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 максимально очищенных лекарственных средств из лекарственного растительного сырья.

**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 максимально очищенных лекарственных средств из лекарственного растительного сырья.

2. Научить студентов готовить максимально очищенные лекарственные средства из лекарственного растительного сырья - адонизид.

3. Изучить машины и оборудование, применяемое в производстве максимально очищенных лекарственных средств из лекарственного растительного сырья

**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: максимально очищенные лекарственные средства из лекарственного растительного сырья, 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 максимально очищенных лекарственных средств из лекарственного растительного сырья;

технологическое оборудование, применяемое для производства максимально очищенных лекарственных средств из лекарственного растительного сырья.

**научиться:**

проводить стандартизацию максимально очищенных лекарственных средств из лекарственного растительного сырья.

**отработать:**

навыки составления технологических схем производства максимально очищенных лекарственных средств из лекарственного растительного сырья.

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

1. Практический навык: составление технологической схемы производства адонизида.

**Междисциплинарные и внутридисциплинарные связи**

Теоретическая часть

При изучении материала по данной теме особое внимание обратить на характеристику максимально очищенных лекарственных средств из лекарственного растительного сырья, особенности их промышленного производства на фармацевтических предприятиях и контроль качества. Изучить способы получения максимально очищенных лекарственных средств из лекарственного растительного сырья – противоточная экстракция, циркуляционная экстракция, мацерация с циркуляцией экстрагента или механическим перемешиванием, обратить внимание на технологическое оборудование для производства максимально очищенных лекарственных средств и особенности его конструкции, способы очистки, применяемые при производстве максимально очищенных лекарственных средств и индивидуальных веществ.

Максимально очищенные лекарственные средств из лекарственного растительного сырья – это фитопрепараты, содержащие в своем составе действующие вещества исходного лекарственного растительного сырья в их нативном (природном) состоянии, максимально освобожденные от сопутствующих веществ.

Появление максимально очищенных препаратов связано с открытиями в химии и фармакологии, которые позволили идентифицировать структуру биологически активных веществ растений и обосновать их действие. Наряду с этим практика использования традиционных галеновых форм выявила их серьёзные недостатки, обусловленные наличием в их составе сопутствующих (балластных) веществ. Это ограничивало возможности их применения, обуславливало нежелательные эффекты и снижало стабильность лекарственных препаратов. Новые фитопрепараты, называемые новогаленовыми, появились в конце XIX века. Они представляли собой извлечения из лекарственных растений, полностью или частично освобожденные от сопутствующих веществ и получившие еще название максимально очищенных препаратов. Первым препаратом этой группы был произведенный в Германии дигипурат, содержащий смесь сердечных гликозидов из листьев наперстянки пурпуровой. Широкое распространение получили препараты индивидуальных алкалоидов.

Глубокая очистка повышает их стабильность, устраняет побочное действие сопутствующих веществ (смолы, стерины, протеины), позволяет использовать для инъекционного применения. Почти полное отсутствие балластных веществ существенно отличает эту группу препаратов от галеновых препаратов и обуславливает ряд преимуществ:

- повышает стабильность препаратов;

- устраняет побочное, вредное действие;

- позволяет назначать препараты для инъекций.

Их выпускают стандартизованными биологическими или химическими методами по действующим веществам.

Выпускают для перорального применения (растворы в форме капель, таблетки, гранулы), ректального применения (суппозитории), парентерального введения (растворы для инъекций в ампулах).

Все новогаленовые препараты можно разделить на 2 группы: суммарные препараты и препараты индивидуальных веществ. Технология их получения характеризуется выраженным индивидуальным подходом, обусловленным характером исходного лекарственного растительного сырья, свойствами действующих и сопутствующих им веществ, а также видом получаемого препарата. Получение индивидуальных веществ представляет собой многоступенчатый процесс, наиболее сложными и трудоемкими стадиями которого являются выделение и очистка целевого продукта.

Производство максимально очищенных лекарственных средств из лекарственного растительного сырья осуществляют по единой технологической схеме:

1. Подготовка растительного материала;
2. Подготовка экстрагента или смеси экстрагентов;
3. Получение вытяжки;
4. Концентрирование;
5. Очистка вытяжки;
6. Получение технического продукта;
7. Очистка технического продукта;
8. Стандартизация;
9. Упаковка, маркировка и фасовка готового продукта.

Наиболее специфической стадией технологического процесса получения максимально очищенных препаратов является очистка суммарного экстракта (технического продукта), а для фитопрепаратов индивидуальных веществ – выделение и очистка индивидуальных веществ. Набор приемов, средств и реагентов, используемых на этом этапе, подбирается с учетом вида сырья, его состава и степени чистоты получаемого продукта.

При выборе метода экстракции стремятся с наименьшей затратой времени и экстрагента получить концентрированное, т. е. обогащенное действующими веществами извлечение.

Наиболее широко при получении максимально очищенных лекарственных средств из лекарственного растительного сырья используют

- противоточную экстракцию;

- мацерацию с циркуляцией экстрагента или механическим перемешиванием;

- циркуляционную экстракцию.

При получении максимально очищенных лекарственных средств применяют следующие методы очистки:

- осаждение действующих веществ или сопутствующих веществ, с применением органических растворителей;

- очистка в системах жидкость-жидкость;

- абсорбционную хроматографию (для очистки и разделения сердечным гликозидов, флавоноидов, кумаринов и др.).

- ионообменную хроматографию для очистки вытяжек, содержащих алкалоиды, фенольные соединения, ферменты, витамины;

- кристаллизацию.

Применяют следующие методы кристаллизации: выпаривание растворителя (изотермический), охлаждение горячих растворов (изогидрический), одновременное охлаждение и выпаривание (комбинированный), использование других веществ, снижающих растворимость (высаливание).

На стадии очистки извлечения подвергают последовательной обработке, целью которой является выделение комплекса действующих веществ в нативном состоянии и освобождение их от сопутствующих (балластных) веществ. При получении препаратов индивидуальных веществ добиваются выделения и требуемой чистоты конкретных действующих веществ. Приемы и способы очистки БАВ весьма разнообразны и индивидуальны. Необходимость применения конкретного метода зависит от начальных свойств извлечения (вязкости, концентрации продукта, наличия примесей и нежелательных нерастворимых веществ), а также от требуемой степени чистоты и конечной формы продукта (кристаллическое вещество, его концентрированный раствор, высушенный порошок и т. д.).

Последовательность стадий очистки и выделения при получении высокоочищенных БАВ выглядит обычно следующим образом:

1. Отделение нерастворимых веществ.

2. Отделение основной массы балластных высокомолекулярных веществ.

3. Максимальная очистка биологически активных веществ.

4. Окончательная очистка и выделение индивидуальных биологически активных веществ.

Для отделения нерастворимых веществ обычно используют фильтрование, центрифугирование, седиментацию, декантацию.

**Седиментация** – оседание частиц дисперсной фазы в жидкости или газе под действием силы тяжести или центробежных сил.

**Фильтрование** – процесс разделения неоднородных систем с использованием пористых перегородок, которые задерживают твердую фазу и пропускают дисперсионную среду.

**Центрифугирование –** это разделение жидких неоднородных систем на составные части действием центробежной силы. В фармацевтическом производстве применяются центрифуги разнообразных конструкций и различного технологического назначения. По расположению оси вращения центрифуги бывают вертикальные, горизонтальные, наклонные. По режиму работы – непрерывного и периодического действия. По технологическому назначению – фильтрующие и отстойные.

**Декантация –** механическое отделение твёрдой фазы дисперсной системы (суспензии) от жидкой путём их разделения (сливания раствора с осадка).

Для перевода высокомолекулярных соединений в нерастворимое состояние и последующего отделения используют денатурацию (коагуляцию) веществ, которую проводят посредством температурного воздействия, УФ-облучения, озвучивания ультразвуком и другими методами. Денатурация (лат. denaturatus; от лат. de- отделение, удаление + лат. nature − природа, естество) – лишение естественных свойств, для белков − изменение нативной конформации белковой молекулы. Изменение конформации ведет к потере растворимости белков и выпадению их в осадок. Процесс денатурации необратим и это следует учитывать при получении белковых препаратов. Белки присутствуют в любой растительной вытяжке и наиболее просто можно освободиться от них кипячением.

**Коагуляция** (от лат. coagulatio – свертывание, сгущение), также флокуляция (от лат. flocculi – клочья, хлопья) – физико-химический процесс слипания мелких частиц дисперсных систем под влиянием сил сцепления с образованием коагуляционных структур, характерен для веществ коллоидной природы.

**Осаждением** называют процесс, в котором добавление определенных реагентов или изменение физико-химических условий вызывает выпадение растворенного вещества в осадок (чаще всего белка и других высокомолекулярных соединений).

Наиболее часто для процесса осаждения используют соли (в этом случае процесс называют **высаливанием)** либо органические растворители, а также методы, основанные на изменении температуры или рН раствора. Для формирования осаждаемых комплексов также добавляют высокомолекулярные полимеры и другие комплексообразователи (танино-белковые, танино-алкалоидные комплексы).

Высаливание заключается в том, что под действием насыщенного раствора сильного электролита высокомолекулярные природные соединения (белки, камеди, слизи, пектины) теряют свойства растворимости. Это происходит потому, что при добавлении в вытяжку раствора соли ионы электролита гидратируются, отнимая воду у молекул биополимера. Исчезает защитный гидратный слой молекул биополимера, обуславливающий поверхностный заряд молекул и препятствующий их агрегации. Наблюдаются слипание частиц и осаждение биополимера. Высаливание широко применяется для очистки белковых лекарственных препаратов.

**Спиртоочистка.** Механизм спиртоочистки аналогичен механизму высаливания. Спирт является дегидратирующим агентом: при добавлении к водному раствору биополимеров он отнимает у их молекул защитную гидратную оболочку и при этом сам гидратируется.

Спиртоочистка проводится как отдельная стадия, заключающаяся в добавлении к вытяжке концентрированного этанола, так и во время получения первичной вытяжки, если она идет с использованием водноспиртовых растворов с концентрацией этанола не ниже 70%.

**Фракционное осаждение** может быть достигнуто и другими реагентами. При очистке спиртовых вытяжек, содержащих сердечные гликозиды, от сапонинов применяют эфир, в присутствии которого сапонины выпадают в осадок. Этанольные извлечения сердечных гликозидов освобождают от красящих, дубильных, белковых и других загрязнений добавлением водного раствора основного или среднего ацетата свинца.

При выборе конкретного метода осаждения необходимо учитывать не только степень обогащения вытяжки балластными веществами и затраты на осаждение, но и требуемую степень чистоты извлечения.

После осаждения биологически активных или балластных веществ их разделяют путем отстаивания (центрифугирования) с последующей декантацией или фильтрованием.

Перечисленные методы используются очень широко и, как правило, для получения суммарных комплексов биологически активных веществ. Для максимальной очистки БАВ и выделения индивидуальных веществ применяют жидкостную экстракцию (экстракцию в системах жидкость-жидкость), разделение с помощью мембран, различные сорбционно-хроматографические методы и кристаллизацию.

**Жидкостная экстракция** – это перевод одного или нескольких компонентов раствора из одной жидкой фазы в контактирующую и не смешивающуюся с ней другую жидкую фазу, содержащую избирательный растворитель (экстрагент).

Принцип экстракции в системе жидкость – жидкость основан на различной растворимости распределяемого компонента в распределяющих веществах.

Условиями для проведения жидкостной экстракции являются: не смешиваемость жидкостей, разная плотность жидкостей (для возможности их последующего разделения), различный коэффициент распределения веществ в используемых жидкостях (чем он выше, тем эффективнее и полнее идет разделение).

Коэффициент распределения вещества, температура, вязкость и поверхность контакта фаз выступают в качестве основных движущих сил, используемых для управления процессом экстракции. Основные стадии жидкостной экстракции:

1. Контакт и диспергирование фаз.

2. Разделение или расслаивание фаз на экстракт (извлекающая фаза) и рафинад (исчерпываемая фаза).

3. Выделение целевых компонентов из экстракта и регенерация экстрагента путем дистилляции или реэкстракции (процесс, обратный жидкостной экстракции).

4. Промывка экстракта для уменьшения содержания и удаления механически захваченного исходного раствора

**Разделение биологически активных веществ с помощью мембран**

Среди жидкофазных мембранных процессов различают диализ, электродиализ, микрофильтрацию, ультрафильтрацию, обратный осмос. Различают мембранные фильтры с возможностью выделения частиц: 10–0,2 мкм – при микрофильтрации; 0,02–0,001 мкм – при ультрафильтрации; до 0,0001 мкм – при гиперфильтрации (обратный осмос).

**Диализ и электродиализ.** Диализ – процесс очистки растворов высокомолекулярных веществ от растворенных в них низкомолекулярных веществ с помощью полупроницаемой мембраны. Метод основан на неспособности молекул биополимеров, имеющих большие размеры, проходить через полупроницаемые мембраны, в то время как вещества с меньшими размерами молекул проходят через них довольно свободно. Для диализа используют пленки желатина, целлофана, коллодия, нитроцеллюлозы, пергамента, армированного целлофана и других материалов. Процесс протекает медленно, но ускоряется при повышении температуры, увеличении площади диализа и приложения постоянного электрического тока (электродиализ).

**Микрофильтрация** – процесс, близкий к обычной фильтрации. Микрофильтрация через пористые мембраны с диаметром пор от 0,1 до 10 мкм применяется для отделения мелких частиц твердой фазы, в том числе некоторых микроорганизмов. Благодаря большому числу пор на единице поверхности мембраны (объем пор достигает 70–80% общего объема мембраны) процесс микрофильтрации протекает с достаточно высокой скоростью. Процесс микрофильтрации обычно ведут при разности давлений 0,1–0,2 МПа.

**Ультрафильтрация** – процесс разделения высокомолекулярных и низкомолекулярных соединений на селективных мембранах, способных пропускать низкомолекулярные соединения под действием давления 0,3–1 МПа. Этот процесс позволяет концентрировать растворы высокомолекулярных соединений с одновременной очисткой их от низкомолекулярных примесей путем пропускания извлечения через мембрану с порами размером от 0,01 до 0,1 мкм. В отличие от микрофильтрации или обычной фильтрации, при ультрафильтрации происходит не разделение фаз, а перераспределение растворенных в жидкой фазе веществ. Важной характеристикой любой ультрафильтрационной мембраны является ее селективность, определяющая степень задерживания растворенного вещества. Ультрафильтрация в 1000 раз эффективнее очистки с использованием фракционирования этанолами, в 50–200 раз эффективнее гель-хроматографии. Кроме того, при ультрафильтрации исключается денатурация белка (процесс идет без фазовых превращений при любой температуре), возможны одновременно концентрирование и очистка от минеральных и низкомолекулярных органических веществ.

Достоинством ультрафильтрации можно также назвать незначительные затраты энергии.

Ультрафильтрационные установки отличаются простотой конструкций и эксплуатации. На практике применяют аппараты пластинчатого, трубчатого, рулонного типов, которые обеспечивают максимальную удельную поверхность фильтрации.

Недостатки ультрафильтрации заключаются в трудности подбора мембран. Теоретически предсказать ультрафильтрационные свойства растворов сложного состава достаточно трудно, так как мембраны обычно стандартизируют кислыми веществами с определенной молекулярной массой. Поэтому мембраны подбираются опытным путем.

**Обратный осмос** – процесс, в котором с помощью давления принуждают растворитель проходить через полупроницаемую мембрану из более концентрированного в менее концентрированный раствор. Если раствор вещества отделен от чистого растворителя полупроницаемой перегородкой, то при равенстве давлений с обеих сторон происходит диффузия чистого растворителя в раствор.

Движущей силой этого процесса является градиент концентрации, этот процесс называют осмосом, а его движущую силу – осмотическим давлением. Осмотическое давление численно соответствует внешнему давлению, которое необходимо приложить к раствору, чтобы процесс диффузии через мембрану прекратился (достиг динамического равновесия).

Если к раствору приложить давление выше осмотического, то диффузия молекул растворителя будет происходить в противоположную сторону – из раствора в чистый растворитель. Такой процесс, сопровождаемый концентрированием раствора, получил название обратного осмоса.

В отличие от микрофильтрации и ультрафильтрации, примеси, задерживаемые в процессе обратного осмоса, имеют размеры на уровне молекул, ассоциатов, ионов, кислотных остатков, которые благодаря своим малым размерам свободно проходят через любые ультрафильтрационные мембраны. Поэтому для процессов обратного осмоса используют более плотные мембраны, обладающие большим гидродинамическим сопротивлением.

Материал, из которого изготавливается мембрана, должен иметь высокое сродство к растворителю (главным образом, к воде) и низкое сродство к растворенному компоненту.

С помощью обратного осмоса можно выделять из раствора низкомолекулярные вещества.

**Сорбцией** называют процесс поглощения веществ твердыми и жидкими сорбентами. Различают несколько видов сорбции – адсорбцию, абсорбцию и хемосорбцию.

**Адсорбция** – поглощение вещества на поверхности сорбента. Процесс адсорбции может быть достаточно селективен и позволяет адсорбировать определенные вещества из раствора.

Адсорбция происходит вследствие взаимодействия сил межмолекулярного притяжения в неполярных адсорбентах (активированный уголь) и сил электрического взаимодействия в полярных адсорбентах (силикагель).

Адсорбент имеет ограниченную поглотительную способность, поэтому процесс адсорбции ведут до полного насыщения адсорбента. Эффективность адсорбции определяется величиной поверхности сорбента и количеством пор на ней.

**Ионообменная хроматография** основана на способности разделять вещества путем их связывания на основании имеющихся у веществ зарядов. Механизм заключается в эквивалентном обмене между ионами разделяемых ионов, находящимися в растворе, и полярными ионами молекул ионообменных смол.

Ионообменный процесс может быть реализован статическим и динамическим методом. Статический метод предполагает смешение и последующее разделение ионита и обрабатываемого раствора.

Процесс проводится в емкостном аппарате, снабженном мешалкой для суспендирования ионита в растворе. По окончании сорбции ионит, содержащий целевой компонент, отделяют от раствора на фильтре, промывают водой и возвращают в аппарат.

Далее в аппарате с помощью другого растворителя проводят извлечение (элюацию) БАВ.

Наиболее распространен в фармацевтическом производстве динамический способ, который заключается в пропускании раствора через слой ионита в одном направлении.

По мере движения раствор контактирует с активными слоями ионита и «обедняется» сорбируемыми ионами. При этом протекающий раствор уносит с собой продукты ионообменной реакции, то есть вытесненные ионы. Благодаря этому достигается практически полное извлечение полярных молекул БАВ из раствора и постепенное насыщение слоя ионита. Выделение БАВ из сорбента (элюация) в динамических условиях позволяет достичь полной десорбции этих веществ и получать высокоактивные (концентрированные) и более чистые элюаты.

**Классификация максимально очищенных препаратов:**

1) препараты, содержащие сердечные гликозиды (адонизид, лантозид, коргликон, кардигит);

2) препараты, содержащие алкалоиды (эрготал, раунатин);

3) препараты, содержащие фенольные соединения:

а) препараты, содержащие кумарины – (эскузан);

б) препараты, содержащие фурокумарины – бероксан, псоберан, псорален,

в) препараты, содержащие хромоны – ависан;

г) препараты, содержащие флавоноиды – фламин, силибор, ликвиритон;

4) препараты, содержащие антрагликозиды – рамнил;

5) препараты, содержащие стероидные сапонины – диоспонин, сапарал;

6) препараты, содержащие слизистые вещества – плантаглюцид, ламинарид.

При получении максимально очищенных препаратов учитывается индивидуальный подход, обусловленный характером исходного лекарственного растительного сырья, свойствами действующих и сопутствующих веществ и типом получаемого препарата

**Препараты индивидуальных веществ**

**Дигитоксин** — это сердечный гликозид длительного действия, используемый для лечения застойной сердечной недостаточности и некоторых аритмий. Структурно идентичен дигоксину, за исключением отсутствия одной гидроксильной группы. Поскольку дигитоксин менее полярен, он эффективнее всасывается и в гораздо большей степени циркулирует в связанном с белками виде. Экстенсивно метаболизируется печенью до активной и неактивной форм.

Дигитоксин имеет относительно долгий период полувыведения (5–7 дней) и в основном не затрагивается при нарушениях функции почек, за исключением нефротического синдрома.

**Дигоксин Фармлэнд – таблетки**

Таблетки белого или белого с желтоватым оттенком цвета, плоскоцилиндрические с фаской, с крестообразной риской на одной стороне.

Одна таблетка Дигоксин Фармлэнд содержит действующее вещество: дигоксина 0,25 мг;

вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, лактоза моногидрат, кукурузный крахмал, натрия крахмалгликолят (тип А), натрия лаурилсульфат, магния стеарат.

Дигоксин Фармлэнд относится к группе лекарств, называемых "сердечные гликозиды”.

Эти препараты замедляют скорость сокращения сердечной мышцы при увеличении ее силы.

Дигоксин Фармлэнд используется для лечения некоторых сердечных заболеваний, таких как:

1. *Сердечная недостаточность.* Это когда сердечная мышца не может перекачивать кровь достаточно сильно, чтобы снабжать кровью организм.
2. *Определенные виды нерегулярных сердцебиений.* К ним относятся «трепетание предсердий» и «фибрилляция». Данные изменения связаны со способом передачи электрического сигнала предсердиями, что заставляет сердце биться слишком сильно или неравномерно.

**Целанид (**Ланатозид Ц) - таблетки

Состав на одну таблетку:

Активное вещество - Ланатозид Ц (в пересчете на 100 % и абсолютно сухое вещество) - 0,000250г.

Вспомогательные вещества: Сахар молочный (лактоза) - 0,068000г, сахароза (сахар-рафинад, сахар-песок) - 0,016200г, крахмал картофельный - 0,014550г, кальция стеарат (кальций стеариновокислый) - 0,001000г.

Кардиотонические средства-сердечные гликозиды

Производители

Фармцентр Вилар (Россия)

**Показания к применению**

В составе комплексной терапии хронической сердечной недостаточности II (при наличии клинических проявлений), III и IV функционального класса по классификации NYHA; тахисистолическая форма мерцания и трепетания предсердий пароксизмального и хронического течения (особенно в сочетании с хронической сердечной недостаточностью).

**Вопросы для аудиторного контроля на занятии**

1. Краткая историческая справка создания максимально очищенных лекарственных средств из лекарственного растительного сырья.
2. Технологическая схема производства максимально очищенных лекарственных средств из лекарственного растительного сырья.
3. Способы получения первичной вытяжки при их производстве, характеристика применяемых экстрагентов.
4. Способы максимальной очистки извлечений от балластных и сопутствующих веществ: фракционное осаждение, смена растворителя, жидкостная экстракция, хроматография и др.
5. Частная технология максимально очищенных лекарственных средств из лекарственного растительного сырья. Производство адонизида.
6. Классификация и технология производства лекарственных средств из индивидуальных веществ лекарственного растительного сырья: дигитоксин, целанид, дигоксин, эргометрина олеат.
7. Испытания максимально очищенных лекарственных средств из лекарственного растительного сырья: количественное определение биологически активных веществ. Упаковка, маркировка, хранение максимально очищенных лекарственных средств из лекарственного растительного сырья.

Практическая часть

1. Приготовить 100 мл адонизида из травы горицвета весеннего.

2. Начертить схему технологического процесса производства адонизида.

3. Провести анализ готового продукта.

*Адонизид (Adonisidum)* – максимально очищенное лекарственное средство на основе лекарственного растительного сырья, получаемое из травы горицвета весеннего.

Лекарственное средство содержит сердечные гликозиды, из которых основными являются адонитоксин, цимарин и К-строфантин.

**Состав**

Горицвета весеннего трава (ГФ РБ II, том 2, с. 1211) 5 ч

Спирта этилового 96% (ГФ РБ II, том 2, с. 1167) g.s.

Хлороформа (ГФ РБ II, том 2, с. 1073) g.s.

Воды очищенной (ГФ РБ II, том 2, с. 309) g.s.

Хлорбутанол (ГФ РБ II, том 2, с. 309) 0,5%

Характеристика готового продукта: Прозрачная жидкость, слегка желтоватого цвета, своеобразного запаха, горького вкуса, рН 5,0- 6,5. Спирта не менее 1 8%. 1мл препарата должен содержать 0,55-0,65 мг суммы гликозидов в пересчете на цимарин, что соответствует 23-27 ЛЕД, или 2,7 –3,5 КЕД.

Упаковка: в контейнерах по 15 мл. Лекарственное средство выпускается также в виде адонизида сухого, из которого получают таблетки по 0,00075 г препарата в упаковке по 30 штук.

Хранение: в прохладном, защищенном от света месте. Лекарственное средство контролируют ежегодно.

Применение: при недостаточности сердечной деятельности, неврозах сердца.

Внутрь по 15-20 капель, 2=3 раза в день.

ВРД – 40 капель внутрь.

ВСД 120 капель внутрь.

**Характеристика исходного сырья**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Фармакопейная статья | Техническое и торговое название | Содержание, % | Сортность |
| ГФ РБ II, том 2, с. 1211 | Горицвета весеннего трава | Собранная в период цветения до начала осыпания плодов и высушенная трава многолетнего травянистого растения Adonis vernalis в 1 г 50-66 ЛЕД или 6,3-8 КЕД | По ГФ РБ |
| ГФ РБ II, том 2, с. 309 | Вода очищенная (Вода *Р)* | Бесцветная прозрачная жидкость, рН 5,0-7,0 | по ГФ РБ |
| ГФ РБ II, том 2, с. 1167 | Спирт этиловый 96% | 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 |
| ГФ РБ II, том 2, с. 169 | Алюминия оксид безводный | Алюминия оксид, состоящий из Al2O3, обезвоженный и активированный нагревом. | по ГФ РБ |
| ГФ РБ II, том 2, с. 1073 | Хлороформ | Прозрачная бесцветная жидкость. Мало растворим в воде, смешивается с 96% спиртом. d от 1,475 до 1,481, температура кипения около 600С. | по ГФ РБ |
| ГФ РБ II, том 2, с. 1064 | Хлорбутанол | Содержит не менее 98,0% и не более 101,0% С4Н7Cl3О в пересчете на безводное вещество. Вода не более 1,0%. | по ГФ РБ |

**Описание технологического процесса.**

Горицвета весеннего траву в количестве 5 г измельчают до размера частиц 3-5 мм, просеивают от пыли и помещают в патрон из фильтровальной бумаги. Патрон делают диаметром на 1-2 см меньше, чем диаметр экстрактора.

Готовят экстрагент, состоящий из 95 частей хлороформа и 5 частей спирта этилового 96% по объему.

Патрон с сырьем помещают в аппарат Сокслета, заливают экстрагентом ниже сифонной трубки и оставляют на 24 часа. Затем в испаритель наливают 50-100 мл экстрагента и начинают нагревать на водяной бане. При этом экстрагент, испаряясь, поступает по трубке в конденсатор, откуда стекает в экстрактор. Заполнив экстрактор до уровня верхнего края сливной трубки, извлечение переливается в испаритель. При этом экстрагент циркулирует из экстрактора в испаритель, из него в конденсатор и снова в экстрактор. Процесс экстракции проводят до полного истощения сырья.

Спирто-хлороформный экстракт сгущают непосредственно в аппарате Сокслета, отгоняя экстрагент из испарителя в экстрактор, предварительно очистив последний от сырья. Экстракт упаривают до количества приблизительно равного массе взятой травы. Концентрированный экстракт переливают в колбу и разбавляют равным количеством воды. Затем помещают в вакуум-выпарной аппарат и полностью отгоняют остатки спирта и хлороформа.

Полученный водный раствор гликозидов отстаивают и отделяют от балластных веществ фильтрованием через бумажный фильтр. Для адсорбции пигментов, органических кислот и других примесей препарат фильтруют через бумажный фильтр со слоем оксида алюминия в 1-1,5 см.

В фильтрате определяют биологическую активность, на основании которой рассчитывают выход готового продукта в мл. Измеряют объем полученного адонизида и консервируют его добавлением 960 спирта до 20% концентрации, 0,5% хлорбутанола и, если требуется, прибавляют воду до нужного объема.

Теоретический расчет выхода готовой продукции (Х) в мл из 5 г травы горицвета:

Х= =12

где Х – количество фармакопейного препарата в мл,

60 – количество ЛЕД в 1 г сырья,

25 – количество ЛЕД в 1 мл фармакопейного препарата,

1. - количество взятого сырья в г.

Расчет количества спирта (Y) мл для консервации препарата ведут по формуле:

Y=  =  =2,5 мл 96,2% спирта

где: Y- количество спирта, необходимое для консервации адонизида, в мл

V – объем препарата, в мл

а - концентрация исходного спирта

b - концентрация спирта в препарате.

Расчет количества хлорбутанолгидрата производят по пропорции:

0,5 г хлорбутаноллгидрата – 100 мл адонизида

х - 12 мл

Х= =0,06 г.

**Анализ готового продукта.** Подлинность: С раствором нитропруссида натрия и едкого натра образуется буровато-желтое окрашивание, переходящее в желтое. С концентрированной серной кислотой появляется вишнево-красное окрашивание. Содержание спирта не менее 18%.

Цветность: Окраска 5 мл препарата не должна быть интенсивней эталонной № 1а.

Сульфатная зола и тяжелые металлы: Сульфатная зола из 2 мл препарата не должна превышать 0,00025 %.

Количественное определение:

Производят одним из двух методов:

1. Колориметрический метод – 1 мл препарата должен содержать 0,55-0,65 мг цимарина, что соответствует 23-27 ЛЕД.
2. Биологический метод – 1 мл препарата должен содержать 23-27 ЛЕД или 2,7-3,5 КЕД.

**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