Министерство здравоохранения Республики Беларусь

Учреждение образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов
медицинский университет»

Кафедра фармацевтических технологий с курсом ФПК и ПК

Утверждено на заседании кафедры

фармацевтических технологий с курсом ФПК и ПК

протокол № \_\_ от \_\_\_\_\_\_\_\_20\_\_\_ г.

МЕТОДИЧЕСКИЕ УКАЗАНИЯ ОБУЧАЮЩИМСЯ

для лабораторного занятия

по промышленной технологии лекарственных средств

специальности 1 -79 01 08 «Фармация»

4 курс, фармацевтический факультет

дневная форма получения высшего образования

**Тема занятия:** Выпаривание и сушка в промышленном производстве лекарственных средств. Промышленное производство густых и сухих экстрактов.

**Продолжительность:** 4 часа

Составители:

О.М. Хишова, заведующий кафедрой, д.ф.н., профессор

Витебск, 2025 г.

**Мотивационная характеристика необходимости изучения темы**

**Цели и задачи занятия:**

**Обучающие цели:**

1. Научить студентов готовить густые и сухие экстракты (использование симуляционных технологий, научно-ориентированного обучения, интерактивное обучение (использование видеофильмов при выполнении лабораторной части занятия)).
2. Изучить способы получения густых и сухих экстрактов.
3. Изучить оборудование, применяемое в производстве густых и сухих экстрактов.
4. Научить студентов определять качество густых и сухих экстрактов по основным показателям.
5. Научить студентов составлять технологическую схему производства густых и сухих экстрактов.

**Развивающие цели:** Формирование у студентов внимательности, наблюдательности при рассмотрении вопросов занятия и при отработке практических навыков.

**Воспитательные цели**: Формирование у студентов ответственности за порученное дело, аккуратности в выполнение практической части занятия, исполнительности, добросовестности, понимания значимости профессии.

В ходе изучения темы учебного занятия обучающийся должен

**изучить:**

основные понятия: густые экстракты, сухие экстракты, выпаривание, сушка, сушка контактная и конвективная, водяной пар, первичный и вторичный пар, глухой и острый пар, инкрустация, пенообразование, брызгоунос, температурная депрессия, гидростатический эффект, испаритель;

вопросы промышленного производства и контроля качества густых и сухих экстрактов;

вопросы промышленного производства и контроля качества густых и сухих экстрактов;

технологическое оборудование, применяемое для производства густых и сухих экстрактов.

**научиться:**

проводить стандартизацию густых и сухих экстрактов.

**отработать:**

навыки составления технологических схем производства густых и сухих экстрактов при получении различными способами.

**Практические навыки, формируемые при проведении занятия, в том числе с использованием симуляционных технологий обучения:**

1. Практический навык: составление технологической схемы производства густого экстракта травы полыни и сухого экстракта листьев толокнянки.

**Междисциплинарные и внутридисциплинарные связи**

Теоретическая часть

При изучении материала по данной теме особое внимание обратить на характеристику густых и сухих экстрактов, особенности их промышленного производства на фармацевтических предприятиях и контроль качества. Изучить способы получения густых и сухих экстрактов – ремацерация, перколяция, реперколяция с делением сырья на равные и неравные части, с законченным и незаконченным циклом, ускоренная дробная мацерация по ЦАНИИ, реперколяция по методу Босина, противоточная экстракция с перемещением сырья и экстрагента, обратить внимание на технологическое оборудование для производства густых и сухих экстрактов, особенности его конструкции.

Экстракты широко используются в мировой фармации и медицине, как самостоятельная лекарственная форма, так и в составе других лекарственных форм.

Экстракты могут быть классифицированы в зависимости от консистенции на экстракты жидкие (Extracta fluida), экстракты густые (Extracta spissa) и экстракты сухие (Extracta sicca). В зависимости от используемого экстрагента экстракты делятся на водные (E. aquasa), спиртовые (E. spirituosa), эфирные (E. aetherea), масляные (E. oleosa) и полученные с помощью сжиженных газов. Кроме того, выделяют стандартизованные экстракты (E. standartisata) или экстракты-концентраты.

**Густые экстракты** - мягкие лекарственные формы, изготовленные путем упаривания или частичного упаривания используемого растворителя.

Густые экстракты могут содержать подходящие антимикробные консерванты.

В химико-фармацевтическом производстве получили широкое распространение тепловые процессы – нагревание и охлаждение жидкостей, газов, конденсация паров, осуществляющиеся в тепловых аппаратах.

В зависимости от назначения теплообменные аппараты бывают подогревателями или холодильниками.

Аппараты, предназначенные для передачи тепла от одних веществ к другим, называются теплообменниками. Вещества, участвующие в процессе передачи тепла, называются теплоносителями.

В тепловой передаче участвуют не менее двух сред, имеющих разные температуры. В данном случае тепло может передаваться самопроизвольно лишь в случае разницы температур, т.е. от среды с большей температурой к среде с меньшей температурой.

Среды с более высокой температурой называются горячими теплоносителями, а среды с более низкой температурой – холодными.

В виде прямых источников тепла в химико-фармацевтической технологии используются чаще всего дымовые газы, представляющие собой газообразные продукты сгорания топлива и энергию электрического тока.

Вещества, получающие тепло от указанных источников и передающие его через стенку теплообменника обогреваемой среде, называются промежуточными теплоносителями.

К числу широко применяемых промежуточных теплоносителей относятся водяной пар, горячая вода, минеральные масла и некоторые специальные теплоносители (органические жидкости и их пары, расплавленные соли, жидкие металлы и их сплавы).

В виде охлаждающих агентов для понижения температуры 10-300С используется в основном вода и воздух.

Поиск оптимальной температуры теплоносителя зависит от требуемой температуры нагрева или охлаждения и необходимости ее регулирования.

Промышленный теплоноситель должен обладать достаточно высоким теплосодержанием при малых массовых и объемных его расходах, а также малой вязкостью, но высокой плотностью и теплоемкостью.

Теплоноситель должен быть негорюч, нетоксичен, термически стоек, не должен реагировать с материалом теплообменника и, наконец, должен быть доступным и дешевым.

Водяной пар является наиболее широко используемым горючим теплоносителем при нагревании до температуры 150-1700 С.

Преимущества насыщенного водяного пара как горючего агента:

- высокий коэффициент теплоотдачи;

- большое количество тепла, выделяемое при конденсации;

- возможность транспортировки по трубопроводам на большие расстояния;

- постоянство температуры его конденсации и равномерность обогрева;

- легкость регулирования обогрева.

Насыщенный водяной пар может быть влажным и сухим.

Насыщенный пар – это пар, имеющий максимальную плотность и упругость при определенном давлении и температуре, при которых в паровом пространстве находится максимально возможное количество молекул.

Влажным насыщенным паром называется пар, образовавшийся при незаконченном парообразовании и состоящий из смеси пара с капельками воды (температура влажного насыщенного пара равна температуре кипящей воды).

Сухим насыщенным паром называется пар, образовавшийся при законченном парообразовании (его температура также равна температуре кипящей воды). Сухой пар характеризуется неустойчивостью состояния: он переходит либо в состояние влажного насыщенного пара при охлаждении, либо при подводе тепла – в состояние перегретого пара. Давление перегретого пара не изменяется и не зависит от степени перегрева.

Перегретый пар имеет более высокую температуру, чем насыщенный пар того же давления.

Он, перемещаясь по трубопроводу, не конденсируется и понижается лишь его температура. Перегретый пар пригоден для паровых двигателей.

Нагревание водяным паром осуществляется путем применения, так называемого острого или глухого пара.

В случае обогрева острым паром его вводят непосредственно в нагреваемую среду, и получающийся конденсат смешивается через трубу, опущенную ниже уровня среды, или через барботер – трубу, имеющую большое количество мелких отверстий, размещенную на дне в виде спиралей, колец и др.

При использовании барботера одновременно осуществляется перемешивание жидкости. Нагревание острым паром не используется в случаях, когда разбавление жидкости или ее смешивание с водой недопустимо.

Наиболее часто используется нагревание глухим паром. В этом случае тепло передается через стенку теплообменного аппарата.

**Сухие экстракты** – твердые лекарственные формы, получаемые удалением растворителя, использованного для их приготовления. Потеря в массе при высушивании или содержание воды в сухих экстрактах обычно не превышает 5% (м/м). Сухие экстракты получают высушиванием густых экстрактов или непосредственно из очищенной вытяжки с использованием методов, обеспечивающих максимальное сохранение действующих веществ: распыление, лиофилизация, сублимация и др. Сухие экстракты, содержащие действующие вещества выше нормы, указанных в частных статьях, разбавляют декстрином, сахарами, аэросилом или другими веществами, разрешенными к медицинскому применению.

Сухие экстракты следует считать наиболее рациональным типом экстрактов. Они удобны в применении, имеют минимально возможную массу. К недостаткам сухих экстрактов относится их высокая гигроскопичность, вследствие чего они превращаются в комкообразные массы, утрачивающие сыпучесть.

Сухие экстракты подразделяются на экстракты с лимитированным верхним пределом действующих веществ и на экстракты с нелимитированным верхним пределом действующих веществ.

Экстракты с лимитированным верхним пределом действующих веществ получают из сырья, содержащего высокоактивные в биологическом отношении соединения. Такие экстракты должны содержать действующие вещества в строго определенном количестве. Этого добиваются добавлением наполнителей или смешиванием в определенных соотношениях экстрактов, содержащих действующие вещества больше и меньше нормы.

Экстракты с нелимитированным верхним пределом действующих веществ получают без добавления к ним наполнителей. Такие экстракты получают из лекарственного сырья, содержащего несильнодействующие вещества.

*Стандартизация*.

Вода. Потеря в массе при высушивании. Тяжелые металлы. Количественное определение. Растворители.

*Хранение*.

В воздухопроницаемых контейнерах в защищенном от света месте.

**Очистка водных вытяжек**

При экстрагировании водой или слабыми водно-спиртовыми растворами (20-40%), кроме действующих веществ, извлекаются такие балластные вещества как слизи, пектиновые и белковые вещества, полисахариды, которые до упаривания должны быть обязательно удалены. Эти примеси при хранении экстрактов могут придавать нехарактерный запах и оказывать нежелательное воздействие на БАВ.

**1. Отстаивание** при 8-10°С в течение 2-3 суток с последующей фильтрацией или центрифугированием,

**2. Тепловая денатурация.** Для удаления белков водные вытяжки кипятят при 100°С в течение 0,5 - 3 часов, если это позволяют действующие вещества. Большинство белковых веществ коагулирует, затем проводят отстаивание и фильтрацию. Для более полного осаждения первичную вытяжку упаривают до 1/2-1/4 объема, отстаивают сутки, после чего упаривают до готовности. Кипячение ведет также к гидролизу полисахаридов

**3. Адсорбция.** Для интенсификации процесса отстаивания используют осветлители, такие как суспензия талька (2%), каолина (5%), бентонита, порошок целлюлозы. Они адсорбируют на своей поверхности взвешенные частицы, пигменты, смолы. Укрупненные частички быстро оседают на дно. Применяется также активированный уголь (но реже). Он адсорбирует алкалоиды, гликозиды, пигменты.

**4. Дегидратация.** Слизи, пектиновые вещества, белки и другие ВМС можно осадить из раствора с помощью спирта (спиртоочистка). Спирт добавляют: непосредственно к первичной вытяжке 2-3-кратный объем спирта (в зависимости от количества вытяжки, концентрации балластных веществ и их свойств), вытяжку упаривают до 1/2 объема по отношению к массе исходного сырья, добавляют 2-кратный объем спирта по отношению к экстракту, отстаивают 5-6 дней при температуре 10°С, фильтруют и упаривают.

**5. Высаливание** - осаждение белков и углеводов из вытяжек за счет дегидратации при добавлении солей.

**6. Осаждение солями тяжелых металлов**. Для удаления ВМС из вытяжек применяют растворы тяжелых металлов (ацетат свинца, гидроксид меди), образующие с белками нерастворимые соединения.

**7. Диализ и электродиализ.** Для отделения БАВ от балластных ВМС используют разницу их размеров. Белки и другие ВМС не проникают через поры полупроницаемой мембраны, на чем основан метод диализа и электродиализа.

**8. Ферментация.** Для удаления полисахаридов к вытяжке добавляют ферменты, катализирующие процесс гидролиза по ацетальным связям до моно- и олигосахаридов, содержание которых допустимо в экстрактах.

**Очистка спиртовых вытяжек**

Спиртовые вытяжки из лекарственного растительного сырья содержат смолистые вещества, пигменты - антоцианы, каротины, хлорофилл, флавоны, и другие балластные вещества - воски, стерины, жиры.

Очистка: замена одного экстрагента другим.

Для этого вначале при обычном давлении отгоняют спирт, затем к остатку добавляют равный объем горячей воды, либо водные суспензии талька (2%) или другой осветлитель.

Тщательно перемешивают и после отстаивания, фильтрации либо центрифугирования отгоняют растворитель. Отгонку ведут при пониженной температуре в вакууме.

Вода добавляется для снижения концентрации спирта с целью уменьшения растворимости смол, жиров и др.

Тальк, каолин, бентонит хорошо адсорбируют выделившиеся из раствора капельки смол, утяжеляют их и этим способствуют более быстрому осветлению раствора. От взвешенных частиц освобождаются фильтрацией и центрифугированием на отстойных или фильтрующих центрифугах.

**Выпаривание вытяжек. Побочные явления, наблюдаемые при выпарке.**

Выпариванием называется процесс концентрирования жидких растворов нелетучих веществ путем частичного удаления растворителя при кипении жидкости.

Процесс выпаривания в галеново- фармацевтическом производстве широко применятся при получении жидких и густых экстрактов и является промежуточной операцией при производстве сухих экстрактов.

В процессе выпаривания парообразование происходит в объеме выпариваемой жидкости за счет подвода тепловой энергии.

Тепло для выпаривания можно подводить любыми теплоносителями, применяемыми при нагревании. Однако в подавляющем большинстве случаев в качестве греющего агента при выпаривании используют **водяной пар**, который называется греющим, или **первичным**.

Пар, образующийся при выпаривании кипящего раствора, называется **вторичным**.

Процесс выпаривания в производстве фитопрепаратов- важная ТС.

От условий ее проведения в значительной степени зависит качество и выход готовой продукции.

Выпаривание проводят с целью удаления экстрагента и получения концентрированных вытяжек **(при производстве густых и сухих экстрактов).**

При выпаривании расходуется большое количество тепла и эта стадия весьма энергоемкая.

Теплоносителем обычно служит водяной пар. **Для выпаривания вытяжек с термолабильными веществами используют нагретую воду**.

Для создания выпарных установок применяют углеродистые и легированные стали, включающие никель и другие металлы.

Для концентрирования извлечений в производстве фитопрепаратов используют вакуум-выпарные установки.

Преимущества вакуум-выпарных установок.

-·при выпаривании в вакууме возможно проведение процесса при более низких температурах, что важно в случае концентрирования растворов термолабильных веществ, какими являются природные соединения лекарственных растений;

-·при разрежении увеличивается **полезная разность температур (движущая сила процесса выпаривания)** между греющим агентом и раствором, что позволяет интенсифицировать процесс, уменьшить поверхность нагрева аппарата (при прочих равных условиях);

-·достигается наибольший **коэффициент теплопередачи**, гак как кипение в условиях вакуума протекает интенсивнее, легче удаляются газы, мешающие теплопередаче.

Интенсивность процесса выпаривания определяется числовыми значениями коэффициента теплопередачи и полезной разности температур. Чем они больше, тем интенсивнее протекает выпарка.

Этот вывод вытекает из основного уравнения теплопередачи:



Q-количество теплоты, Дж;

τ-время, с;

△tср – полезная разность температур между теплоносителями и вытяжкой; определяющая среднюю движущую силу процесса теплопередачи (температурный напор);

К - коэффициент теплопередачи, определяющий среднюю скорость передачи тепла вдаль всей поверхности теплообмена (F, м2) и рассчитанный по формуле



**Побочные явления при выпаривании:**

1. Инкрустация – образование накипи на стенках испарителя, при этом понижается скорость процесса кипения.

2. Температурная депрессия – изменение T кипения, связанное с изменением соотношения экстрагента и продукта. Чем меньше становится количество экстрагента при выпаривании, тем сильнее нужно нагревать вытяжку. Для ликвидации этого явления используется вакуум.

3. Пенообразование – происходит потеря продукта

4. Брызгоунос – происходить потеря продукта

5. Гидростатический эффект – преодоление гидростатического давления для нагревания.

**Борьба с побочными явлениями:**

-·Использование тонкопленочных выпарительных установок

-·Выпаривание тонким слоем под вакуумом при перемешивании

**Сушка экстрактов**

Контактная сушка – в технологической схеме есть стадия сгущения экстракта. Конвективная сушка – без стадии сгущения

**вакуум-вальцовые сушилки**.

Состоят из:

- корпуса с рубашкой для обогрева стенок сушилки;

- внутри корпуса смонтировано два полых

- валка, вращающихся навстречу друг другу;

- скребка

Внутрь валков через полый вал подают пар, а с другой стороны отводят конденсат.

В процессе вращения валков густой экстракт наносят на их поверхность тонким слоем, в результате обогрева валка из него за половину оборота испаряется влага.

Сухой экстракт удаляют с поверхности валка с помощью скребка.

Испарительная способность в вакуум – вальцовых сушилках достигает 70 кг испаряемой жидкости в час с 1 м2 поверхности нагрева валков.

Преимущества:

- процесс сушки протекает быстро при низкой температуре;

- сухой экстракт выводится из сферы нагрева благодаря скребкам;

Недостатки:

- сложность конструкции;

- необходимость их герметизации;

- относительно малая производительность.

**Распылительные сушилки.**

Используют для получения сухих экстрактов из водных вытяжек.

В распылительных сушилках одновременно протекает два процесса - выпарки и сушки.

Извлечение распыляют на мелкие капли, образующие туманное облако

Распыленная жидкость попадает в поток горячего воздуха, нагретого до 100 -200°С. Чем мельче капли, тем больше их поверхность, тем скорее идет процесс выпарки.

Быстрота процесса сушки обусловлена не только большой поверхностью распыленной жидкости, но и повышенной температурой нагретого воздуха.

Жидкая вытяжка из сборника с помощью вращающегося со скоростью 5-10 тыс. об/мин диска или механической форсунки распыляется в виде мельчайших капель диаметром 10-50 мкм в сушильной камере.

Снизу, навстречу оседающим каплям, подается с помощью вентилятора нагретый воздух (100 - 200°С). Нагревание воздуха осуществляется в калорифере.

Мельчайшие капли жидкости, обдуваемые со всех сторон горячим воздухом, в течение 0,01-0,04 секунды теряют влагу и осаждаются в виде порошкообразных частиц на дне камеры.

При этом значительного разогрева материала не происходит благодаря большой поверхности испарения, т.е. все тепло воздуха уходит на изменение агрегатного состояния влаги из капелек вытяжки. Температура высушиваемого материала не превышает 50-60 °С. Сухой порошок удаляется из камеры с помощью специальных устройств, подается на шнек и собирается в сборник.

При обычных условиях выпарки и сушки такую температуру применять нельзя, так как может произойти разложение действующих веществ.

В распылительных сушилках высушиваемые капли быстро реагируют на тепловое воздействие энергичным парообразованием, автоматически обеспечивающим снижение температуры.

Отработанный воздух со значительным количеством (около 20%) высушенного материала в виде пыли поступает в систему рукавных фильтров, очищается и удаляется. Тканевые рукавные фильтры периодически стряхивают порошок на шнек.

Полученный материал не требует дальнейшего измельчения и обладает хорошей растворимостью. Поскольку процесс сушки осуществляется в течение долей секунды и перегрева материала не происходит, то его рекомендуют для сушки термолабильных БАВ.

В последние годы разработаны более совершенные конструкции распылительных сушилок, отличающиеся коническим дном сушильной камеры, где собирается высушенный материал.

Дисковые распылительные форсунки диаметром 100-400 мм имеют специальный рельеф и вращаются со скоростью до 40 тыс. об/мин. Это способствует образованию микрокапель, которые высушиваются еще быстрее.

Для диспергирования жидкости используют также форсунки, работу которых обеспечивает сжатый воздух. Использование таких форсунок упрощает распыление материала, но требует отсутствия в вытяжке каких-либо механических примесей.

Распылительные сушилки с дисками называют сушилками Краузе, а с форсунками - сушилками «Siccation».

Подача теплоносителя (воздуха или азота) может осуществляться также и сверху над распылительным устройством по типу прямотока. Такой метод менее интенсивен по сравнению с типом противотока, но способствует более мягкому режиму сушки.

В настоящее время широко применяют распылительные сушилки типа РСЛ «Ангидро».

Испарительная способность в вакуум – вальцовых сушилках достигает 70 кг испаряемой жидкости в час с 1 м2 поверхности нагрева валков.

Преимущества:

- процесс сушки протекает быстро при низкой температуре;

- сухой экстракт выводится из сферы нагрева благодаря скребкам;

Недостатки:

- сложность конструкции;

- необходимость их герметизации;

- относительно малая производительность.

**Акустическая сушка -** это способ обезвоживания продукта посредством интенсивного ультразвукового воздействия. Это циклический способ удаления влаги. При первичной обработке продукта влага удаляется с поверхности, затем при использовании второй ультразвуковой волны влага распределяется по капиллярам. Так происходит до тех пор, пока продукт не будет содержать в себе требуемую долю влаги.

Акустическая сушка обладает рядом преимуществ: продукт не подвергается тепловой обработке, он обрабатывается в холодном виде; ввиду отсутствия температурного воздействия продукт сохраняет почти все питательные вещества и витамины, не теряет свои первоначальные свойства, не подвергается окислению.

Акустическая сушка – это единственный способ работы с термочувствительными материалами. Благодаря этому методу их структура полностью сохраняется, не теряя первоначальную форму.

Акустическая сушка – высокоскоростной метод обработки. По сравнению с вакуумной сушкой, акустическая сокращает время обработки в четыре раза. За счет этого повышается качество готового продукта.

**Вопросы для аудиторного контроля на занятии**

1. Нагревающие агенты и способы нагревания. Водяной пар как основной теплоноситель. Влажный, сухой, насыщенный и перегретый пар.
2. Теплосодержание водяного пара, коммуникация и редуцирование водяного пара. Нагревание острым и глухим паром. Расход пара при нагревании.
3. Направление движения теплоносителей (прямоток, противоток, перекрестный ток, смешанный ток) и его влияние на интенсивность теплообмена.
4. Теплообменные аппараты и их классификация. Характеристика теплообменников: поверхностных, смесительных, регенеративных и с внутренним тепловыделением (змеевиковые, кожухотрубные, труба в трубе, ребристые, паровые рубашки, скрубберы, холодильники, бойлеры, калориферы и др.).
5. Охлаждающие агенты, способы охлаждения, конденсации и их механизмы. Характеристика конденсаторов: поверхностных и смешения (прямоточных и противоточных).
6. Применение охлаждения и замораживания, криопроцессов, конденсации в промышленной технологии лекарственных средств.
7. Выпаривание, способы выпаривания: под вакуумом, атмосферным давлением и повышенным давлением.
8. Устройство выпарительных установок: выпарительные аппараты, ресиверы, вакуум-насосы, холодильники, приемники. Характеристика однокорпусных и многокорпусных выпарных аппаратов: шаровых, трубчатых, пленочных. Выпаривание с термокомпрессией вторичного пара.
9. Побочные явления при выпаривании: инкрустация, температурная депрессия, гидростатический эффект, брызгоунос, пенообразование и пути их устранения.
10. Сушка в промышленном производстве лекарственных средств. Формы связи влаги с материалом. Статика и кинетика сушки.
11. Способы сушки: контактная и конвективная сушка. Свойства воздуха как сушильного агента: температура, абсолютная и относительная влажность, влагосодержание и теплосодержание.
12. Контактные сушилки: вакуум-сушильные шкафы, вакуум-вальцовые сушилки. Конвективные сушилки: распылительные, дисковые и струйно-распылительные.
13. Сублимационная (лиофильная) сушка. Воздушные сушилки: камерные, барабанные, с псевдоожиженным слоем. Сублимационные и распылительные сушилки.
14. Акустическая сушка в кипящем и фонтанирующем слоях.
15. Густые и сухие экстракты, характеристика, классификация.
16. Технологическая схема производства густых и сухих экстрактов.
17. Способы получения извлечений при производстве густых и сухих экстрактов: бисмацерация, перколяция, реперколяция, противоточная экстракция, циркуляционная экстракция.
18. Очистка водных и спиртовых вытяжек от балластных веществ. Выпаривание и сушка экстрактов.
19. Испытания для густых и сухих экстрактов: сухой остаток; растворители; тяжелые металлы; вода, потеря в массе при высушивании; количественное определение.
20. Номенклатура густых экстрактов: красавки, солодкового корня, валерианы и др.
21. Номенклатура сухих экстрактов: красавки, чилибухи, солодкового корня, алтейного корня и др. Упаковка, маркировка, хранение густых и сухих экстрактов.

Практическая часть

1. Приготовить экстракт травы полыни густой.

2. Провести анализ готового продукта.

3. Начертить схему технологического процесса производства густого экстракта травы полыни.

4. Приготовить сухой экстракт толокнянки из 15,0 г листьев методом ремацерации.

5. Провести анализ готового продукта.

6. Начертить схему технологического процесса производства сухого экстракта толокнянки.

*Экстракт полыни густой*

*Extractum Absinthii spissum.*

**Состав.**

Полыни горькой трава (мелко изрезанная)

Воды хлороформной 1:200 достаточное количество

Этилового спирта 95% достаточное количество

Описание: густая вязкая масса, темно-бурого цвета, со специфическим запахом, горького вкуса.

**Характеристика исходного сырья.**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Фармакопейная статья | Техническое и торговое название | Содержание, % | Сортность |
| ГФ РБ II, том 2, с. 1292 | Полыни горькой трава | Содержит не менее 2 мл/кг эфирного масла в пересчете на сухое сырье | по ГФ РБ |
| ГФ РБ II, том 2, с. 1167 | Спирт этиловый 95% | Содержание спирта этилового в процентах (об/об) 95-96, плотность 0,8114 – 0,8075 | по ГФ РБ |
| ГФ РБ II, том 2, с. 309 | Вода очищенная  | Прозрачная, бесцветная жидкость, рН 5,0-7,0.  | по ГФ РБ |

**Описание технологического процесса.**

***Способ 1.***

Экстрагирование травы полыни проводят водой очищенной, содержащей 0,5% хлороформа, способом перколяции до истощения растительного сырья. Это определяется по отсутствию горечи в последних порциях извлечения. Расходуется 7-9 кратный объем воды очищенной по отношению к сырью. Вытяжку собирают в один сборник.

*1-й день.*

20,0 г измельченной травы полыни помещают в стеклянный контейнер, заливают 10 мл экстрагента (вода очищенная с 0,5% хлороформа), укупоривают и оставляют на 4 часа.

Намоченное сырье полыни загружают в перколятор, заливают экстрагентом при открытом кране до «зеркала» (высота экстрагента над сырьем составляет 3-4 см). Кран закрывают, вытекшую жидкость заливают опять в перколятор. Перколятор закрывают. Оставляют на 24 часа.

*2-й день.*

Открывают отпускной кран перколятора и перколируют со скоростью 60 капель в минуту до полного истощения сырья в сборник.

Водное извлечение концентрируют в вакуум-выпарном аппарате до количества, равного массе исходного растительного сырья и фильтруют.

Сгущенную вытяжку обрабатывают равным объемом спирта этилового 95%*.* В осадок выпадают белки, слизи, пектины и другие балластные вещества, хорошо растворимые в воде, в то время как действующие вещества, гликозиды абсинтин и анабсинтин, остаются в растворе. Смесь отстаивают в течение 24 часов и фильтруют через складчатый бумажный фильтр.

В вакуум-выпарном аппарате при нормальном давлении из фильтра отгоняют спирт, а остаток упаривают под вакуумом до густого экстракта.

Стандартизация. Содержание влаги не более 25%, тяжелых металлов не более 0,01%.

Применение. Средство для возбуждения аппетита и желчегонное.

**Анализ готового продукта.**

**Сухой остаток.** Содержание сухого остатка должно соответствовать пределам, указанным в частной статье.

2,00 г густого экстракта помещают в плоскодонную чашку или бюкс диаметром около 50 мм и высотой около 30 мм. Выпаривают досуха на водяной бане и сушат в сушильном шкафу при температуре от 100°Сдо 105°С в течение 3 ч. Охлаждают в эксикаторе *над фосфором (V) оксидом Р* и взвешивают. Результат выражают в массовых процентах.

**Тяжелые металлы.** Не более 0,01% (100 ррт).

К 1,00 г густого экстракта прибавляют 1 мл кислоты серной Р, осторожно сжигают и прокаливают. К полученному остатку прибавляют при нагревании 5 мл раствора 615 г/л *аммония ацетата Р*, фильтруют через беззольный фильтр, промывают 5 мл *воды Р* и доводят объем фильтрата *водой Р* до 100 мл.

12 мл полученного раствора должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Эталон готовят с использованием эталонного раствора свинца (1 ррт РЬ) Р.

В лекарственных средствах, содержащих железо в количестве 0,05% и более, определение тяжелых металлов проводят после отделения железа согласно указаниям в частной статье.

**Количественное определение.** Содержание определяемых веществ для густых экстрактов выражают в процентах (м/м).

**Растворители.** Если необходимо, содержание и метод определения растворителя указывают в частной статье.

**Хранение.** В защищенном от света месте, если нет других указаний в частной статье.

*Экстракт листьев толокнянки сухой*

*Extractum Uvae Ursi siccum 1:1*

Состав

Листьев толокнянки, измельченных 15,0

Воды очищенной достаточное количество.

Характеристика готового продукта: порошок темно-бурого цвета, своеобразного запаха, растворим в воде.

Упаковка: в стеклянных контейнерах по 50,0.

Хранение: в стеклянных контейнерах с пробками, залитыми парафином, в сухом месте.

Применение: в качестве диуретического средства.

**Характеристика исходного сырья.**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Фармакопейная статья | Техническое и торговое название | Содержание, % | Сортность |
| ГФ РБ II, том 2, с. 1322 | Толокнянки листья | Содержат не менее 6,0% арбутина в пересчете на сухое сырьё | по ГФ РБ |
| ГФ РБ II, том 2, с. 309 | Вода очищенная  | Бесцветная, прозрачная жидкость, рН 5,0-7,0 | по ГФ РБ |
| ГФ РБ II, том 2, с. 1167 | Спирт этиловый 950 | Содержание спирта этилового 95-96% (об/об), плотность 0,8114-0,8075 | по ГФ РБ |
| ГФ РБ II, том 2, с. 576 | Лактоза моногидрат | Белый или почти белый кристаллический порошок. Легко, но медленно растворим в воде, практически нерастворим в 96% спирте. | по ГФ РБ |

**Описание технологического процесса.**

15,0 измельченного порошка листьев толокнянки заливают пятикратным количеством кипящей воды и дают настояться в течение часа. После настаивания извлечение сливают, а растительное сырье отжимают. Экстракцию повторяют еще пять раз 3-х количеством кипящей воды, настаивая каждый раз по 30 минут до истощения сырья (проба на арбутин и дубильные вещества).

Все водные вытяжки объединяют, фильтруют, упаривают под вакуумом при температуре 600С до 15 мл и снова фильтруют. Для очистки от балластных веществ к фильтрату прибавляют двойной объем этилового спирта 95% и дают отстояться в течение часа. После отстаивания осадок отфильтровывают и промывают на фильтре 15 мл спирта до отрицательной реакции в фильтрате на действующие вещества. Фильтрат упаривают до получения густой массы и высушивают в вакуум-сушильном шкафу при температуре 50-550С. Высушенный концентрат измельчают, разбавляют лактозой моногидратом до 15,0 и упаковывают в стеклянный контейнер с притертой пробкой.

**Анализ готового продукта.**

**Вода.** Если необходимо, содержание воды должно соответствовать пределам, указанным в частной статье.

**Потеря в массе при высушивании.** Значение потери в массе при высушивании должно соответствовать пределам, указанным в частной статье.

0,50 г измельченного в тонкий порошок экстракта помещают в плоскодонную чашку или бюкс диаметром около 50 мм и высотой около 30 мм и сушат в сушильном шкафу при температуре от 100°С до 105°С в течение 3 ч. Охлаждают в эксикаторе над *фосфором (V) оксидом Р* и взвешивают. Результат выражают в массовых процентах.

**Потеря в массе при высушивании.**

Определение потери в массе при высушивании проводят одним из приведенных способов и выражают в процентах *(масса/масса).*

*Методика.* Указанное в частной статье количество испытуемого вещества помещают во взвешенный бюкс, предварительно высушенный в условиях, описанных для испытуемого вещества. Вещество сушат до постоянной массы или в течение времени, указанного в частной статье, одним из следующих способов:

а) «в *эксикаторе»:* высушивание проводят над *фосфором (V) оксидом Р* при атмосферном давлении и комнатной температуре;

б) «в *вакууме»:* высушивание проводят над *фосфором (V) оксидом Р* при давлении от 1,5 кПа до 2,5 кПа и комнатной температуре;

в) «в *вакууме»* в пределах указанного температурного интервала: высушивание над *фосфором (V) оксидом Р* при давлении от 1,5 кПа до 2,5 кПа и температуре, указанной в частной статье;

г) «в пределах указанного температурного интервала»: высушивание в сушильном шкафу при температурном интервале, указанном в частной статье;

д) «в глубоком вакууме»: высушивание над *фосфором (V) оксидом Р* при давлении не более 0,1 кПа и температуре, указанной в частной статье.

Если указаны иные условия, используемая методика полностью описывается в частной статье.

**Тяжелые металлы.** Не более 0,01% (100 ррm).

К 1,00г сухого экстракта прибавляют 1 мл кислоты серной Р, осторожно сжигают и прокаливают. К полученному остатку прибавляют при нагревании 5 мл раствора 615 г/л аммония ацетата Р, фильтруют через беззольный фильтр, промывают 5 мл *воды Р* и доводят объем фильтрата водой Р до 100 мл.

12 мл полученного раствора должно выдерживать испытание на тяжелые металлы. Эталон готовят с использованием эталонного раствора свинца (1 ррт РЬ) Р.

В лекарственных средствах, содержащих железо в количестве 0,05% и более, определение тяжелых металлов проводят после отделения железа согласно указаниям в частной статье.

**Тяжелые металлы**

***Метод А.*** К 12 мл водного раствора, указанного в частной статье, прибавляют 2 мл *буферного раствора рН 3,5 Р* и перемешивают. Полученную смесь прибавляют к 1,2 мл *тиоацетамидного реактива Р* и немедленно перемешивают.

Параллельно с теми же количествами реактивов и в этих же условиях готовят эталон, используя вместо 12 мл испытуемого раствора смесь 10 мл *эталонного раствора свинца (1 ррт или 2 ррт Pb) P,* указанного в частной статье, и 2 мл испытуемого раствора.

Готовят контрольный раствор, используя смесь 10 мл *воды* Р и 2 мл испытуемого раствора. В сравнении с контрольным раствором эталон должен иметь светло-коричневую окраску.

Через 2 мин коричневая окраска испытуемого раствора должна быть не интенсивнее окраски эталона.

**Количественное определение.** Содержание определяемых веществ для сухих экстрактов выражают в процентах (м/м).

**Растворители.** Если необходимо, содержание и метод определения растворителя указывают в частной статье.

**Хранение.** В воздухонепроницаемых контейнерах в защищенном от света месте.

**Идентификация.**

0,5 г порошка растворяют в 10 мл воды. К 1 мл добавляют маленький кристаллик сульфата закисного железа, при этом раствор дает красное, затем фиолетовое окрашивание и, наконец, темно-фиолетовый осадок (арбутин).

Потеря в массе при высушивании не более 5%. Тяжелых металлов в препарате должно быть не более 0,01%.

**Количественное определение:** содержание арбутина определяется йодометрически, которого в лекарственном средстве должно быть не менее 6%.

**Литература**

**Основная:**

* + - 1. Государственная фармакопея Республики Беларусь. (ГФ РБ II): Разработана на основе Европейской фармакопеи. В 2 т. Т. 1: Общие методы контроля качества лекарственных средств / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»; под общ.ред. А.А. Шерякова. – Молодечно: Тип. «Победа», 2012. –1220с.
			2. Государственная фармакопея Республики Беларусь в 2 т. Т.2: Контроль качества субстанций для фармацевтического использования и лекарственного растительного сырья / М-во здравоохранения Республики Беларусь, Республиканское УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»; под общ. ред. С.И. Марченко. – 2-е изд. – Молодечно: Типография «Победа», 2016. – 1368с.
			3. Ищенко, В.И. Промышленная технология лекарственных средств / В.И. Ищенко. – Витебск: ВГМУ, 2003. – 567с.
			4. ТКП 030 – 2017 (33050). Производство лекарственных средств. Надлежащая производственная практика. – Минск. Министерство здравоохранения Республики Беларусь. – 216с.
			5. Хишова, О.М. Руководство для выполнения курсовых работ по промышленной технологии лекарственных средств: Рекомендовано учебно-методическим объединением по высшему медицинскому, фармацевтическому образованию Республики Беларусь в качестве пособия для студентов учреждений высшего образования, обучающихся по специальности 1 – 79 01 08 «Фармация» / О.М. Хишова – Витебск: ВГМУ, 2016. – 128с.
			6. Хишова, О. М. Руководство для выполнения лабораторных работ по промышленной технологии лекарственных средств: Рекомендовано учебно-методическим объединением по высшему медицинскому, фармацевтическому образованию Республики Беларусь в качестве пособия для студентов учреждений высшего образования, обучающихся по специальности 1 – 79 01 08 «Фармация» / О.М. Хишова – Витебск, ВГМУ, 2020. – 314с.
			7. Хишова, О. М. Практическое руководство по выполнению лабораторных работ по фармацевтической технологии промышленного производства лекарственных средств для студентов 5 курса заочного отделения / О. М. Хишова – Витебск, 2012. – 182с.
			8. Фармакопея Евразийского экономического союза. – М.: Евразийская эконом. комиссия. – 2020. – Т. 1, ч. 1. – 584 с.
			9. Электронный учебно-методический комплекс «Промышленная технология лекарственных средств» (ДО УО «Витебский государственный медицинский университет», номер госрегистрации №3761711868 от 01.06.2017 г.).

**Дополнительная:**

* + - 1. ТКП 104 – 2017 (33050). Производство лекарственных средств. Порядок разработки норм расхода сырья и материалов. – Минск. Министерство здравоохранения Республики Беларусь. – 24с.
			2. ТКП 428 – 2017 (33050) Производство лекарственных средств. Контроль качества. – Минск. Министерство здравоохранения Республики Беларусь. – 48с.
			3. Фармацевтическая разработка: концепция и практические рекомендации. Научно-практическое руководство для фармацевтической отрасли / Под ред. Быковского С.Н., проф., д.х.н. Василенко И.А., проф., д.фарм.н. Деминой Н.Б., к.фарм.н. Шохина И.Е., к.х.н. Новожилова О.В., Мешковского А.П., Спицкого О.Р. – М. Изд-во Перо, 2015. – 472с.

Зав. кафедрой фармацевтических технологий

с курсом ФПК и ПК,

профессор О.М. Хишова