b>Отпечаток 5 пальцев в перчатке, КОЕ/перчатка</b> |
| A   | <1                                      | <1   | <1   | <1  |
| B   | 10                                      | 5  | 5  | 5   |
| C   | 100                                     | 50   | 25   | -   |
| D   | 200                                     | 100  | 50   | -   |

\* Указаны средние значения.

\*\* Отдельные пластины для седиментации могут экспонироваться менее 4 часов.

При выполнении операций в асептических условиях должен проводиться частый контроль с использованием таких методов, как седиментация на пластины, отбор проб из объема воздуха и с поверхностей (например, с помощью смывов и контактных пластин). Методы отбора проб, используемые в «функционирующем» состоянии, не должны наносить вред защите зоны. Результаты контроля должны быть рассмотрены, когда проводится обзор документации протокола серии для реализации готовой продукции. После критических операций требуется проводить контроль поверхностей и персонала.

Требуется также дополнительно осуществлять микробиологический контроль, когда не проводятся технологические операции, например, после валидации систем, очистки и санитарной обработки.

6. Должны быть установлены пределы по результатам контроля частиц и микроорганизмов и соответствующие сигналы тревоги и действия. В рабочих методиках должны быть описаны корректирующие действия, если эти пределы превышены.

**Изолирующая технология**

Использование изолирующей технологии сокращает необходимость присутствия человека в производственных зонах, в результате чего значительно снижается риск микробиологической контаминации продукции, производимой в асептических условиях, из окружающей среды. Имеется много типов изоляторов и передаточных устройств. Изолятор и окружающая его среда должны быть сконструированы таким образом, чтобы в соответствующей зоне обеспечивалось требуемое качество воздуха. Изоляторы, изготовленные из различных материалов, в

большей или меньшей степени подвержены повреждениям изоляции и разгерметизации. Конструкции передаточных устройств могут варьировать от устройств с одинарной или двойной дверью до полностью герметизированных систем, включающих стерилизацию.

Передача материалов внутрь и наружу устройства является одним из наиболее серьезных потенциальных источников контаминации. Обычно пространство внутри изолятора является ограниченной зоной для ведения операций, которые требуют самого минимального риска контаминации или его отсутствия, хотя признано, что в рабочей зоне всех таких устройств может отсутствовать ламинарный поток воздуха. Требования к чистоте воздуха в пространстве, окружающем изолятор, зависят от его конструкции и назначения. Чистоту этого пространства необходимо контролировать; в случае производства в асептических условиях для него требуется по крайней мере класс чистоты D.

8. Эксплуатация изоляторов может быть начата только после проведения соответствующей валидации. Валидация должна учитывать все критические факторы изолирующей технологии, например, качество воздуха внутри и снаружи (окружающего пространства) изолятора, санитарную обработку изолятора, процессы передачи и целостность изолятора.

9. Постоянно следует проводить контроль, включающий частые испытания герметичности изолятора и узлов перчатки/рукава.

### **Технология выдувания/наполнения/герметизации**

10. Устройства для выдувания/наполнения/герметизации — это специально сконструированные машины, где в одном автоматическом комплексе в течение одного непрерывного технологического процесса изтермопластичного гранулята формируются первичные упаковки, которые затем наполняются и герметизируются. Оборудование для технологии выдувания/наполнения/герметизации, используемое для производства в асептических условиях, снабженное эффективным потоком воздуха с классом А, может быть установлено в окружающей среде по крайней мере класса С при условии использования одежды для классов А/В. Окружающая среда в «оснащенном» состоянии должна соответствовать нормам как по числу частиц, так и по содержанию жизнеспособных микроорганизмов, а в «функционирующем» состоянии — только по содержанию жизнеспособных микроорганизмов. Оборудование для технологии выдувания/наполнения/герметизации, используемое в производстве продукции, стерилизуемой в первичной упаковке, должно быть установлено в окружающей среде по крайней мере класса D.

Учитывая особенности и специфику этой технологии, необходимо уделять особое внимание по крайней мере следующему: конструкции и

квалификации оборудования, валидации и воспроизводимости процессов «очистка-на-месте» и «стерилизация-на-месте», пространству чистой комнаты, которое является окружающей средой для расположенного там оборудования, обучению оператора и его одежде, а также доступам в критическую зону оборудования, включая любой монтаж в асептических условиях перед началом наполнения.

### **Продукция, стерилизуемая в первичной упаковке**

11. Подготовку первичных упаковок и приготовление большинства препаратов необходимо проводить по крайней мере в окружающей среде класса D, чтобы обеспечить достаточно низкий уровень риска контаминации частицами и микроорганизмами, подходящий для фильтрации и стерилизации. Если микробная контаминация представляет особый риск для продукции, например, когда продукция является хорошей питательной средой для роста микроорганизмов, или ее стерилизации предшествует достаточно длительное время, или технологический процесс ведется в основном в открытых емкостях, приготовление должно осуществляться в окружающей среде класса C.

Наполнение продукцией перед окончательной стерилизацией должно осуществляться в окружающей среде по крайней мере класса C.

Если существует повышенный риск контаминации продукции из окружающей среды, например, когда наполнение первичной упаковки происходит медленно, или первичная упаковка имеет широкое горло, или заполненные первичные упаковки находятся открытыми больше нескольких секунд перед герметизацией, наполнение должно осуществляться в зоне класса A с окружающим пространством по крайней мере класса C. Приготовление и фасовку мазей, кремов, суспензий и эмульсий перед окончательной стерилизацией необходимо, как правило, осуществлять в окружающей среде класса C.

### **Приготовление в асептических условиях**

12. Обращение с первичными упаковками после мойки должно происходить в окружающей среде, имеющей по крайней мере класс D. Обработка стерильного исходного сырья и первичной упаковки, если в последующем не предусмотрена стерилизация или стерилизующая фильтрация, должна осуществляться в рабочей зоне класса A с окружающей ее средой класса B.

Приготовление растворов, которые во время технологического процесса подлежат стерилизующей фильтрации, следует проводить в окружающей среде класса C; если стерилизующая фильтрация не проводится, то подготовку материалов и приготовление продукции

необходимо осуществлять в рабочей зоне класса А с окружающей ее средой класса В.

Проводить обработку и наполнение продукцией, приготовленной в асептических условиях, требуется в рабочей зоне класса А с окружающей ее средой класса В.

Передачу (*транспортирование*) неокончательно укупоренных первичных упаковок с продукцией, например, лиофилизированной, до завершения процесса укупорки необходимо осуществлять либо в зоне класса А, находящейся в окружающей среде класса В, либо в герметичных передаточных боксах в окружающей среде класса В.

Приготовление и фасовку стерильных мазей, кремов, суспензий и эмульсий требуется проводить в рабочей зоне класса А, находящейся в окружающей среде класса В, если продукция находится в открытых емкостях и в последующем не подвергается стерилизующей фильтрации.

### **Персонал**

13. В чистых зонах должно присутствовать только минимальное количество требующегося персонала; это особенно важно при ведении технологического процесса в асептических условиях. Инспектирование и контроль, насколько это возможно, следует осуществлять извне чистых зон.

14. Весь персонал (включая сотрудников, занимающихся уборкой и техническим обслуживанием), работающий в таких зонах, должен регулярно проходить обучение по дисциплинам, связанным с надлежащим производством стерильной продукции, включая вопросы гигиены и основы микробиологии. Если необходимо, чтобы посторонние сотрудники, не прошедшие такого обучения (например, работающие по контракту строители или наладчики оборудования), находились в чистом помещении, то они должны быть тщательно проинструктированы и за ними должен быть установлен строгий надзор.

15. Персонал, участвующий в обработке сырья из тканей животных или работающий с культурами микроорганизмов, которые не используются в текущем технологическом процессе, не должен входить в зоны по производству стерильной продукции, если он не следует строгим и четко установленным методикам по входу.

16. Необходимы высокие требования к личной гигиене и чистоте. Сотрудники, занятые в производстве стерильных препаратов, должны быть проинструктированы о том, что они обязаны докладывать о любых обстоятельствах, которые могут быть причиной распространения аномального количества или типов загрязнений; при возникновении таких обстоятельств желательны периодические проверки здоровья сотрудников. Действия, предпринимаемые в отношении персонала,

который может стать источником микробиологической контаминации, должны определяться назначенным компетентным лицом.

17. Переодеваться и мыться необходимо в соответствии с письменными методиками, разработанными так, чтобы свести к минимуму риск контаминации одежды для работы в чистых зонах и не внести загрязнения в чистые зоны.

18. В чистых зонах не допускается носить наручные часы и ювелирные украшения, а также использовать косметику.

19. Необходимо, чтобы одежда и ее качество соответствовали процессу и классу рабочей зоны. Одежду следует носить таким образом, чтобы защитить продукцию от контаминации.

Описание требуемой одежды для каждого класса приведено ниже.

**Класс D:** волосы и борода (при наличии) должны быть закрыты. Следует носить обычный защитный костюм и соответствующую обувь или бахилы. Должны быть приняты соответствующие меры, предотвращающие любую контаминацию чистой зоны извне.

**Класс C:** волосы, а также борода и усы (при их наличии) должны быть закрыты. Необходимо носить комбинезон или брючный костюм, плотно прилегающий на запястьях и имеющий высокий воротник, а также соответствующую обувь или бахилы. От них практически не должны отделяться волокна или частицы.

**Класс A/B:** головной убор должен полностью закрывать волосы, а также бороду и усы (при их наличии); он должен быть вставлен в воротник костюма; необходимо на лице носить маску для предотвращения распространения капелек. Следует носить соответствующим образом простерилизованные и неопудренные резиновые или пластиковые перчатки и простерилизованные или продезинфицированные бахилы. Нижние края брюк должны быть вставлены в бахилы, а рукава одежды — в перчатки. Защитная одежда практически не должна выделять волокна или частицы и должна задерживать частицы, отделяющиеся от тела.

20. Повседневную одежду запрещается вносить в комнаты для переодевания, ведущие в помещения классов B и C. Каждый рабочий в зоне класса A/B должен быть обеспечен чистой стерильной (простерилизованной или прошедшей соответствующую санитарную обработку) защитной одеждой для каждой смены или по крайней мере на один день, если это оправдано результатами контроля. Перчатки во время работы требуются регулярно дезинфицировать. Маски и перчатки необходимо менять по крайней мере каждую смену.

21. Одежду для чистых помещений необходимо очищать и обращаться с ней таким образом, чтобы она не подвергалась дополнительному загрязнению, которое впоследствии может стать причиной контаминации. Эти работы необходимо выполнять в

соответствии с письменными методиками. Для такой одежды желательно иметь отдельные прачечные. Неправильная обработка одежды повреждает волокна ткани, что увеличивает риск отделения частиц.

### **Помещения**

22. В чистых зонах все открытые поверхности должны быть гладкими, непроницаемыми и неповрежденными, чтобы свести к минимуму образование и накопление частиц или микроорганизмов, а также позволить многократно применять очищающие и при необходимости дезинфицирующие средства.

23. Для уменьшения накопления пыли и облегчения уборки в помещениях не должно быть углублений, не поддающихся очистке, и должно быть как можно меньше выступающих краев, полок, шкафов и оборудования. Двери должны быть сконструированы так, чтобы отсутствовали углубления, которые недоступны для очистки; по этой же причине нежелательно использование раздвижных дверей.

24. Подвесные потолки должны быть герметизированы, чтобы предотвратить контаминацию из пространства над ними.

25. Трубы, каналы и другие коммунальные сооружения должны быть установлены таким образом, чтобы не создавалось углублений и незакрытых отверстий, а также отсутствовали поверхности, которые не доступны для очистки.

26. Запрещено располагать раковины и стоки в зонах класса А/В, где процесс производства должен проходить в асептических условиях. В других зонах между машиной и раковиной или стоком должны быть воздушные пространства. Напольные стоки в чистых комнатах с более низким классом должны быть снабжены сифонами или водными затворами для предотвращения обратного тока.

27. Комнаты для переодевания должны быть сконструированы как воздушные шлюзы и использоваться для обеспечения физического разделения различных этапов смены одежды и, таким образом, свести к минимуму контаминацию защитной одежды микроорганизмами и частицами. Они должны эффективно вентилироваться отфильтрованным воздухом. Последняя часть комнаты для переодевания в «оснащенном» состоянии должна иметь тот же класс чистоты, что и зона, в которую она ведет. Иногда желательно использовать отдельные комнаты для смены одежды на входе и на выходе из чистых зон. Как правило, устройства для мытья рук должны быть только в начале комнат для переодевания.

28. Обе двери воздушного шлюза не должны быть открыты одновременно. Для предотвращения открывания в одно и то же время более, чем одной двери должна работать блокирующая система или система визуального и/или звукового предупреждения.

29. Подача отфильтрованного воздуха должна обеспечивать повышенное давление по отношению к окружающим зонам с более низким классом чистоты при всех рабочих условиях, а воздушный поток должен эффективно обтекать зону. Смежные помещения с различными классами должны иметь разницу в давлении 10-15 Па (руководящий норматив). Особое внимание следует уделить защите зоны наибольшего риска, т.е. окружающей среды, непосредственному воздействию которой подвергается продукция или очищенные первичные упаковки, контактирующие с продукцией. Допускаются различные рациональные модификации, связанные с подачей воздуха и разницей давлений, которые могут быть необходимы при наличии некоторых веществ (например: патогенных, высокотоксичных, радиоактивных) или живых вирусов и бактерий или препаратов из них. Для некоторых операций может быть необходима деконтаминация средств обслуживания и обработка воздуха, выходящего из чистой зоны.

30. Необходимо продемонстрировать, что характер воздушных потоков не представляет риска контаминации, например, что с воздушным потоком в зону наибольшего риска для продукции не поступают частицы, источниками которых являются человек, производимая операция или машина.

31. Должна быть предусмотрена система предупреждения, оповещающая о недостаточной подаче воздуха. Если разница в давлении между двумя помещениями является важной, то между ними необходимо установить индикаторы разности давления. Разницу в давлении следует регулярно протоколировать или документировать другим способом.

### **Оборудование**

32. Через перегородку, отделяющую зону класса А или В от производственной зоны с более низкой чистотой воздуха, не должна проходить лента конвейера за исключением случаев, когда сама лента непрерывно стерилизуется (например, в туннеле для стерилизации).

33. Насколько это достижимо, оборудование, фитинги и средства обслуживания должны быть спроектированы и установлены так, чтобы рабочие операции, техническое обслуживание и ремонтные работы можно было проводить вне чистой зоны. Если требуется стерилизация, она должна быть проведена после возможно более полной сборки оборудования.

34. Если обслуживание оборудования было проведено внутри чистой зоны, то зона должна быть очищена, продезинфицирована и/или простерилизована (что подходит) до возобновления процесса, если требуемые нормы чистоты и/или асептики были нарушены во время этой работы.

35. Установки для подготовки воды и системы ее распределения следует проектировать, конструировать и эксплуатировать так, чтобы обеспечить надежную поставку воды соответствующего качества. Их нельзя эксплуатировать сверх проектной мощности. Воду для инъекций необходимо производить, хранить и распределять таким образом, чтобы предотвратить рост микроорганизмов, например, за счет постоянной циркуляции при температуре свыше 70 °С.

36. Все оборудование (такое, как стерилизаторы), системы обработки и фильтрации воздуха, отдушины и газовые фильтры, системы обработки, образования, хранения и распределения воды должны подлежать валидации и плановому техническому обслуживанию; их повторный ввод в действие должен быть разрешен.

### **Санитария**

37. Санитарная обработка чистых зон имеет особо важное значение. Они должны тщательно очищаться в соответствии с письменной программой. В случае проведения дезинфекции необходимо применять несколько типов дезинфицирующих средств. Для обнаружения развития устойчивых штаммов должен предприниматься регулярный контроль.

38. Моющие и дезинфицирующие средства следует контролировать на микробиологическую чистоту. Их растворы следует содержать в предварительно очищенной таре и хранить только в течение установленных сроков (за исключением тех растворов, которые стерилизуются). Моющие и дезинфицирующие средства, используемые в зонах классов А и В перед использованием должны быть стерильны.

39. Для снижения микробиологической контаминации в недоступных местах может быть полезна фумигация чистых зон.

### **Технологический процесс**

40. На всех стадиях технологического процесса, включая стадии, предшествующие стерилизации, необходимо осуществлять мероприятия, сводящие к минимуму контаминацию.

41. Препараты микробиологического происхождения не должны производиться и фасоваться в зонах, используемых для производства других лекарственных средств; однако вакцины, содержащие погибшие микроорганизмы или извлечения из бактерий, после инактивации могут быть расфасованы в тех же помещениях, что и другие стерильные лекарственные средства.

42. Валидация технологического процесса, проводимого в асептических условиях, должна включать моделирование процесса с использованием питательных сред. Форма используемых питательных сред, как правило, должна соответствовать лекарственной форме

продукции. Контрольное моделирование процесса должно как можно более полно имитировать его рутинное ведение в асептических условиях и включать все последующие критические стадии производственного процесса. Моделирование технологического процесса необходимо повторять через установленные промежутки времени, а также после любого существенного изменения в оборудовании или в процессе. Число первичных упаковок, заполняемых питательной средой, должно быть достаточным, чтобы обеспечить достоверную оценку. Для небольших серий количество первичных упаковок, заполняемых питательной средой, должно, как минимум, соответствовать размеру серии продукции. Уровень контаминации должен быть менее 0,1 % с доверительной вероятностью 95 %.

43. Необходимо обеспечить, чтобы любая валидация не подвергала риску технологический процесс.

44. Источники воды, оборудование для обработки воды и обработанную воду необходимо регулярно контролировать на химическую и биологическую контаминацию, а также при необходимости на контаминацию эндотоксинами. Результаты контроля и любых предпринятых действий следует протоколировать.

45. В чистых зонах, особенно когда ведется технологический процесс в асептических условиях, деятельность персонала должна быть минимальной, а его передвижения должны быть методичными и контролируруемыми, чтобы избежать избыточного выделения частиц и микроорганизмов, обусловленного усиленной двигательной активностью. Температура и влажность окружающей среды не должны быть очень высокими, чтобы не создавать дискомфорт с учетом свойств носимой одежды.

46. Микробиологическая контаминация исходного сырья должна быть минимальной. Спецификации должны содержать требования к микробиологической чистоте, если необходимость этого была установлена в процессе контроля.

47. В чистых зонах наличие емкостей и материалов, которым свойственно образование волокон, необходимо свести к минимуму.

48. Там, где это возможно, следует проводить измерения, чтобы свести к минимуму контаминацию готовой продукции частицами.

49. После окончания процесса очистки первичных упаковок, емкостей для нерасфасованной продукции и оборудования с ними следует обращаться таким образом, чтобы не происходила их повторная контаминация.

50. Интервалы времени между мойкой, сушкой и стерилизацией первичной упаковки, емкостей и оборудования, а также время между их

стерилизацией и дальнейшим использованием должны быть минимальны и иметь ограничения по времени, соответствующие условиям хранения.

51. Время между началом приготовления растворов и их стерилизацией или стерилизующей фильтрацией должно быть минимальным. Необходимо установить максимально допустимое время для каждого вида продукции с учетом ее состава и утвержденных способов хранения.

52. Перед стерилизацией необходимо контролировать уровень микробной контаминации. Должны быть установлены рабочие пределы контаминации непосредственно перед стерилизацией, которые соотносятся с эффективностью используемого метода. При необходимости следует контролировать отсутствие пирогенных веществ. Все растворы, особенно инфузионные жидкости большого объема, необходимо подвергать стерилизующей фильтрации, по возможности, в непосредственной близости от места наполнения.

53. Первичные упаковки, емкости, оборудование и любые другие предметы, которые требуются в чистой зоне при ведении технологического процесса в асептических условиях, должны быть простерилизованы и переданы туда через вмонтированный в стену стерилизатор с двусторонним доступом или другим способом, предотвращающим контаминацию. Необходимо, чтобы негорючие газы проходили через фильтры, задерживающие микроорганизмы.

54. Эффективность любой новой методики должна быть подтверждена при валидации, которую необходимо регулярно повторять в соответствии с графиком, учитывающим эксплуатационные качества, а также при любом значительном изменении в процессе или оборудовании.

### **Стерилизация**

55. Все процессы стерилизации должны пройти валидацию. Особое внимание следует уделять, когда выбранный способ стерилизации не описан в действующем издании Европейской Фармакопеи или когда он используется для продукции, которая не является простым водным или масляным раствором. При возможности, термическая стерилизация должна быть способом выбора. Во всех случаях процесс стерилизации должен соответствовать торговой лицензии и лицензии на производство.

56. Перед выбором любого процесса стерилизации должно быть продемонстрировано с помощью физических измерений и, если это возможно, биологических индикаторов, что он подходит для данной продукции и эффективен для достижения требуемых условий стерилизации во всех частях каждого типа загрузки. Валидацию процесса необходимо повторять через промежутки, установленные графиком, но не

реже одного раза в год, а также всегда в случае внесения существенных изменений в оборудование. Следует сохранять протоколы с результатами.

57. Для эффективной стерилизации весь материал в целом должен быть подвергнут требуемой обработке, а процесс организован таким образом, чтобы гарантировать, что это было достигнуто.

58. Для всех процессов стерилизации должны быть разработаны и пройдены валидацию способы загрузки.

59. Применение биологических индикаторов следует рассматривать только как дополнительный метод контроля стерилизации. Необходимо, чтобы биологические индикаторы хранили и использовали в соответствии с инструкциями производителя, а их качество контролировали методами позитивного контроля. В случае использования биологических индикаторов требуется предпринимать строгие меры предосторожности, предупреждающие микробную контаминацию продукции из самих индикаторов.

60. Должны быть четкие средства дифференциации простерилизованной продукции и продукции, прошедшей стерилизацию. Каждая корзина, лоток или другая тара для продукции или материалов первичной упаковки должна быть ясно маркирована с указанием названия содержимого, его номера серии и обозначения, было ли оно простерилизовано или нет. Индикаторы, такие как автоклавная лента при необходимости могут быть использованы для указания того, прошла ли серия (или часть серии) процесс стерилизации, однако они не дают достоверного указания, является ли серия действительно стерильной.

61. Требуется составлять протоколы для каждого цикла стерилизации. Они должны быть утверждены как часть документации на серию готовой продукции.

### **Термическая стерилизация**

62. Каждый цикл термической стерилизации должен быть записан на диаграмме время/температура с подходящей длиной шкалы или с помощью другого соответствующего оборудования, имеющего подходящую точность и четкость. Местоположение температурных зондов, используемых для контроля и/или записи, должно быть определено во время валидации и при необходимости также проверено с помощью второго независимого температурного зонда, расположенного в том же месте.

63. Могут также использоваться химические или биологические индикаторы, но они не должны заменять физические измерения.

64. Должно быть предусмотрено время, достаточное для того чтобы вся загрузка во всем объеме достигла требуемой температуры до того, как

будет начат отсчет времени стерилизации. Этот период должен быть определен для каждого типа стерилизуемой загрузки.

65. После завершения высокотемпературной фазы цикла термической стерилизации должны быть предприняты меры предосторожности, предотвращающие контаминацию простерилизованной загрузки во время охлаждения. Любая охлаждающая жидкость или газ, контактирующие с продукцией, должны быть простерилизованы за исключением тех случаев, когда гарантируется, что ни одна негерметичная упаковка не будет разрешена для использования.

### **Влажный жар**

66. Для контроля этого процесса необходимо проверять как температуру, так и давление. Регулирующие приборы, как правило, должны быть независимы от контролируемых приборов и от записывающих устройств.- При использовании для этих целей автоматизированных систем управления и контроля они должны пройти валидацию, чтобы гарантировать соблюдение требований к критическому процессу. Система (*управления*) и нарушения в цикле (*стерилизации*) должны регистрироваться системой (*контроля*) и находиться под наблюдением оператора. В течение периода стерилизации показания независимого температурного зонда следует постоянно проверять по сравнению с показаниями самопишущейся диаграммы. Для стерилизаторов, оборудованных стоком на дне камеры, может быть также необходимо регистрировать температуру в этом месте в течение всего периода стерилизации. Необходимы частые испытания на герметичность камеры, если цикл стерилизации включает вакуумную фазу.

67. Объекты, которые должны быть простерилизованы, кроме продукции в герметичных первичных упаковках, должны быть завернуты в материал, который пропускает воздух и пар, но предотвращает повторную контаминацию после стерилизации. Все части загрузки должны находиться в контакте со стерилизующим агентом при требуемой температуре в течение требуемого времени.

68. Необходимо обеспечить, чтобы для стерилизации применялся пар надлежащего качества, не содержащий такого количества примесей, которое могло бы вызвать контаминацию продукции или оборудования.

### **Сухой жар**

69. Применяемый процесс должен предусматривать циркуляцию воздуха внутри камеры и поддержание избыточного давления для предотвращения поступления в нее нестерильного воздуха. Любой подаваемый воздух должен быть пропущен через фильтры HEPA. Если этот процесс предназначен также для устранения пирогенов, то как часть

валидации должны быть проведены испытания с преднамеренным использованием эндотоксинов.

### **Стерилизация радиацией**

70. Радиационная стерилизация используется, главным образом, для стерилизации материалов и продукции, которые чувствительны к нагреванию. Многие лекарственные средства и некоторые упаковочные материалы чувствительны к радиации, следовательно, этот метод допустим только тогда, когда было экспериментально подтверждено отсутствие вредного воздействия на продукцию. Ультрафиолетовое облучение, как правило, не является приемлемым способом стерилизации.

71. Во время процесса стерилизации необходимо измерять дозу излучения. Для этих целей следует использовать дозиметры, показания которых не зависят от интенсивности излучения, но обеспечивают количественную регистрацию дозы излучения, поглощенной стерилизуемой продукцией. Дозиметры должны быть помещены среди загрузки в достаточном количестве и на достаточно близком друг от друга расстоянии, чтобы гарантировать наличие дозиметров во всех местах, подвергаемых облучению. Пластмассовые дозиметры следует применять только в пределах срока действия их калибровки. Показания дозиметров следует снимать в течение короткого времени после окончания облучения.

72. Биологические индикаторы могут быть использованы для дополнительного контроля.

73. Методики проведения валидации должны гарантировать, что учтено влияние различной плотности упаковок.

74. Процедуры обращения с материалами должны предотвращать путаницу между облученными и необлученными материалами. На каждой упаковке также должен быть чувствительный к радиации цветовой индикатор для того, чтобы отличить облученные упаковки от необлученных.

75. Общая доза облучения должна быть дана в течение предопределенного короткого отрезка времени.

### **Стерилизация окисью этилена**

76. Этот метод может быть использован только тогда, когда невозможно использовать другой способ. Во время процесса валидации должно быть доказано, что отсутствует повреждающее воздействие на продукцию, а предусмотренные для дегазации условия и время таковы, что количество остаточного газа и продуктов реакции будет находиться в установленных пределах, приемлемых для данного типа продукции или материала.

77. Существенное значение имеет непосредственный контакт между газом и микробными клетками; должны быть приняты меры предосторожности, устраняющие вероятность включения микробов в материал, такой как кристаллы или сухой белок. Тип и количество упаковочных материалов могут существенно повлиять на процесс.

78. Перед обработкой газом должно быть обеспечено соответствие влажности и температуры сырья и материалов требованиям процесса. Необходимое для этого время следует привести в соответствие с противоположным требованием — свести к минимуму время, перед стерилизацией.

79. Каждый цикл стерилизации следует контролировать с помощью соответствующих биологических индикаторов, необходимое количество которых должно быть равномерно распределено по всей загрузке. Полученная при этом информация должна быть частью протокола серии.

80. Для каждого цикла стерилизации должны быть составлены протоколы с указанием времени полного завершения цикла, давления, температуры и влажности в камере во время процесса, а также концентрации и общего количества использованного газа. Давление и температура должны регистрироваться в течение всего цикла на диаграмме. Этот протокол(ы) должен составлять часть протокола серии.

81. После стерилизации загрузку следует хранить под контролем в условиях вентиляции, чтобы Обеспечить снижение до определенного предела содержания остаточного газа и продуктов реакции. Этот процесс должен пройти валидацию.

### **Фильтрация лекарственных средств, которые не могут быть простерилизованы в окончательной первичной упаковке**

82. Только одна фильтрация не может рассматриваться как достаточная, если возможна стерилизация в окончательной первичной упаковке. Принимая во внимание имеющиеся в распоряжении методы, следует отдавать предпочтение стерилизации паром. Если продукция не может быть простерилизована в окончательной первичной упаковке, то растворы или жидкости могут быть профильтрованы через стерильный фильтр с номинальным размером пор 0,22 мкм(или менее) либо через фильтр с аналогичной способностью задерживать микроорганизмы в предварительно простерилизованную первичную упаковку. Такие фильтры могут удалять большинство бактерий и плесневых грибов, но не все вирусы и микоплазмы. Поэтому должна быть рассмотрена возможность дополнять процесс фильтрации термической обработкой некоторой степени.

83. Вследствие того, что при стерилизующей фильтрации по сравнению с другими процессами стерилизации существует

потенциальный дополнительный риск, непосредственно перед наполнением может быть целесообразна вторая фильтрация через добавочный стерильный фильтр, задерживающий микроорганизмы. Последнюю стерилизующую фильтрацию необходимо осуществлять как можно ближе к месту наполнения.

84. Способность фильтров отделять волокна должна быть минимальной.

85. Целость стерилизующего фильтра должна быть проверена перед применением и подтверждена сразу же после использования соответствующим методом, таким как испытание на возникновение точечных пузырьков, диффузного потока или испытанием под давлением. При валидации следует установить время, необходимое для фильтрации известного объема нерасфасованного раствора, и разницу в давлении по разные стороны фильтра; любые существенные отклонения от этих параметров во время рутинного ведения производства следует записывать и исследовать. Результаты таких проверок должны быть включены в протокол серии. Целость критических газовых и воздушных вентиляционных фильтров требуется подтверждать после использования. Целость других фильтров необходимо подтверждать через соответствующие отрезки времени.

86. Один и тот же фильтр не должен использоваться в течение более, чем одного рабочего дня за исключением случаев, когда более длительное использование прошло валидацию.

87. Фильтр не должен оказывать влияния на продукцию посредством удерживания ее ингредиентов или выделения в нее веществ.

### **Процесс окончания производства стерильной продукции**

88. Первичные упаковки должны быть укупорены соответствующими способами, прошедшими валидацию. Упаковки, герметизированные запаиванием, например, стеклянные или пластмассовые ампулы, в 100 % случаев необходимо испытывать на целостность. Образцы других первичных упаковок следует проверять на целостность согласно соответствующим методикам.

89. Первичные упаковки, укупоренные под вакуумом, необходимо проверять на сохранение вакуума после соответствующего, заранее определенного отрезка времени.

90. Заполненные первичные упаковки с продукцией для парентерального введения необходимо контролировать поштучно на посторонние включения или другие дефекты. Если контроль проводится визуально, то он должен осуществляться при соответствующих и контролируемых условиях освещения и фона. Операторы, осуществляющие контроль, должны регулярно проходить проверку зрения

при необходимости в очках; при выполнении такого вида контроля должны предоставляться частые перерывы. Если используются другие методы контроля, процесс должен пройти валидацию, а эксплуатационные качества оборудования необходимо время от времени проверять. Результаты следует протоколировать.

### **Контроль качества**

91. Испытание готовой продукции на стерильность необходимо рассматривать только как завершающий этап в серии контрольных мероприятий, которые гарантируют стерильность. Требуется, чтобы это испытание прошло валидацию для каждой конкретной продукции.

92. В тех случаях, когда выдача разрешения на реализацию санкционируется по параметрам, особое внимание должно быть уделено валидации и контролю всего производственного процесса.

93. Образцы, отобранные для проведения испытания на стерильность, должны быть репрезентативны для всей серии, но особенно необходимо включать образцы, отобранные из тех частей серии, для которых предполагается наибольший риск контаминации, например:

а) для продукции, наполнение которой осуществлялось в асептических условиях, образцы должны включать первичные упаковки, наполненные в начале и в конце приготовления серии, а также после любого значительного вмешательства;

б) для продукции, которая подверглась термической стерилизации в окончательной первичной упаковке, должно быть уделено внимание отбору проб из потенциально наиболее холодных частей загрузки.

## АСЕПТИЧЕСКИЕ УСЛОВИЯ ПРИГОТОВЛЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ

### Производство жидкостей, кремов и мазей

#### Принцип

Жидкости, кремы и мази во время производства могут быть особенно подвержены микробной и другой контаминации. Следовательно, должны быть приняты особые меры по предотвращению любой контаминации.

*Примечание. Производство жидкостей, кремов и мазей должно осуществляться в соответствии с правилами GMP, описанными в руководстве по GMP PIC, а также в соответствии с другими дополнительными руководствами, где это применимо. Данные правила освещают только некоторые проблемы, которые специфичны для этого производства.*

#### Помещения и оборудование

1. Рекомендуется использование закрытых систем для изготовления и транспортирования продукции в целях ее защиты от контаминации. Производственные зоны, где продукция или открытые емкости не защищены от воздействия окружающей среды, как правило, должны эффективно вентилироваться отфильтрованным воздухом.

2. Баки, емкости, трубопроводы и насосы должны быть сконструированы и установлены таким образом, чтобы их легко было очищать и при необходимости подвергать санитарной обработке. В частности, в конструкции оборудования необходимо свести к минимуму «мертвые» зоны или участки, в которых могли бы скапливаться остатки продукции, служащие средой для размножения микроорганизмов.

3. Следует избегать использования стеклянной аппаратуры, где только возможно. Части оборудования, которые контактируют с продукцией, как правило, должны быть изготовлены из высококачественной нержавеющей стали.

#### Технологический процесс

4. Качество используемой воды в отношении химической и микробиологической чистоты следует устанавливать и контролировать. При обслуживании систем водоснабжения необходимо проявлять осторожность для предотвращения риска размножения микроорганизмов. После любой химической санитарной обработки систем водоснабжения требуется проводить их промывку по прошедшей валидацию процедуре, которая обеспечивает эффективное удаление дезинфицирующего средства.

5. Качество веществ, полученных в емкостях ангро, необходимо проверять перед тем, как оно будет помещено в емкости для хранения.

6. Следует уделять внимание транспортированию веществ по трубопроводам, чтобы обеспечить их доставку строго по месту назначения.

7. Материалы типа картона или деревянных стружек, от которых возможно отделение волокон или других загрязнителей, не должны находиться в зонах, где продукция или чистые емкости не защищены от воздействия окружающей среды.

8. Во время фасовки необходимо обеспечить сохранение однородности смесей, суспензий и т.д. Процессы смешивания и наполнения должны пройти валидацию. Чтобы гарантировать сохранение однородности, особая тщательность требуется в начале процесса фасовки, после перерывов в работе и в его конце.

9. Если готовую продукцию не подвергают немедленной упаковке, то следует установить максимальный срок и условия ее хранения, которые необходимо строго соблюдать.

## Суппозитории

### Общие правила

1. Ректальные суппозитории могут иметь форму конуса, цилиндра с заостренным концом или другую форму с максимальным диаметром 1,5 см, длиной от 2,5 до 4 см. Масса их должна находиться в пределах от 1,0 до 4,0 грамма.

Вагинальные суппозитории могут быть сферическими (шарики) - *globuli*; яйцеобразными (овули) - *ovula* или в виде плоского тела с закругленным концом (пессарии) - *pessaria*. Масса их должна находиться в пределах от 1,5 до 6,0 грамма.

Палочки имеют форму цилиндра с заостренным концом и диаметром не больше 1 см. Масса их должна находиться в пределах от 0,5 до 1,0 грамма.

2. Технологию экстемпоральных ректальных и вагинальных суппозиториях выбирают с учетом состава рецептурной прописи, физико-химических свойств лекарственных и вспомогательных веществ, их совместимости.

3. Для приготовления суппозиториях используют метод выкатывания (ручное формование), а при наличии средств малой механизации - методы выливания и прессования.

Использование того или другого метода зависит от свойств основы, ее способности давать пластичные массы, скорости застывания после расплавления, текучести под давлением.

Для получения суппозиториях методом выкатывания, используют масло какао или его заменители; прессованием - масло какао, бутирол, ПЭО и другие; выливанием - гидрофильные и жировые основы.

4. В качестве липофильных основ для приготовления суппозитория применяют масло какао, сплавы масла какао с парафином и гидрогенизированными жирами, растительные и животные гидрогенизированные жиры, твердый жир, ланолин, сплавы гидрогенизированных жиров с воском, твердым парафином и другие основы. Как гидрофильные основы используют желатино-глицериновые гели, сплавы полиэтиленоксида разной молекулярной массы и другие. Желатино-глицериновую основу готовят из желатина медицинского (1 часть), глицерина (5 частей) и воды (2 части).

5. Количество лекарственных и вспомогательных веществ на все и на один суппозиторий рассчитывают в зависимости от способа прописывания суппозитория в рецепте (разделительный или распределительный). При прописывании палочек количество основы не указывают, а обязательно указывают размеры (длина и диаметр) палочек и их количество.

6. Если масса ректальных суппозитория в рецепте не отмечена, то их готовят массой 3,0 грамма. В детской практике массу суппозитория обязательно указывают в рецепте - она должна быть от 0,5 до 1,5 грамма.

Если масса вагинальных суппозитория не указана, то их готовят массой 4,0 грамма.

7. При изготовлении суппозитория методом выливания их масса зависит от величины гнезда формы (объема), плотности используемых лекарственных веществ и основы. Если лекарственные вещества входят в состав суппозитория в количестве свыше 5%, тогда при расчетах количества основы учитывают коэффициент замещения (Еж) или обратный коэффициент замещения (1/еж).

### **Технологический процесс**

8. Блок-схема технологии и контроля качества суппозитория приведена ниже (см. стр. 44).

Технология суппозитория состоит из следующих технологических стадий:

- подготовка основы;
- введение лекарственных веществ в основу;
- дозирование и формование суппозитория;
- упаковка и маркировка (оформление);
- контроль качества.

В зависимости от метода изготовления суппозитория выполняются стадии сплавления, измельчения, диспергирования, растворения, выкатывания, выливания.

### **Подготовка основы**

9. При изготовлении суппозиториев методом выкатывания и прессования основу предварительно измельчают.

10. При изготовлении суппозиториев методом выливания основу расплавляют в фарфоровой чашке на водяной бане при температуре 38-40°С.

***Введение лекарственных веществ в основу.***

11. Лекарственные вещества вводят в суппозитории в зависимости от характера основы, количества и физико-химических свойств лекарственных веществ и их растворимости в основе.

12. Лекарственные вещества, растворимые в основе, в количестве до 5% растворяют в однотипной с основой жидкости, если их больше 5% - растворяют в части расплавленной основы.

При использовании метода выливания такие вещества растворяют во всей расплавленной основе, учитывая коэффициент замещения Еж (или 1/Еж).

13. Лекарственные вещества, растворимые в воде и прописанные в количестве до 5%, при использовании метода выкатывания растворяют в минимальном количестве воды, глицерина или спирта, а затем эмульгируют ланолином безводным (при необходимости) и смешивают с основой. Если растворимого вещества больше 5%, ее тщательным образом растирают в ступке сначала в сухом состоянии, потом с несколькими каплями воды и добавляют частями основу.

При использовании метода выливания водорастворимые вещества в липофильные основы вводят по типу суспензии, а в гидрофильные основы - путем растворения в небольшом количестве воды или глицерина, и последующего смешивания с полуохлажденной основой.

14. Лекарственные вещества, не растворимые ни в основе, ни в воде и прописанные в малых количествах (до 0,1 грамма на один суппозиторий), при использовании метода выкатывания растирают с несколькими каплями растительного масла, а затем смешивают с измельченной основой.

Если эти вещества прописаны в больших количествах (свыше 0,1 грамма на один суппозиторий), то при использовании метода выкатывания их тщательным образом измельчают и смешивают с мелко натертой стружкой масла какао, а затем добавляют остаток основы. В случае необходимости для получения более пластичной массы целесообразно добавлять ланолин безводный из расчета 1,0-1,5 на 30,0 суппозиторной массы.

При использовании метода выливания указанные вещества тщательным образом измельчают и смешивают с частью расплавленной липофильной основой (или с жидкой составной частью гидрофильной

основы), а затем полученную смесь добавляют ко всей расплавленной основе.

15. Лекарственные вещества в виде густых жидкостей смешивают непосредственно с измельченной жировой основой без добавления пластификатора. Жидкие ингредиенты, которые не содержат летучих веществ упариваются.

16. Густые экстракты вводят после предыдущего смешивания с равным количеством спирто-водно-глицериновой смеси (1:6:3) или сразу в виде раствора густого экстракта (1:2).

17. Термолабильные вещества добавляют к расплавленной основе полуохлажденными непосредственно перед выливанием суппозиторной массы в формы.

### ***Дозирование и формирование суппозитория***

18. При изготовлении суппозитория методом выкатывания и прессования приготовленную суппозиторную массу сначала развешивают на прописанное количество доз. Из каждой отдельной порции формируют суппозитории с помощью пилюльной машинки или суппозиторного пресса.

19. При изготовлении суппозитория методом выливания приготовленную суппозиторную массу быстро выливают в специальные металлические или пластмассовые формы. Наполненную форму помещают в морозильную камеру холодильника на 10-15 минут для застуднения.

20. Гнезда формы перед началом выливания суппозиторной массы протирают марлевым тампоном, смоченным в простерилизованном вазелиновом масле (если суппозитории приготовлены на гидрофильных (водорастворимых) основах), или мыльным спиртом (если на липофильных (жировых) основах).

### ***Упаковка и маркировка (оформление)***

21. Суппозитории запечатывают в контурную упаковку из полимерных материалов, комбинированных материалов с алюминиевой фольгой, вошенные капсулы и другие упаковочные материалы, разреженные в медицинской практике.

Шарики, пессарии укладывают в картонные коробки в гофрированные колпачки, палочки - в складчатую бумагу.

22. Суппозитории оформляют общими этикетками "Внешнее". На этикетке должны быть предупреждающие надписи "Хранить в прохладном месте", "Хранить в защищенном от света месте", "Беречь от детей". При наличии ядовитых или наркотических веществ упаковку опечатывают, оформляют сигнатурой и предупреждающей надписью "Обращаться с осторожностью".

На этикетке обязательно должны быть такие обозначения:

- название производственного объединения или субъекта хозяйственной деятельности;
- аптека №\_\_, адрес;
- № рецепта или требования (заказ) ЛПУ;
- Гр.\_\_\_\_\_(фамилия больного) или номер и название больницы (отделения);
- название и/или состав лекарственного средства;
- подробный способ применения;
- серия (для серийного изготовления);
- дата приготовления;
- срок годности;
- цена.

### **Контроль качества**

23. Контроль качества суппозитория осуществляют согласно ГФУ, действующих приказов и инструкций МОЗ Украины. Проверка качества включает все виды внутриаптечного контроля: письменный, опросный, органолептический (цвет, запах), физический, однородность, средняя масса, отклонение от прописанной массы, отсутствие механических включений, химический контроль (избирательно) и контроль при отпуске.

Суппозитории должны иметь однородную массу, одинаковую форму и иметь твердость, которая обеспечивает удобство применения. Однородность определяют визуально по продольному срезу на отсутствие вкраплений. На срезе допускается наличие воздушного стержня или лейкоподобного углубления.

Отклонение в массе отдельных суппозитория не должно превышать  $\pm 5\%$ .

### ***Условия и срок хранения.***

24. Суппозитории хранят в сухом прохладном месте. Суппозитории, изготовленные экстемпорально, хранят 10 дней, или определенного экспериментальными исследованиями и отмеченного в технологической инструкции на конкретную пропись.

## МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ К ВЫПОЛНЕНИЮ ПРАКТИЧЕСКОЙ РАБОТЫ.

Стерильные лекарственные средствв и средствв, требующие изготовления в асептических условиях. Каждый студент в протоколы вносит таблицы:

- Классификации чистых зон по максимальному допустимому числу частиц в воздухе, табл. 1

- Примеры операций, которые следует выполнять в зонах с различными классами чистоты, табл. 2

- Рекомендуемые пределы при микробиологическом контроле чистых зон в «функционирующем» состоянии.

Нестерильные лекарственные средства. Составить технологическую схему производства мази или линимента (по указанию преподавателя), учитывая основные технологические стадии производства мазей.

Технология мазей включает такие стадии (GMP):

- подготовка основы для мазей и лекарственных веществ;
- введение лекарственных веществ в основу;
- гомогенизация мазей;
- стандартизация;
- фасовка и хранение.

Поскольку мази как физико-химические дисперсные системы могут быть гомогенными, гетерогенными и комбинированными, технология их изготовления включает либо все перечисленные стадии или некоторые из них.

Используя технологическую схему производства мазей студенты описывают технологический процесс производства мази с учётом основных принципов и положений НПП (GMP) (по показанию преподавателя)

Используя блок-схему технологии и контроля качества суппозиторий описать процесс изготовления лекарственной формы суппозитории (по указанию преподавателя), руководствуясь основными положениями и правилами НАП, включая все подготовленные мероприятия.

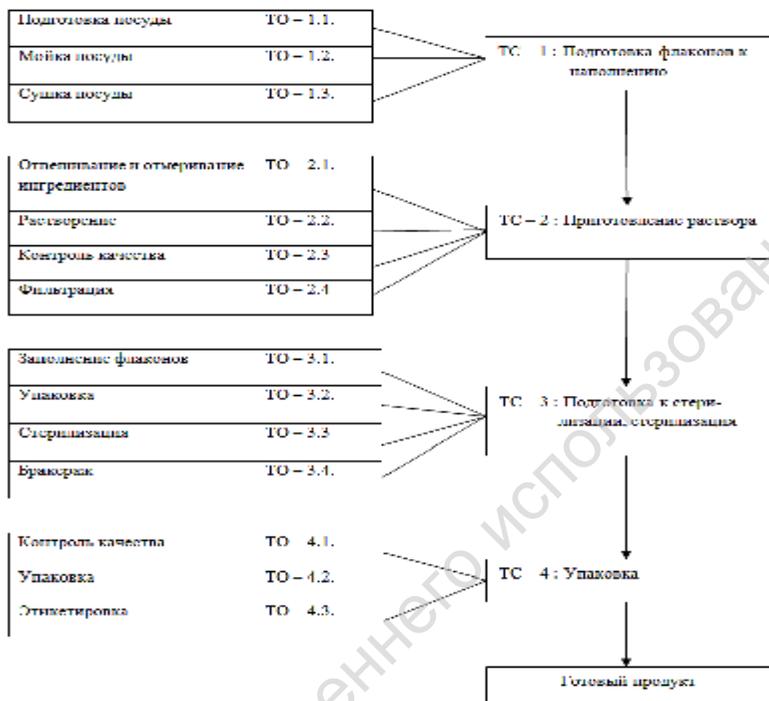


Рис. 1 Технологическая схема производства инъекционных и плазмозамещающих растворов

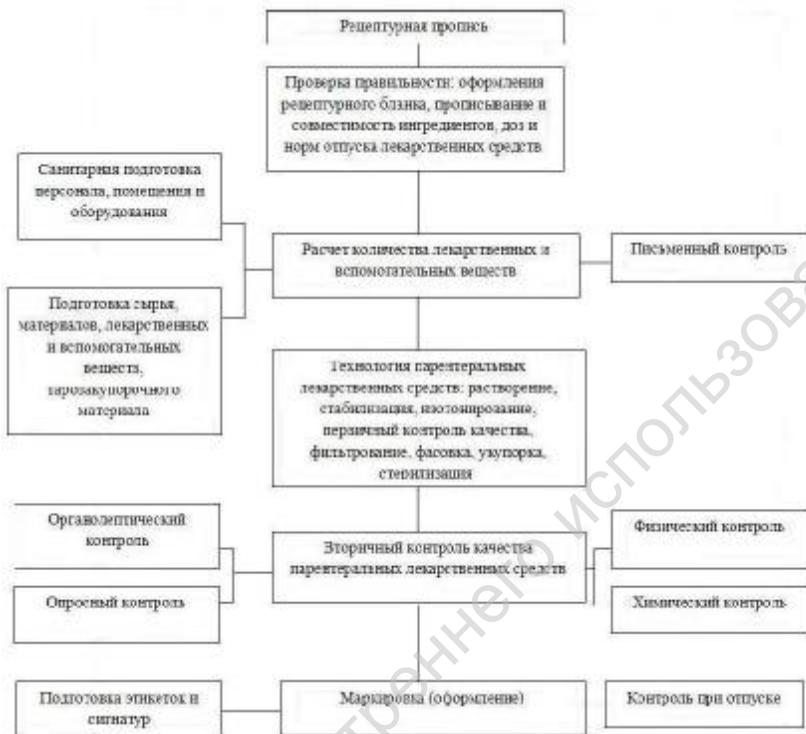


Рис. 2. Блок-схема технологии и контроля качества стерильных и асептических лекарственных средств

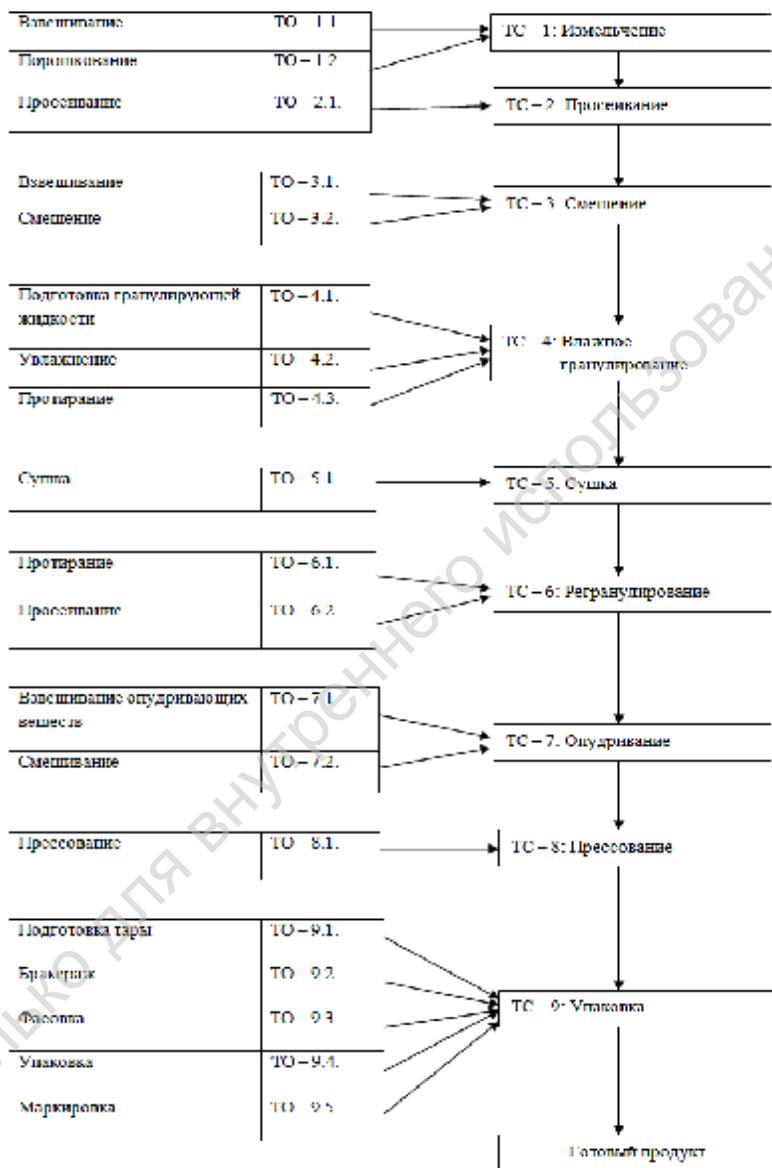


Рис. 3. Пример составления технологической схемы производства таблеток с влажным гранулированием.

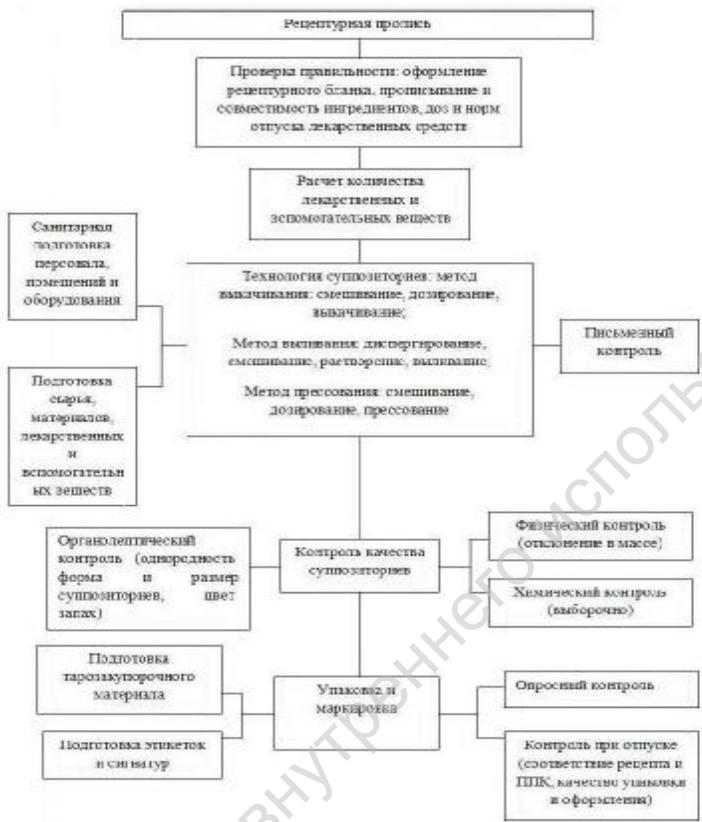


Рис. 4. Блок-схема технологии и контроля качества суппозиториев

## РЕЦЕПТЫ ДЛЯ ВЫПОЛНЕНИЯ ПРАКТИЧЕСКОЙ РАБОТЫ.

### Стерильные условия приготовления лекарственных форм

1. Rp: Solutionis Glucosi 5% 250 ml  
Sterilis!  
Da. Signa Для В/В
2. Rp: Natrii chloridi 7,0  
Kalii chloridi 0,2  
Magnii sulfatis 0,04  
Glucosi 54,2  
Spiritus aethylici 96% 80 ml  
Liquoris Veybeli 3,3 ml  
Aquaе pro injectionibus  
Sterilis!  
Signa противошоковая жидкость ЦОЛИПК
3. Rp: Solutionis Novocaini 0,5% 50 ml  
Sterilis!  
Da. Signa Для в/м введения
4. Rp: Natrii chloridi 1,8  
Kalii chloridi 0,04  
Natrii hydrocarbonatis 0,04  
Calcii chloridi 0,04  
Glucosi 0,2  
Aquaе pro injectionibus ad 200 ml  
Sterilis!  
Misce. Da.  
Signa Раствор Рингера-Локка, в/в
5. Rp: Solutionis Acidi ascorbinici 5% 250 ml  
Sterilis!  
Da. Signa Для внутримышечного введения
6. Rp: Solutionis Natrii salicylatis 10% 100 ml  
Sterilis!  
Da. Signa Для в/м введения
7. Rp: Solutionis natrii hydrocarbonatis 5% 100ml  
Sterilis!  
Da. Signa Для в/м введения
8. Rp: Solutionis Papaverini hydrochloride 2% 50 ml  
Sterilis!  
Da. Signa Для в/м введения

9. Rp: Natrii hydrocarbonatis 15,0  
Kalii chloridi 0,2  
Calcii chloridi 1,0  
Aquae pro injectionibus ad 200 ml  
Sterilis!  
Misce. Da.  
Signa Раствор кровозамещающий Петрова
10. Rp: Natrii hydrocarbonatis  
Natrii acetatis 2,6  
Natrii chloridi 4,75  
Kalii chloridi 1,5  
Aquae pro injectionibus ad 1000 ml  
Sterilis!  
Misce. Da.  
Signa раствор «Квартасоль»

**Асептические условия приготовления лекарственных форм**

1. Rp: Acidi salicylici 20,0  
Zinci oxydi 50,0  
Vaselini 1000,0  
Misce ut fiat unguentum  
Da. Signa.
2. Rp: Mentholi 20,0  
Camphorae 80,0  
Lanolini 300,0  
Vaselini 600,0  
Misce ut fiat unguentum  
Da. Signa.
3. Rp: Xeroformii  
Picis liquidae Betulae ana 30,0  
Olei Ricini 940,0  
Misce ut fiat linimentum  
Da. Signa.
4. Rp: Acidi salicylici 10,0  
Amyli  
Zinci oxydi ana 125,0  
Vaselini 240,0  
Misce ut fiat pasta

Da. Signa.

5. Rp: Adrenalini hydrochloridi 0,1% - 20 ml

Antipyriini 20,0

Mentholi 4,0

Bismuthi subnitratis 12,0

Lanolini

Vaselini ana 200,0

Misce ut fiat unguentum

Da. Signa.

6. Мазь ртутная белая (Unguentum Hydrargyri album)

Rp: Hydrargyri amidochloridi 10,0

Vaselini 60,0

Lanolini 30,0

Misce ut fiat unguentum

Da. Signa

7. Мазь с йодидом калия (Unguentum Kalii iodidi)

Rp: Kalii iodidi 50,0

Natrii thiosulfatis 1,0

Aquae destillatae 44,0

Lanolini anhydrici 135,0

Vaselini 162,0

Emulgentis T2 27,0

Aquae destillatae 81,0

Misce ut fiat unguentum

Da. Signa.

8. Паста салицилово-цинковая (Pasta Zinci salicylatum).

Rp: Kalii iodidi 50,0

Zincii oxydi 25,0

Vaselini 48,0

Misce ut fiat unguentum

Da. Signa.

9. Rp: Dermatoli 20,0

Butirolu q. s. ut fiat suppositoria № 100

Da. Signa. ( $V_{\phi}=3,0$ )

10. Rp: Xeroformii 0,2

Butirolu q. s. ut fiat suppositorium

Da tales doses № 100  
Signa: ( $V_{\phi}$  = 3,0)

11. Rp: Streptocidi

Zinci oxidi ana 0,3  
Butiroli q. s. ut fiat suppositorium  
Da tales doses № 100  
Signa: ( $V_{\phi}$  = 4,0)

12. Rp: Antipyriini

Analгинi ana 0,1  
Butiroli q. s. ut fiat suppositorium  
Da tales doses № 100  
Signa: ( $V_{\phi}$  = 3,0)

13. Мазь Амиказоловая 5% (Unguentum Amycazoli 5%).

Rp: Амыказоли 5,0  
Monoacetylici aetheris aethylenglycoli 4,5  
Lanolini anhydrici 10,0  
Emylgentis T2 20,0  
Natrii tetraboratis 1,5  
Aquaе purificatae 48,45  
Misce ut fiat unguentum  
Da. Signa.

14. Rp: Streptocidi 5,0

Olei jecoris 34,0  
Emulgentis 5,0  
Aquaе destillatae 56,0  
Misce ut fiat linimentum  
Da. Signa.

15. Rp: Syntomycini 5,0

Olei Ricini 20,0  
Emulgentis 7,0  
Acidi salicylici 0,125  
Aquaе destillatae ad 100,0  
Misce ut fiat linimentum  
Da. Signa.

16. Rp: Osarsoli 0,2  
Acidi borici 0,1  
Glucosi 0,3  
Butirolu q. s. ut fiat suppositorium  
Da tales doses № 100  
Signa: ( $V_{\phi} = 4,0$ )
17. Rp: Laevomicetini 0,25  
Acidi borici 0,25  
Streptocidi 0,25  
Furacilini 0,1  
Butirolu ad 2,0  
Misce ut fiat suppositorium  
Da tales doses № 20  
Signa:
18. Rp: Extracti Belladonnae 0,015  
Morphini hydrochloridi 0,01  
Olei Cacao 2,5  
Misce ut fiat suppositorium  
Da tales doses № 50  
Signa:
19. Rp: Extracti Belladonnae 0,015  
Novocaini 0,01  
Anaesthesini 0,1  
Sol. Adrenalini hydrochlorici (1:1000) gtts II  
Olei Cacao 2,0  
Misce ut fiat suppositorium  
Da tales doses № 50  
Signa:
20. Rp: Dimedroli 0,05  
Papaverini hydrochloridi 0,05  
Novocaini 0,15  
Olei Cacao q. s. ut fiat suppositorium  
Da tales doses № 50  
Signa:
21. Rp: Anaesthesini 0,05  
Xeroformii 0,1  
Olei Cacao q. s. ut fiat globulus vaginalis

Da tales doses № 20

Signa:

Только для внутреннего использования

## СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

Для решения ситуационных задач студенты должны использовать вышеприведенные схемы.

Ситуация 1. В результате отбора проб с поверхности с помощью контактных пластин в «функционирующем» состоянии было установлено, что на пластине диаметром 55 мм при проведении микробиологического контроля обнаружено 3 жизнеспособных микроорганизма. Определите класс чистоты для производства стерильной продукции и какие технологические операции можно совершать в этой зоне.

Ситуация 2. При проведении контроля воздуха в чистых зонах при производстве стерильной продукции были получены такие характеристики воздуха:

Число частиц в  $1 \text{ м}^3$  размером 0,5 -5 мкм - 2850  
размером > 5мкм – нет

Число жизнеспособных микроорганизмов в рабочей зоне – 3

Укажите класс чистоты соответственно GMP ЕС и какие технологические операции можно производить в данной зоне при изготовлении стерильной продукции.

Ситуация 3. На фармацевтическом производстве при изготовлении продукции, стерилизуемой в первичной упаковке, и продукция является хорошей питательной средой для роста микроорганизмов существуют соответствующие требования GMP к чистоте окружающей среды. Укажите какому классу чистоты должна соответствовать окружающая среда, а также рекомендуемые пределы микробиологической контаминации и максимально допустимое число частиц в воздухе для данного класса чистоты.

Ситуация 4. В чистых зонах должно присутствовать только минимальное количество персонала; это особенно важно при ведении технологического процесса в асептических условиях. Необходимо, чтобы одежда и ее качество соответствовали процессу и классу рабочей зоны. Опишите требуемую одежду персонала для класса чистоты А/В.

Ситуация 5. Для снижения риска микробиологической контаминации продукции используют изолирующую технологию. Укажите типы изоляторов и передаточных устройств для обеспечения изолирующей технологии. Валидация изолирующих технологий.

## ИТОГОВЫЙ МОДУЛЬНЫЙ КОНТРОЛЬ

Таблица 5

Итоговый модульный контроль. Распределение Баллов

| Итоговый модульный контроль                         | Баллы |
|---|-------|
| Тестовый контроль                                   | до 95 |
| Контрольная работа и собеседование с преподавателем | до 95 |

К итоговому контролю по модулю 1 допускаются студенты, набравшие не менее 60 баллов по изучению тематических модулей. Студенты проходят тестовый контроль в системе «Крок-2» в компьютерном или бумажном варианте. Контрольная работа включает в себя теоретические вопросы из двух тематических модулей.

По результатам усвоения программы модуля 1 «Надлежащая практика (GMP, GPP)» знания и умения студента оцениваются согласно полученного рейтинга и национальной шкалы:

Таблица 6

| Национальная шкала | Шкала ECTS  | Рейтинговая оценка, баллы |
|--------------------|---|---------------------------|
| зачетно            | A – отлично   | 170-200                   |
|                    | B – очень хорошо  | 160-169                   |
|                    | C – хорошо  | 140-159                   |
|                    | D – удовлетворительно   | 130-139                   |
| незачетно          | E – достаточно<br>(удовлетворяет минимальным критериям)       | 120-129                   |
|                    | FX – неудовлетворительно                                      | 110-119                   |
|                    | F – неудовлетворительно<br>(необходима дополнительная работа) | До 109                    |

## Тестовые задания по дисциплине «Надлежащая практика (GMP, GPP)»

Правильный ответ «А»

1. Укажите количество сырья для получения 100 л настойки ландыша:

- A. 10 кг
- B. 20 кг
- C. 100 кг
- D. 50 кг
- E. 5 кг

2. Укажите стадии метода перколяции:

- A. Замачивание, настаивание, собственно перколяция
- B. Растворение, фильтрование, собственно перколяция
- C. Настаивание, собственно перколяция
- D. Растворение, экстрагирование
- E. Замачивание, настаивание

3. На фармацевтическом предприятии изготавливают раствор эуфиллина для инъекций. Укажите особенности приготовления данного раствора:

- A. Добавление стабилизатора
- B. Растворение лекарственного вещества при нагревании
- C. Очищение раствора от красящих и пирогенных веществ
- D. Очищение методом стерильного фильтрования
- E. Приготовление раствора более высокой концентрации

4. Фармацевтическое предприятие изготавливает лекарственные препараты с термолабильными веществами. Укажите метод сушки, который используют при получении указанных препаратов:

- A. Сублимационный
- B. Инфракрасный
- C. Ультразвуковой
- D. Высушивание током высокой частоты
- E. Радиационный

5. На фармацевтическом предприятии получают мягкие капсулы методом прессования. В чём состоит суть данного метода?

- A. С помощью поршня происходит одновременное прессование желатина с образованием капсулы и её наполнение

В. Образуется желатиновая капля с одновременным включением лекарственного вещества

С. Корпус и крышечка после заполнения капсулы плотно закрывается с помощью поршня

Д. Из желатиновых лент штампуют капсулы с их одновременным заполнением

Е. Формируют капсулы, после чего их наполняют и закрывают

6. К какой группе вспомогательных веществ принадлежит кальция стеарат?

А. Антифрикционные

В. Красители

С. Наполнители

Д. Разрыхляющие

Е. Пластификаторы

7. Укажите способ получения настоек:

А. Мацерация, перколяция, растворение экстрактов

В. Перколяция, растворение растительного сырья

С. Перколяция, растворение экстрактов

Д. Растворение экстрактов

Е. Ректификация, мацерация

8. Укажите в каком соотношении готовят настойку боярышника:

А. 1:10

В. 1:1000

С. 1:2

Д. 1:20

Е. 1:5

9. Укажите, от каких факторов зависит распадание таблеток:

А. Количество и природа разрыхляющих веществ

В. Плохая сыпучесть

С. Таблетуемый порошок имеет кристаллы пластинчатой формы

Д. Неоднородность гранулята

Е. Высокий удельный вес порошков

10. Гранулирование используют с целью улучшения:

А. Сыпучести

В. Растворения

С. Распадания

Д. Объёмной плотности

- Е. Пористости
11. Укажите аппаратуру, с помощью которой получают тритурационные таблетки:
- А. Специальная таблеточная машина для формования таблеток
  - В. Ротационная таблеточная машина
  - С. Дражировочный котёл
  - Д. Обдуктор
  - Е. Таблеточная машина двойного пресования
12. В галеновом цеху изготавливают настойку красавки. Укажите соотношение, в котором готовится данная лекарственная форма:
- А. 1:5
  - В. 1:2
  - С. 1:1
  - Д. 1:20
  - Е. 1:10
13. На фармацевтическом предприятии планируется выпуск таблеток гексаметилентетрамина. Какой метод получения является оптимальным?
- А. Прямое пресование с добавлением вспомогательных веществ
  - В. Формования
  - С. Пресование без вспомогательных веществ
  - Д. Прямое пресование без вспомогательных веществ
  - Е. Пресование с предварительным гранулированием
14. Обеспечение стерильности раствора гексаметилентетрамина достигается:
- А. Фильтрованием через бактериальные фильтры
  - В. Использованием консервантов
  - С. Газовой стерилизацией
  - Д. Стерилизацией методом тинализации
  - Е. Стелиризацией паром под давлением
15. Растворы для инъекций солей слабых кислот и сильных оснований требуют стабилизации. Укажите, какие стабилизаторы используют для этих растворов.
- А. 0,1 М раствор натрия гидроксида
  - В. Аскорбиновая кислота.
  - С. Бутилоксилолуол.

- D. 0,1 М раствор кислоты соляной.
- E. трилона Б

16. На стадии подготовки ампул к наполнению назовите основные операции:

A. Вскрытие ампул, отжиг ампул, внешняя и внутренняя мойка ампул, сушка и стерилизация, оценка качества.

B. Вскрытие ампул, мойка и сушка ампул, определение глубины разрежения.

C. Мойка ампул, сушка и стерилизация ампул, оценка качества.

D. Вскрытие ампул, мойка ампул, сушка, определение термической и химической стойкости стекла, отжиг ампул.

E. Вскрытие ампул, мойка внутренних и наружных поверхностей, сушка, снятие остаточного напряжения.

17. Какие методы применяют при наполнении ампул инъекционными растворами?

A. Вакуумный, шприцевой, пароконденсационный.

B. Камерный, вакуумный, шприцевой.

C. Вихревой, вакуумный.

D. Ультразвуковой, вихревой.

E. Ультразвуковой, вибрационный, шприцевой.

18. Дайте определение лекарственной формы тубатины:

A. Мягкие капсулы с удлиненной шейкой.

B. Мягкие ректальные капсулы в форме вытянутой капли.

C. Капсулы сферической формы, полученные методом погружения.

D. Капсулы яйцевидной формы, полученные методом прессования.

E. Твердые капсулы с крышечкой, наполненные микрокапсулами.

19. Фитохимический цех предприятия производит биогенные стимуляторы из различных видов сырья. Укажите препараты биогенных стимуляторов животного происхождения.

A. Стекловидное тело, взвесь плаценты для инъекций, плазмол, солкосерил

B. Экстракт алоэ жидкий, линимент алоэ, сок алоэ, биосед

C. Пелоидин, гумизоль, торфот, плазмол, солкосерил

D. Пелоидин, гумизоль, торфот, ФиБС для инъекций

E. Экстракт алоэ жидкий, линимент алоэ, плазмол

20. При производстве ампул подбирают стекло с необходимой термостойкостью. Укажите, что обеспечивает данное свойство ампульного

стекла, чтобы ампулы соответствовали требованиям нормативно-технической документации.

- A. Выдержка резких колебаний температуры
- B. Легкое разрезание капилляров
- C. Возможность защиты светочувствительных веществ
- D. Выдержка нагрузки в процессе производства и транспортировки
- E. Качественная запайка ампул

21. На фармацевтическом предприятии изготавливают таблетки нитроглицерина. Укажите верную последовательность технологических стадий и операций при производстве данных таблеток.

A. Вспомогательные работы, смешивание сухих порошков, увлажнение смеси связывающими жидкостями, втирание влажной массы в перфорированные пластины, выталкивание массы пуансонами, высушивание таблеток. стандартизация, фасовка, упаковка

B. Увлажнение смеси связывающими жидкостями, втирание влажной массы в перфорированные пластины, таблетирование, стандартизация, упаковка

C. Вспомогательные работы, гранулирование, таблетирование, стандартизация, фасовка, упаковка

D. Смешивание сухих порошков, увлажнение смеси связывающими жидкостями, формирование таблеток, стандартизация, фасовка

E. Вспомогательные работы, смешивание сухих порошков, протирки влажной массы через гранулятор, таблетирование, стандартизация, фасовка, упаковка

22. В таблеточном цехе изготавливают тритурационные таблетки методом формования. Укажите, какие показатели качества не определяют для данных таблеток.

- A. Стирание таблеток и устойчивость к раздавливанию
- B. Микробиологическая чистота
- C. Однородность содержания
- D. Распадаемость и растворение
- E. Однородность дозирования

23. Для удаления примесей из инъекционного раствора глюкозы проводят специальную очистку с помощью таких приемов:

- A. Адсорбцией примесей на угле активированном
- B. Добавлением кислоты хлористоводородной с последующей адсорбцией на угле активированном
- C. Добавлением гидроксида кальция с последующей фильтрацией

D. Предварительной обработкой углем активированным с последующей стабилизацией хлористоводородной кислотой

E. Добавлением оксида железа с последующей абсорбцией примесей на угле активированном

24. Укажите продолжительность настаивания при производстве настоек методом мацерации:

A. 7 суток

B. 14 суток

C. 3-4 часа

D. 1-2 дня

E. 24 часа

25. В таблеточном цехе изготавливают таблетки методом формования. Укажите, какой показатель качества не определяют для этих таблеток

A. механическая прочность

B. Количественное содержание действующих веществ

C. растворимость

D. однородность дозирования

E. распадаемость

26. Процесс нанесения оболочек на таблетки методом дражирования состоит из следующих стадий:

A. Грунтовка, наслаивание, сглаживание и глянецвание

B. Грунтовка, сглаживание и глянецвание

C. Обволакивание, сглаживание и глянецвание

D. Обволакивание, тестовка, глянецвание

E. Грунтовка, наслаивание и глянецвание

27. Какая марка стекла должна использоваться для изготовления ампул для раствора цианкобаламина 0,01%:

A. светозащитное нейтральное (СНС-1)

B. безборное (АВ-1)

C. нейтральное (НС-1)

D. нейтральное (НС-2)

E. нейтральное (НС-2А)

28. Каких пленочных покрытий не существует?

A. жирорастворимых;

B. нерастворимых.

C. водорастворимых;

D. растворимых в желудочном соке;

- Е. кишечно-растворимых;
29. Какая из стадий является последней при приготовлении инъекционных растворов:
- А. маркировка
  - В. качественный контроль
  - С. стерилизация
  - Д. количественный контроль
  - Е. фильтрование
30. Эффективность аэрозольной терапии в значительной степени определяется размером частиц дисперсной фазы. От чего зависит размер аэрозольных частиц полученных при распылении содержимого аэрозоля:
- А. диаметра выходного отверстия, давления насыщенного пара пропеллента
  - В. однородности системы, скорости распыления
  - С. процентного содержания твердой фазы, температуры заполнения
  - Д. степени измельчения, объема контейнера
  - Е. фракционного состава, метода заполнения контейнера
31. В цехе по производству стерильных лекарственных форм необходимо выбрать метод стерилизации глазных капель для получения лекарственной формы из термолабильных веществ. Какой из перечисленных методов является наиболее оптимальным в данном случае:
- А. Стерильная фильтрация
  - В. Термическая стерилизация
  - С. Заполнение в среде инертного газа
  - Д. Использование полимерных упаковок
  - Е. Добавление аскорбиновой кислоты
32. Укажите название готовой лекарственной формы, которая представляет собой желатиновые капсулы, заполненные микрогранулами.
- А. спансула
  - В. тубатина
  - С. жемчуг
  - Д. микрокапсула
  - Е. таблетки типа "ОРОС"
33. На фармацевтическом предприятии в дражировочных котле проводят многократное наложение лекарственных и вспомогательных веществ на сахарные гранулы. Как называется готовая лекарственная форма?

- A. драже
- B. микрокапсулы
- C. гранулы
- D. дражированные таблетки
- E. медулы

34. На фармацевтическом предприятии изготавливают различные типы таблеток. Укажите структуру каркасных таблеток.

- A. Сетчатая матрица, в которую включено лекарственное вещество
- B. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой
- C. Таблетки, покрытые жирорастворимой оболочкой
- D. Таблетки с дражированной оболочкой
- E. Дисперсии лекарственных веществ в полиэтилене

35. Качество таблеток оценивают по различным показателям. Укажите приборы, применяемые для определения растворения таблеток.

- A. Прибор с корзиной, прибор с лопастью, проточный прибор
- B. Качающаяся корзинка
- C. Проточный прибор
- D. Прибор с корзиной, проточный прибор
- E. Прибор с лопастью; качающаяся корзинка

36. Качество таблеток оценивают по различным показателям. Укажите прибор, который применяют для определения распадаемости таблеток.

- A. Качающаяся корзинка
- B. Прибор с лопастью
- C. Проточный прибор
- D. Прибор ХНИХФИ
- E. Фриабилятор

37. При определении технологических свойств порошков определяют сыпучесть. Укажите, с помощью каких приборов определяют этот показатель.

- A. вибрационная воронка (лейка)
- B. дисмембратор
- C. дезинтегратор
- D. набор сит
- E. фриабилятор

38. На фармацевтическом предприятии планируется выпуск суспензий. Укажите аппаратуру, которую можно использовать для

одновременного диспергирования и гомогенизации гетерогенных систем.

- A. Роторно-пульсационный аппарат
- B. Реактор-смеситель
- C. Дезинтегратор
- D. Пропеллерные мешалки
- E. Смеситель с лопастными мешалками

39. При производстве аэрозолей применяют пропелленты. Укажите, какую роль играют пропелленты в аэрозолях.

- A. Создают давление в упаковке
- B. Эмульгаторы
- C. Растворители для лекарственных веществ
- D. Диспергаторы
- E. Стабилизаторы

40. В фармацевтическом производстве сырьевые материалы подлежат измельчению. Какое оборудование используется для тонкого измельчения лекарственных веществ?

- A. Дезинтегратор, молотковые мельницы
- B. Бегуны
- C. Барабанные мельницы
- D. Вибрационные мельницы
- E. Валковый измельчитель

41. При изготовлении таблеток применяют вспомогательные вещества в различных количествах. Укажите максимальное количество аэросила, которое регламентируется ДФУ.

- A. 10 %
- B. 1 %
- C. 5 %
- D. 3 %
- E. 2 %

42. Для изготовления микрокапсул применяют разные методы. Укажите метод, который относится к физико-химическим.

- A. Простая и сложная коацервация.
- B. Метод диспергирования в системе жидкость - жидкость.
- C. Межфазная поликонденсация.
- D. Метод дражирования.
- E. Межфазная полимеризация.

43. При оценке качества желатиновых капсул определяют

растворимость. Укажите, в каком случае серия считается стандартной по требованиям ДФ Украины при определении этого показателя.

А. Если за 45 минут в воде растворилось не менее 75% и не более 115% действующего вещества.

В. Если за 30 минут в воде растворилось не менее 85% действующего вещества и не более 100%.

С. Если за 45 минут в воде растворилось не менее 85 % действующего вещества.

Д. Если за 15 минут в воде растворилось не менее 80 % действующего вещества.

Е. Если за 30 минут в воде растворилось не менее 75% действующего вещества.

44. На фармацевтическом предприятии изготавливают глазные капли в полимерных контейнерах. Укажите метод стерилизации капель в шприц-тюбиках.

А. Газовая стерилизация.

В. Стерилизация фильтрованием.

С. Сухожаровая стерилизация.

Д. Радиационная стерилизация.

Е. Автоклавирование.

45. На фармацевтическом предприятии изготавливают различные типы таблеток. Укажите, с какой целью применяют таблетки - Solubletablets.

А. Для приготовления растворов различного фармацевтического назначения

В. Для имплантации

С. Для сублингвального применения

Д. Для приготовления растворов для инъекций

Е. Для перорального применения

46. Для сушки гранул используют различные типы сушилок. Укажите, к какому типу сушилок относится сушилка СП-30.

А. Сушилки с псевдосжиженным слоем

В. Инфракрасная сушилка

С. Сушилка с силикагельной колонкой

Д. Сушилка с принудительной циркуляцией воздуха

Е. Сублимационная сушилка

47. На фармацевтическом предприятии изготавливают сборы. Укажите верную полную последовательность операций приготовления сбора противостаптического

А. Измельчение, просеивание, смешивание, опрыскивание раствором натрия нитрита, перемешивание, высушивание, стандартизация

В. Измельчение, опрыскивание раствором натрия нитрита, высушивание, стандартизация

С. Измельчение, просеивание, смешивание, высушивание, стандартизация

Д. Просеивание, смешивание, опрыскивание раствором натрия нитрита, высушивание

Е. Измельчение, смешивание, стандартизация

48. На фармацевтическом предприятии выпускают гранулы. Укажите время распадаемости гранул покрытых оболочкой.

А. не более 30 минут

В. 20 минут

С. 45 минут

Д. 60 минут

Е. 15 минут

49. На фармацевтическом предприятии производят суспензии и эмульсии. Укажите аппаратуру, которую применяют для диспергирования и перемешивания в жидкой среде.

А. Роторно-пульсационный аппарат, коллоидные мельницы

В. якорные мешалки

С. вибрационные мешалки

Д. барабанные мешалки

Е. рамные мешалки

50. На фармацевтическом предприятии изготавливают таблетки нитроглицерина. Укажите, какой показатель не определяют при оценке качества этих таблеток.

А. механическую прочность

В. среднюю массу

С. растворимость

Д. количественное содержание действующих веществ

Е. отклонение от средней массы

51. При изготовлении 200 кг драже "Ревит" получено 198 кг готового продукта. Укажите выход и технологические потери:

А. Выход - 99 %, потери - 1 %

В. Выход - 100 %, потери - 0 %

С. Выход - 99,5 %, потери - 0,5 %

Д. Выход - 98 %, потери - 2 %

Е. Выход - 97 %, потери - 3 %

52. Ампульный цех предприятия выпускает растворы для инъекций. Укажите, какой стабилизатор добавляют до 1% раствора морфина гидрохлорида для инъекций.

- А. 0,1 н раствор кислоты хлоридной
- В. Ронгалит
- С. Аминопропиленгликоль
- Д. Натрия метабисульфит
- Е. 0,1 н раствор натрия хлорида

53. Ампульный цех предприятия выпускает 5% масляный раствор токоферола ацетата для инъекций. Укажите, какой метод наполнения ампул рационально использовать при заполнении ампул этим раствором.

- А. Шприцевой
- В. Вакуумный
- С. Пароконденсационный
- Д. Шприцевой и пароконденсационный
- Е. Шприцевой и вакуумный

54. При производстве фитопрепаратов экстрагент, оставшийся в сырье, удаляют из сырья и возвращают в производство. Как называется этот процесс?

- А. рекуперация
- В. лиофилизация
- С. экстрагирование
- Д. сублимация
- Е. ректификация

55. Ампульный цех производит растворы для инъекций. Укажите методы определения герметичности ампул, наполненных масляными растворами для инъекций.

- А. с помощью мыльного раствора
- В. с помощью ультразвука
- С. с помощью метилового оранжевого
- Д. с помощью метиленового синего
- Е. с помощью проточного метода

56. Одним из показателей проверки качества готовых ампул является отсутствие остаточных напряжений в стекле. Укажите какая операция из стадии "Подготовка ампул к наполнению" устраняет данный недостаток:

- А. отжиг ампул

- В. сушка ампул
- С. стерилизация ампул
- Д. мойка ампул
- Е. вскрытие капилляров

57. При изготовлении инъекционных лекарственных форм на фармацевтических предприятиях используются различные способы запайки ампул. Для каких инъекционных растворов проводят запайку капилляров в токе инертных газов (азот, аргон, углекислый газ):

- А. Легкоокисляющихся
- В. Светочувствительных
- С. Термостойких
- Д. Гидролитически неустойчивых
- Е. Вязких

58. На фармацевтических предприятиях используются различные способы получения экстракционных препаратов. Назовите характерные технологические особенности метода реперколяции по Чулкову.

- А. наличие пускового и рабочего периода
- В. разделение сырья на равные части
- С. использование батареи из трех перколяторов
- Д. упаривание последнего слива до 15 % по отношению к массе сырья.
- Е. разделение сырья на неравные части

59. При проведении контроля качества таблеток на фармацевтических предприятиях проводят тест определения прочности на истирание таблеток. Укажите, какой прибор используется для проведения данного теста:

- А. барабанный истиратель
- В. лабораторный индикатор процесса растворения
- С. пружинный динамометр
- Д. угломер
- Е. лабораторный индикатор процесса распадаемости

60. Контроль качества таблеток на фармацевтических предприятиях предусматривает определение прочности на истирание. Укажите, сколько таблеток берут для испытания, если масса таблетки меньше 0,65 г:

- А. 20
- В. 50
- С. 5
- Д. 100

Е. 2

61. Контроль качества изготовленных таблеток на фармацевтическом предприятии включает определение содержания вспомогательных веществ талька и аэросила. Укажите, каким методом проводят следующее определение:

- A. гравиметрическим
- B. титриметрическим
- C. спектрофотометрическим
- D. фотоколориметрическим
- E. хроматографическим

62. На фармацевтическом предприятии проводят тесты на определение растворения и распадаемости таблеток. При какой температуре проводятся тесты:

- A. 37 °С
- B. 20 °С
- C. 50 °С
- D. 18 °С
- E. 30 °С

63. Для оценки внешнего вида таблетки определяют ее размеры. Укажите, какой прибор используется для проведения данного исследования:

- A. штангенциркуль
- B. миллиметровая линейка
- C. микрометр
- D. циркуль
- E. сантиметровая линейка

64. На фармацевтических предприятиях изготавливают таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой. Укажите, в течение какого времени они не должны распадаться в кислой среде согласно требованиям ГФУ:

- A. В течение 1 часа.
- B. В течение 3 часов.
- C. В течение 4 ч ..
- D. В течение 5 час.
- E. В течение 2 час.

65. Фармацевтическое предприятие производит порошки. Укажите степени измельчения порошков, которые приведены в ГФУ:

- A. Крупный, среднетонкий, среднетонкий, тонкий, самый тонкий
- B. Крупный, среднетонкий, среднетонкий, тонкий, коллоидный
- C. Крупный, среднетонкий, самый тонкий
- D. Крупный, тонкий, тонкий
- E. Крупный, тонкий, тонкий, коллоидный

66. Цех по производству суспензий и эмульсий осваивает выпуск новых препаратов. Предложите механизмы для их ультразвукового получения:

- A. Жидкостной свисток, магнитострикционный излучатель
- B. Роторно-пульсационный аппарат, дисмембратор
- C. Дисмембратор, электроплазмолизатор импульсный
- D. Смеситель центробежного действия с вращающимся корпусом
- E. Дезинтегратор, жидкостной свисток

67. Цех по производству суспензий и эмульсий осваивает выпуск новых препаратов. Предложите механизм для их получения путем размола в жидкой среде:

- A. Роторно-пульсационный аппарат
- B. Дезинтегратор
- C. Электроплазмолизатор импульсный
- D. Якорная мешалка
- E. Дисмембратор

68. Фармацевтическое предприятие производит экстракты-концентраты. Укажите концентрацию этанола в экстрагенте при их получении:

- A. 20-40% спирт
- B. 90-96% спирт
- C. 50-60% спирт
- D. 70-90% спирт
- E. 70-75% спирт

69. В состав аэрозолей входят действующие компоненты, растворители, пропелленты. Какие из нижеприведенных веществ используются в качестве пропеллентов?

- A. Фреон 11, оксид углерода, пропан-бутан
- B. Пропиленгликольмоностеарат, аргон, гелий
- C. Сероводород, водород, триэтанолламин
- D. Изопропилмирилат, неон, оксид серы
- E. Линетол, миристиновая кислота, бензокаин

70. На фармацевтической фабрике изготавливают сок из свежего растительного сырья. Укажите, какую операцию проводят на стадии очистки сока:

- A. Нагревание с последующим резким охлаждением
- B. Адсорбция
- C. Отстаивание
- D. Кристаллизация
- E. Фильтрация

71. В процессе изготовления фито- и органопрепаратов используют разные виды сушилок. Какую сушилку наиболее целесообразно использовать для сушки термолабильных соединений?

- A. Лиофильная сушилка
- B. Барабанная сушилка
- C. Сушильный шкаф
- D. Ленточная сушилка
- E. Валковая сушилка

72. В фитохимическом цеху предприятия изготавливают экстракционные препараты. С какой целью используются экстракты-концентраты?

- A. Для быстрого приготовления настоев и отваров в аптечной практике
- B. Для приготовления сухих экстрактов
- C. Как готовые лекарственные средства
- D. Для приготовления густых экстрактов
- E. Для приготовления настоев

73. Способность порошкообразной массы высыпаться из ёмкости воронки или "течь" под силой собственного веса и обеспечивать равномерное заполнение матричного канала называется:

- A. Текучесть
- B. Дrajирование
- C. Распыление
- D. Гранулирование
- E. Прессуемость

74. В фитохимическом цехе предприятия изготавливают соки свежих растений. Укажите, какие машины используют для измельчения растительного сырья:

- A. Валковые измельчители

- В. Корнерезки
  - С. Дезинтегратор
  - Д. Шаровые мельницы
  - Е. Траворезки
75. Что НЕ определяют при оценке качества капсул?
- А. Вкус
  - В. Скорость растворения
  - С. Средняя масса
  - Д. Скорость распадаемости
  - Е. Однородность дозирования
76. В химическом цеху изготавливают спиртовой раствор кислоты борной. Какие фильтры используют для фильтрации этого раствора?
- А. Друк-фильтры
  - В. Фильтры-мешки
  - С. Нутч-фильтры
  - Д. Мембранные фильтры
  - Е. Бумажные фильтры
77. На фармацевтическом предприятии изготавливают суппозитории. Укажите, какой метод наиболее оптимально использовать для изготовления суппозитория в промышленных условиях.
- А. Выливание в формы
  - В. Выкатывание
  - С. Прессование
  - Д. Штампование
  - Е. Лиофилизация
78. На фармацевтическом предприятии применяются различные типы сушилок. Какие сушилки принадлежат к типу контактных?
- А. Валковые сушилки
  - В. Распылительные сушилки
  - С. Воздушно-циркуляционные сушилки
  - Д. Пневматические сушилки
  - Е. Ленточные сушилки
79. На фармацевтическом предприятии изготавливают таблетки натрия хлорида. Укажите метод таблетирования для данного вещества:
- А. Прямое прессование без видимых изменений

- В. Формование
- С. Прессование с предыдущим структурным гранулированием
- Д. Прессование с предыдущим сухим гранулированием
- Е. Прессование с предыдущим влажным гранулированием

80. При изготовлении таблеток применяют различные виды гранулирования. Укажите наиболее производительный метод структурного гранулирования:

- А. В псевдооживленном слое
- В. Гранулирование в распылительных сушилках
- С. Гранулирование в дражировочном котле
- Д. Влажное гранулирование в вертикальных грануляторах
- Е. Брикетирование

81. Ампульный цех предприятия выпускает растворы для инъекций. Укажите, какие фильтры применяют для стерильного фильтрования растворов для инъекций.

- А. Мембранные и глубинные фильтры
- В. Фильтр ХНИХФИ
- С. Друк-фильтр
- Д. Нутч-фильтр
- Е. Рамный фильтр-пресс

82. Фармацевтическое предприятие изготавливает таблетированные лекарственные формы. Какое свойство таблеточной массы наиболее ответственное за скорость заполнения матричного отверстия таблеточной машины?

- А. Текучесть (сыпучесть)
- В. Пористость
- С. Влажность
- Д. Насыпная плотность
- Е. Относительная плотность

83. Фитохимический цех предприятия производит настойки. Перечислите методы очистки вытяжки при производстве настоек:

- А. Отстаивание при температуре 8 – 10 °С, фильтрация
- В. Экстракционные методы очистки в системе жидкость-жидкость
- С. Смена растворителя, отстаивание, фильтрация
- Д. Диализ, отстаивание
- Е. Денатурация, фильтрация, сорбция

84. При изготовлении таблеток применяют различные группы вспомогательных веществ. Укажите, с какой целью используют наполнители.

- А Для получения определенной массы таблеток
- В Для достижения необходимой силы сцепления частиц
- С Для улучшения распадаемости
- Д Для улучшения текучести гранулята
- Е Для корректировки вкуса

85. На фармацевтическом предприятии планируется выпуск гетерогенных мазей. Укажите аппаратуру, которая необходима для гомогенизации мазей.

- А Трехвалковая мазетерка, роторно пульсационный аппарат (РПА)
- В Электропанель для плавления основ
- С Реактор - смеситель
- Д Смеситель с лопастными мешалками
- Е Дезинтегратор

86. Какие из глазных лекарственных форм готовят только в промышленном производстве?

- А Глазные вставки (пленки)
- В Глазные мази
- С Глазные капли
- Д Глазные примочки
- Е Глазные промывания

87. На фармацевтических предприятиях изготавливают мази на разных основах. Укажите мазевую основу, которая имеет наиболее выраженные осмотические свойства:

- А Полиэтиленоксидный гель
- В Силиконовый гель
- С Вазелин - ланолиновая основа
- Д Натрий - карбоксиметилцеллюлозный гель
- Е Гидрогенизированный жир

88. Ампульный цех фармацевтического предприятия выпускает раствор новокаина гидрохлорида. Указать, каким образом проводят стабилизацию данного раствора.

- А Добавлением 0,1 моль / л раствора кислоты хлористоводородной;
- В Добавлением 0,1 моль / л раствора натрия гидроксида;
- С Добавлением 0,1 моль / л раствора натрия гидрокарбоната;

- D Добавлением 20,0 г натрия гидрокарбоната;
- E Добавлением 1,5 г аминопропиленгликоля;

89. В процессе производства таблеток на промышленном предприятии используют вещества, облегчающие их выталкивание из матрицы. Вещества используемые с этой целью?

- A Стеариновая кислота
- B Ультраамилопектин
- C Альгиновая кислота
- D Индигокармин
- E Монопальмитин

90. В производстве галеновых препаратов используются различные экстрагенты, для которых обязательным условием в процессе экстрагирования является наличие давления:

- A сжиженные газы
- B хлористый метилен
- C метиловый спирт, ацетон
- D растительные масла
- E дихлорэтан, хлороформ

91. При производстве сухих экстрактов высушивание очищенных вытяжек может проводиться без сгущения жидкой вытяжки. Какое оборудование при этом следует использовать?

- A распылительную сушилку
- B валковую сушилку
- C вакуум - сушильный шкаф
- D термостат
- E роторно - пульсационный аппарат

92. Цех по производству жидких лекарственных форм выпускает суспензии. Укажите способ производства суспензий:

- A Измельчение твердой фазы в жидкой среде
- B Капельный метод
- C Реперколяция
- D Перколяция
- E Мацерация

## Список использованной литературы

### Основная:

1. Головкин В.А. Избранные лекции по промышленной технологии . Т2.-Запорожье , 2005 -228с.
2. Державна фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-ше вид. – Х.: РІРЕГ, 2001. – 556с.
3. Надлежащая производственная практика лекарственных средств / Под ред. Н.,А. Ляпунова, В.А. Загория, В.П. Георгиевского и др. – К.: МОРИОН, 1999. – 896с.
4. Технологія ліків: Підручник для студентів фармацевтичних факультетів ВМНЗ України III-IV рівнів акредитації: Пер. з рос. / Під ред. О.І. Тихонова. – Вінниця: Нова книга, 2004. – 442с.
5. Ягудина Ф.И. Основные направления современной концепции обеспечения качества лекарственных средств (обзор). - Фармация, 1999, №5 –с.45 - 51.

### Дополнительная:

1. ГНД 09-001-98 Регламенти виробництва лікарських засобів.
2. Закон України від 04ю04ю96 №123/96-ВР «Про лікарські засоби».
3. Инфузионная терапия и клиническое питание / Под ред. Хлябича Г.Н.: Фирма «Fresenius A.G.», ФРГ, 1992. – 975с.
4. Новые инфузионные растворы фирмы «Вахер» // Фармац. мир. – 1997. – №1. – С. 5-13.
5. Мотина Г.Л. Требования к чистоте воздуха «чистых» производственных помещений фармацевтической промышленности // Фармаком. – 1994. – №5-6. – С. 55-61.
6. Хмелевська С.С., Павличко С.С. Технологія виробництва лікарських засобів відповідно до правил GMP // Медицина України. – 1996. – №4. – С. 46-48.