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:** Промышленное производство масляных экстрактов и биогенных стимуляторов.

**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. Изучить методы получения масляных экстрактов и биогенных стимуляторов (использование симуляционных технологий, научно-ориентированного обучения, интерактивное обучение (использование видеофильмов при выполнении лабораторной части занятия)).

2. Научить студентов готовить масляные экстракты – масло белены.

3. Изучить машины и оборудование, применяемое в производстве масляных экстрактов и биогенных стимуляторов.

**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: масляные экстракты, биогенные стимуляторы, экстрагенты, лекарственное растительное сырье, циркуляционное экстрагирование, противоточная экстракция, мацерация с циркуляцией экстрагента или механическим перемешиванием, очистка в системе жидкость – жидкость, ионообменная хроматография, абсорбционная хроматография, кристаллизация;

вопросы промышленного производства и контроля качества масляных экстрактов и биогенных стимуляторов;

технологическое оборудование, применяемое для производства масляных экстрактов и биогенных стимуляторов.

**научиться:**

проводить стандартизацию масляных экстрактов и биогенных стимуляторов.

**отработать:**

навыки составления технологических схем производства масляных экстрактов и биогенных стимуляторов.

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

1. Практический навык: составление технологической схемы производства масла белены.

**Междисциплинарные и внутридисциплинарные связи**

Теоретическая часть

При изучении материала по данной теме особое внимание обратить на характеристику масляных экстрактов и биогенных стимуляторов, особенности их промышленного производства на фармацевтических предприятиях и контроль качества. Изучить способы получения масляных экстрактов и биогенных стимуляторов – противоточная экстракция, циркуляционная экстракция, мацерация с циркуляцией экстрагента или механическим перемешиванием, обратить внимание на технологическое оборудование для производства масляных экстрактов и биогенных стимуляторов, особенности его конструкции.

Масляные экстракты или медицинские масла – это извлечения из лекарственного растительного сырья, полученные с использованием растительных или минеральных масел. В настоящее время в медицинской практике используют масляные экстракты из листьев белены, травы зверобоя, мякоти плодов шиповника, семян шиповника, облепихи и др.

Основным экстрагентом являются масла, например, масло подсолнечника, которое само способно благотворно влиять на кожу, успокаивая и смягчая ее. По внешнему виду масляные экстракты – это маслянистые жидкости, имеющие цвет, запах и вкус. В некоторых экстрактах допустим небольшой осадок, который растворяется при нагревании. Масляные экстракты растворяются в некоторых органических растворителях и не растворяются в воде.

В настоящее время в медицинской практике используют масляные экстракты из листьев белены (масло беленное), листьев дурмана (дурманное масло), травы зверобоя, масло мякоти плодов шиповника (Extraction Rosae oleosum), каротолин (Carotolinum), масло семян шиповника (Oleum Rosae), масло облепихи (Oleum Hippophaes).

Медицинские масла представляют собой масляные экстракты действующих веществ из лекарственного растительного сырья. Для их приготовления используют метод настаивания в нагретом до 60-70°С растительного масла.

**Беленное масло** (Oleum Hyoscyami) получают из листьев белены (Hyoscyamus niger. L.), содержащих не менее 0,05% алкалоидов, **методом мацерации.**

В качестве экстрагента применяют подсолнечное масло. На одну часть листьев белены берут 10 частей масла. В чугунный эмалированный реактор помещают крупноизмельченные листья белены, которые смачивают смесью, состоящей из 75 частей спирта этилового 95% и 3 частей 10% раствора аммиака.

Массу перемешивают и оставляют в реакторе с плотно закрытой крышкой на 12 ч при комнатной температуре. При этом гиосциамин и другие алкалоиды, содержащиеся в белене в форме солей, почти нерастворимые в жирных маслах, переходят в свободные основания, хорошо растворимые в жирных маслах.

После мацерации массу заливают подсолнечным маслом, добавляют безводный натрия сульфат, поднимают температуру смеси до 50–60°С и при постоянном перемешивании добиваются полного улетучивания спирта и аммиака (около 12 ч).

При таком экстрагировании алкалоиды-основания из спиртового раствора полностью переходят в горячее масло. При полном удалении спирта; и воды растираемые листья хрустят между пальцами. Чрезмерно долгое нагревание приводит к потере алкалоидов. Обезвоженная; масляная вытяжка становится прозрачной. После охлаждение экстракт фильтруют, сырье отжимают, соединяя извлечения, которые после 48-часового отстаивания фильтруют в стеклянные контейнеры.

Прозрачная маслянистая жидкость буровато-зеленоватого цвета, содержащая алкалоиды группы атропина (гиосциамин, скополамин и др.). Хранят в прохладном месте. Местное действие беленного масла болеутоляющее, его применяют наружно при воспалительных и ревматических процессах, невралгиях в чистом виде и в составе линиментов.

**Масляный экстракт зверобоя** (Extractum Hyperici oleosum), зверобойное масло (Оleum Hyperici) предложен для лечения трофических язв голени. Экстрагирование осуществляется в перколяторе, снабженном рубашкой.

В рубашку подают горячую воду (55-65°С) и прогревают перколятор. В экстрактор загружают измельченную траву зверобоя в мешках из фильтр-ткани и закачивают подогретое до 60-65°С подсолнечное масло. Горячее настаивание проводят в течение 3 часов. После этого масло сливают, траву отжимают под прессом. Полученную масляную вытяжку фильтруют и используют для приготовления мазей на разных основах.

Второй способ в лабораторных условиях. Траву зверобоя измельчают до 7 мм и обрабатывают 7-кратным количеством растительного масла, нагревают 2 часа на кипящей водяной бане. Масляное извлечение сливают. К сырью добавляют 3-кратное количество масла и нагревают 1,5 часа на кипящей водяной бане. Траву отжимают под прессом, извлечение сливают, объединяя с первым извлечением. Фильтруют в теплом виде под давлением через плотную ткань.

Зверобойное масло содержит производные диантрона, гиперицина и псевдогиперицина, а также флавоноиды, в пересчете на рутин 1,5%, эфирные масла и смолистые вещества. Используют для перевязки ран, втираний при ревматизме и для приготовления мазей на разных основах.

**Масло шиповника** получают экстракцией органическими растворителями или сжиженными газами из сухих семян плодов шиповника, которые измельчают в дробилке до размера частиц 0,25 мм. Измельченные семена и подают в экстрактор циркуляционного аппарата типа Сокслета. Экстракцию проводят дихлорэтаном или метиленхлоридом, который подают на сырье. Экстрагент поступает в куб установки через сифон. Отфильтровывают и подают на расфасовку. Препарат должен выдерживать испытания на чистоту – не содержать следов хлороформа, метиленхлорида, дихлорэтана.

**Препараты биогенных стимуляторов**

Начало лечению биогенными стимуляторами было положено акад. В. П. Филатовым при разработке проблемы тканевой терапии, в частности при пересадке роговицы для восстановления зрения. В. П. Филатов обнаружил, что отделенные от организма животные и растительные ткани при воздействии на них ряда неблагоприятных факторов среды подвергаются биохимической перестройке. При этом в тканях вырабатываются вещества, стимулирующие в них биохимические процессы. Указанные вещества В. П. Филатов назвал «биогенными стимуляторами».

Образованию биогенных стимуляторов в отделенных от организма животных тканях способствуют пониженная температура (2-4° С), а в отношении листьев и других органов растений, помимо того, и темнота. Биогенные стимуляторы при введении в организм, активизируют в нем жизненные процессы, усиливая процесс метаболизма, а в случае болезни повышают сопротивляемость и регенеративные свойства его, способствуя тем самым выздоровлению.

Промышленность вырабатывает следующие препараты, содержащие биогенные стимуляторы.

Экстракт листьев алоэ (Extractum Aloes). Приготовляется из листьев древовидного алоэ (столетник) - Aloe arborescens Mill., культивируемого в Закавказье и Средней Азии. В более северных широтах алоэ выращивают в теплицах.

Используются растения не моложе 2 лет. Для изготовления экстракта срезают нижние листья, оставляя нетронутыми верхушку недоразвившихся молодых листьев, а также 3-4 верхних листа и не повреждая растения, что дает возможность использовать его в течение многих лет.

Срезанные листья оставляют на 10-12 суток в темноте при температуре 4-8° С. Далее листья моют водой и обсушивают. Затем с листьев удаляют зубчики и пожелтевшие концы, после чего их режут и растирают.

Полученную кашицу заливают 3-кратным количеством воды очищенной и настаивают при комнатной температуре в течение 2 ч. Затем извлечение нагревают и кипятят 2-3 мин (для свертывания белков), после чего фильтруют.

Фильтрату дают охладиться, измеряют его объем и определяют окисляемость титрованием 0,01 М раствором перманганата калия в присутствии серной кислоты. В соответствии с данными анализа фильтрат разбавляют таким количеством воды, чтобы окисляемость равнялась 1500 мг кислорода на 1 л фильтрата.

К фильтрату добавляют натрия хлорид (7 г на 1 л для изотонирования препарата), снова кипятят 2 мин и фильтруют. Прозрачный экстракт разливают во флаконы (для внутреннего применения) или ампулы, которые стерилизуют в паровом стерилизаторе при 120°С в течение 1 ч.

Препарат представляет собой прозрачную жидкость от светло-желтого до желтовато-красного цвета. Сохраняют в темном прохладном месте. Применяется при глазных заболеваниях (конъюнктивитах, блефарите, трахоме, помутнении стекловидного тела), а также при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, бронхиальной астме и др.

Биосед (Biosedum). Водный экстракт из биостимулированной свежей травы суккулентного растения очитка большого (Sedum maximum (L.) Suter). Это прозрачная жидкость светло-желтого цвета, со своеобразным запахом. Выпускается в ампулах по 1 мл. Применяется при лечении глазных заболеваний и как общетонизирующее и противовоспалительное средство.

Пелоидин (Peloidinum). Экстракт из иловой лечебной грязи, содержащий, помимо биогенных стимуляторов, сложный солевой комплекс (натрий, калий, кальций, магний, хлориды, сульфаты, карбонаты, фосфаты, бромиды, йодиды).

Препарат получают настаиванием в течение 3-6 суток грязи с водой очищенной из расчета: на 280 г грязи 720 л воды очищенной и 6,68 кг натрия хлорида, чтобы сделать раствор изотоничным. Вытяжка фильтруется через мелкопористые стерильные пластинчатые фильтры. Обеспложенный фильтрат в асептических условиях разливают в стеклянные контейнеры вместимостью 0,5 л.

Препарат - светлая жидкость, которую необходимо сохранять в темном прохладном месте. Применяется при бациллярной дизентерии, колитах, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, гастритах, колитах и некоторых заболеваниях матки, а также при лечении гнойных ран.

Пелоидодистиллят (Peloidodestillatum). Продукт отгонки лиманной грязи, содержащей летучие биогенные стимуляторы. Препарат - прозрачная бесцветная жидкость с pH 7,2-8,0. Хранится в прохладном темном месте.

Применяется при различных глазных заболеваниях, а также при хронических артритах, миалгиях, радикулитах и воспалительных заболеваниях женской половой сферы.

ФиБС. Продукт отгона лиманной грязи, в котором растворены коричная кислота и кумарин. Последние, по данным авторов препарата, должны быть отнесены к биогенным стимуляторам.

Вначале процесс отгона протекает, как при получении пелоидодистиллята, затем в отгон прибавляют коричную кислоту, кумарин и натрия хлорид для изотонирования раствора.

Выпускают в ампулах по 1 мл. Препарат хранится в прохладном темном месте. Применяется в тех же случаях, что и пелоидодистиллят.

Гумизоль (Gumisolum). Приготовляется из эстонской морской грязи. Представляет собой 0,01% раствор фракции гуминовых кислот в изотоническом растворе хлорида натрия.

Гуминовые кислоты обладают противовоспалительным действием. Прозрачная стерильная жидкость с желтоватым оттенком, солоноватого вкуса.

Применяется при хронических и подострых радикулитах, плекситах, невралгии, ревматическом артрите и в неактивной форме, хронических заболеваниях среднего уха и околоносовых пазух носа и других заболеваниях.

Торфот (Torfotum). Продукт отгонки торфа. Прозрачная бесцветная стерильная жидкость без вкуса, с характерным запахом торфа. Показания к применению такие же, как для ФиБС. Выпускается в ампулах по 1 мл. Хранится в обычных условиях.

**Вопросы для аудиторного контроля на занятии**

1. Характеристика масляных экстрактов и способов их получения.
2. Основные способы экстракционного разделения: экстракция однократная и многократная. Непрерывная противоточная экстракция.
3. Экстракторы, классификация, устройство и принцип работы распылительных, роторно-дисковых, пульсационных, центробежных и смесительно-отстойных экстракторов.
4. Масло беленное, зверобоя, шиповника, облепихи. Испытания для масляных экстрактов: количественное определение биологически активных веществ.
5. Лекарственные средства из свежего растительного сырья.
6. Соки не сгущенные и сгущенные, настойки и экстракты из свежего лекарственного растительного сырья, особенности их производства. 5. Получение соков и экстракционных лекарственных средств из свежего лекарственного растительного сырья. Испытания для соков: количественное определение.
7. Номенклатура соков: сок подорожника, желтушника, каланхоэ и др. Настойки из свежего лекарственного растительного сырья.
8. Биогенные стимуляторы, их химическая структура, свойства и условия продуцирования.
9. Лекарственные средства из растительного и животного сырья, получение и стандартизация. Производство экстракта алоэ. Упаковка, маркировка, хранение масляных экстрактов и биогенных стимуляторов.

Практическая часть

1. Приготовить 100 г масляного экстракта листьев белены черной.

2. Начертить схему технологического процесса производства масляного экстракта листьев белены черной.

3. Провести анализ готового продукта.

***Масляный экстракт листьев белены черной (беленное масло)***

**Состав:**

Листьев белены черной измельченных – 100 ч

Спирта этилового 95% - 75 ч

Раствора аммиака 10% - 3 ч

Масла подсолнечного до 1000 ч

Сырьем для получения масляного экстракта служат листья белены черной.

Действующими веществами растительного сырья являются алкалоиды тропанового ряда.

Беленое масло применяется наружно для натираний, как болеутоляющее средство при невралгических и ревматических болях.

**Характеристика исходного сырья**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Фармакопейная статья | Техническое и торговое название | Содержание, % | Сортность |
| ГФ РБ II, том 2, с. 1188 | Белены черной листья | Собранные в течение лета и высушенные прикорневые и стеблевые листья дикорастущего и культивируемого двухлетнего травянистого растения белены черной - Hyoscyamus niger L., семейства пасленовых - Solanaceae. Цельное сырье, измельченное сырье: суммы алкалоидов в пересчете на гиосциамин - не менее 0,05%.  | 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 95% | Содержит не менее 95,1% (об/об) (92,6 м/м) и не более 96,9% (об/об) (95,2 м/м) С2Н6О (М.м. 46,07). | по ГФ РБ |
| Спецификация | Масло подсолнечное | Прозрачная, светло-жёлтая жидкость.Практически нерастворимо в воде и этаноле 96 %, смешивается с петролейным эфиром (*Ткип*40–60°C).***Относительная плотность.*** Около 0,921.***Показатель преломления.*** Около 1,474. | по Спецификации |
| ГФ РБ II, том 2, с. 191 | Раствор аммиака концентрированный | Аммиак.Содержит не менее 25,0 % (м/м) и не более 30,0 % (м/м) аммиака NH3.**Описание**. Прозрачная бесцветная летучая жидкость с резким запахом.\*Сильно щелочной.**Растворимость**. Смешивается с водой и спиртом 96 %. | по ГФ РБ |

**Описание технологического процесса.**

**1-й день:** Смешивают спирт этиловый 95% (75 частей) и раствор аммиака 10% (3 части). В широкогорлую банку с плотно подобранной пробкой помещают необходимое количество измельченных листьев белены черной, пропитывают их аммиачно – спиртовым раствором и оставляют на 12 часов.

**2-й день:** Подготовленный растительный материал переносят в фарфоровую чашку, добавляют безводный натрия сульфат и масло подсолнечное (рассчитанное количество), нагревают при помешивании на водяной бане до прекращения пенообразования и полного исчезновения запаха аммиака и спирта (2-3 часа). Горячее масло сливают на сухой складчатый фильтр в воронке для горячего фильтрования в сухой стеклянный контейнер.

**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