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:** Основные закономерности экстрагирования капиллярно-пористого сырья с клеточной структурой. Характеристика галеновых лекарственных средств. Промышленное производство настоек.

**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. Закрепить и углубить знания студентов по вопросам экстрагирования лекарственного растительного сырья, классификации и современному ассортименту экстрагентов, перспективных направлений создания лекарственных средств на основе лекарственного растительного сырья.

2. Научить студентов готовить настойки методом многократной мацерации и перколяции (использование симуляционных технологий, научно-ориентированного обучения, интерактивное обучение (использование видеофильмов при выполнении лабораторной части занятия)).

3. Научить студентов определять качество настоек по основным показателям.

4. Изучить оборудование, применяемое в производстве настоек.

5. Научить студентов составлять технологическую схему производства настоек.

**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: настойки, экстрагенты, лекарственное растительное сырье, осмос, диффузия, коэффициент внутренней, молекулярной и конвективной диффузии, мацерация, ремацерация, перколяция, вихревая экстракция;

вопросы промышленного производства и контроля качества настоек;

технологическое оборудование, применяемое для производства настоек.

**научиться:**

проводить стандартизацию настоек.

**отработать:**

навыки составления технологических схем производства настоек.

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

1. Практический навык: составление технологической схемы производства настоек плодов и листьев боярышника.

**Междисциплинарные и внутридисциплинарные связи**

Теоретическая часть

При изучении материала по данной теме особое внимание обратить на характеристику настоек, настойки простые и сложные, особенности их промышленного производства на фармацевтических предприятиях и контроль качества. Изучить способы получения настоек – мацерация, ремацерация, перколяция, получение настоек путем растворения густых и сухих экстрактов, особенности экстрагирования капиллярно-пористого сырья с клеточной структурой, обратить внимание на технологическое оборудование для производства настоек, особенности его конструкции.

При измельчении лекарственному растительному сырью (ЛРС) придаются размеры и форма частиц, необходимые для быстрого экстрагирования действующих веществ из него. В технологических исследованиях измельченность обычно исследуется с помощью ситового анализа и выражается в процентах фракций разной степени измельченности.

Известна классификация способов измельчения по принципу воздействия на измельчаемый объект. При этом различают раздавливание, разламывание, резание, распиливание, истирание, удар. В зависимости от способа измельчения меняются параметры измельченного сырья. При раздавливании и ударе клеточная структура растительного материала разрушается, поверхность сырья становится неровной.

При резании и распиливании клеточная структура сырья сохраняется, но кусочкам сырья придаются определенный размер и ровная поверхность. При истирании клеточная структура нарушается. Разламывание мало нарушает клеточную структуру, но придает ЛРС неровную поверхность.

Сырье, клеточная структура которого разрушена больше, будет экстрагироваться быстрее вследствие его большей поверхности и увеличения процесса вымывания веществ из разрушенных клеток. Сырье, полученное резанием и распиливанием, будет экстрагироваться медленнее вследствие преобладания в нем процессов внутренней диффузии над процессами вымывания. Кроме того, поверхность такого сырья относительно невелика. Таким образом, после измельчения сырье характеризуется следующими характеристиками: размером частиц, поверхностью частиц и количеством разрушенных клеток.

Влияние степени измельчения на процесс экстрагирования тесно связано с величиной поверхности частиц. С этой точки зрения легко объяснимы факты отсутствия влияния измельченности многих видов трав и листьев на процесс экстрагирования. Учитывая малую толщину листовой пластинки, можно ожидать, что уменьшение измельченности незначительно меняет удельную поверхность сырья, что проявляется на эффекте экстрагирования.

Помимо отмеченных факторов (размера частиц и их поверхности), определенную роль может также играть и характер измельчения. Растительное сырье имеет различную механическую прочность в разных направлениях. Если рассмотреть анатомическое строение корней, корневищ, стеблей, то можно отметить, что сосуды, обладающие повышенной механической прочностью, расположены в осевом направлении. При измельчении сырья ударом может наблюдаться продольное нарушение структуры, в результате которого получаются кусочки сырья удлиненной формы. Например, при просмотре сырья солодки промышленного измельчения выявлено преобладание кусочков сырья диаметром 2 - 5 мм, длиной 7 - 15 мм. Из приведенного следует, что анатомическое строение сырья при проведении процесса измельчения и экстрагирования имеет немаловажное значение.

К сожалению, эта сторона весьма мало отражена в литературе. Имеются работы отдельных авторов, в которых указывается, что на процесс экстрагирования оказывает влияние характер измельчения корней, корневищ, древесных материалов и что оптимальной является поперечная резка сырья. Установлено также значение локализации действующих веществ, как фактора, обеспечивающего необходимое качество природных лекарственных средств. Например, в корнях валерианы лекарственной эфирного масла содержится больше, чем в корневищах, а валепотриатов, наоборот, в корневищах почти в 2 раза больше, чем в корнях. Поэтому при отборе средней пробы на анализ надо либо сохранять природное соотношение корней и корневищ, либо анализировать отдельно корни и корневища.

Процесс диффузии веществ внутри растительного сырья при его экстрагировании протекает в несколько этапов:

а) свободная диффузия внутри клеток;

б) диализ веществ через пористую перегородку - клеточную стенку. Ввиду того, что частицы измельченного сырья обычно состоят из большого количества клеток, число таких элементарных этапов диффузии также является большим. Диализ веществ через клеточную стенку обычно протекает гораздо медленнее по сравнению со свободной диффузией, чем можно объяснить уменьшение коэффициента диффузии внутри растительного сырья по сравнению со свободной диффузией. Вытянутость клеток вдоль оси корней и корневищ обусловливает анизотропность в поперечном и осевом направлениях при экстрагировании сырья. На одну и ту же единицу расстояния в осевом направлении на пути диффузии веществ будет встречаться меньше клеточных стенок, чем в поперечном направлении.

Определенную роль в процессе экстрагирования корней и корневищ играют также сосуды. В сосудах действующих веществ, как правило, не содержится, поэтому при проникновении экстрагента внутрь сырья между раствором в сосудах и раствором в клетках возникает разность концентраций и начинается процесс диффузии веществ из клеток в сосуды. Дальнейшая диффузия зависит от характера измельчения сырья. Если сырье измельчено с помощью поперечной резки, вещества по сосудам свободно диффундируют наружу, одновременно происходит диффузия вдоль оси через сравнительно небольшое количество клеточных стенок. Если сырье измельчено продольно, то диффузия вещества усложняется. Так как сосуды в случае продольного измельчения имеют большую длину, основное количество вещества диффундирует через увеличенное число клеточных стенок в поперечном оси направлении. Следовательно, диффузия в осевом направлении проходит легче благодаря наличию большого количества сосудов и меньшего количества клеточных стенок.

Таким образом, основной целью измельчения сырья можно считать разрушение его структуры и увеличение поверхности экстрагирования. При разрушении структуры сырья часть клеток вскрывается и при последующем экстрагировании вещества, содержащиеся во вскрытых клетках, легко вымываются экстрагентом. Вследствие этого при экстрагировании сырья происходит растворение и быстрое вымывание веществ из разрушенных клеток и диффузия растворенных веществ из не разрушенных клеток.

В настоящее время предложен новый способ измельчения лекарственного растительного сырья – криогенное измельчение с применением в качестве хладагента жидкого азота. Доказано, что хрупкость материала повышается в условиях замораживания.

В ряде исследований показано, что в порошках растительного и биологического происхождения, полученных по криогенной технологии, сохраняются все биологически активные вещества в нативном комплексе, так как криотехнология предотвращает локальный перегрев, в отличие от традиционных способов измельчения. Криотехнология с использованием жидкого азота позволяет получать порошки различной дисперсности, обладает высокой эффективностью процесса измельчения с понижением энергозатрат, а также повышается микробиологическая чистота порошков измельченного ЛРС с применением жидкого азота.

**Теоретические основы экстрагирования.**

Экстрагирование в системе твердое тело – жидкость основано на диффузии биологически активных веществ из внутренних структур материала в экстрагент и заканчивается при достижении равновесных концентраций. В равновесном состоянии из материала в экстрагент переходит такое же количество молекул, как из экстрагента в материал. При этом обычно в материале концентрация выше, чем в экстрагенте.

Наличие пористой перегородки, межклеточного пространства и клеточных ходов снижает скорость диффузии.

Через поры перегородки могут пройти только те вещества, частицы которых не превышают размеров пор.

Особенностью экстрагирования из ЛРС является наличие явления десорбции, которое наблюдается в клетке после проникновения в нее экстрагента. Вещества внутри клетки связаны силами притяжения, поэтому прежде всего необходимо преодоление этих адсорбционных сил.

Весь сложный комплекс диффузионных явлений, протекающих внутри кусочков растительного материала, называют внутренней диффузией.

Для материала с клеточной структурой значение коэффициента внутренней диффузии значительно меньше, чем значение коэффициента свободной диффузии. Так, величина коэффициента свободной диффузии для многих природных соединений находится в пределах 10 – 4 – 10 – 5 м2/с. Для этих же соединений значение коэффициента диффузии в порах материала с клеточной структурой на 2 - 3 порядка меньше, т. е. 10 – 6 — 10  – 8 м2/с.

Особенности извлечения биологически активных веществ из материалов с клеточной структурой связаны с тем, что на пути к веществам, содержащимся в клетке, находится клеточная стенка, физиологическое состояние которой может быть различным. Так, живая растительная клетка имеет пристеночный слой протоплазмы определенной толщины. Он накладывает особый отпечаток на свойства клеточной стенки, как перегородки, отделяющей раствор внутри клетки (клеточный сок) от жидкости вне клетки.

Пока протоплазма жива, клеточная стенка является полупроницаемой перегородкой, не пропускающей наружу вещества, растворенные в клеточном соке. В данном случае возможно лишь проникновение экстрагента внутрь клетки (осмос).

Совершенно по-другому ведет себя мертвая клетка. Вследствие гибели протоплазмы (плазмолиза) клеточная стенка теряет характер полупроницаемой перегородки и начинает пропускать вещества в обе стороны (диализ). То есть клеточная стенка приобретает свойства пористой перегородки, через нее могут диффундировать биологически активные вещества, молекулы которых не превышают размера пор.

Подавляющее большинство экстракционных лекарственных средств получают из высушенного растительного сырья. В случае получения лекарственных средств из свежих растений клетки умерщвляют этиловым спиртом. Он гигроскопичен и при соприкосновении с растительной клеткой обезвоживает ее, вызывая сильнейший плазмолиз. При получении лекарственных средств из свежего сырья, клетки которого не обезвожены, имеет место, скорее вымывание клеточного сока из разрушенных клеток и открытых пор, чем процесс экстрагирования.

*Стадии процесса экстрагирования*

В процессе экстрагирования происходит массопередача, характеризуемая переходом одного или нескольких веществ из одной фазы (сырья) в другую (экстрагент). Массопередача из сырья с клеточной структурой - сложный процесс, в котором можно выделить три стадии:

1. «внутренняя диффузия», включающая все явления переноса веществ внутри частиц сырья;
2. перенос вещества в пределах диффузионного слоя;
3. перенос вещества движущимся экстрагентом (конвективная диффузия).

На первой стадии экстрагирование из обезвоженного сырья с клеточной структурой начинается с проникновения экстрагента в материал, смачивания веществ, находящихся внутри клетки, растворения и их десорбции. Далее следует молекулярный перенос растворенных веществ, вначале в экстрагент, находящийся в межклеточном пространстве, затем в экстрагент, заполняющий микро-и макротрещины, и, наконец, на внешнюю поверхность кусочков материала.

На второй стадии идет диффузия веществ от поверхности частицы к наружной поверхности диффузионного пограничного слоя. В настоящее время общепризнанно существование на поверхности кусочков сырья пристенного слоя, экстрагента, называемого диффузионным пограничным слоем. Диффузионный слой оказывает большое сопротивление дальнейшему переносу экстрагируемых веществ в экстрагент. Толщина этого слоя зависит от гидродинамики процесса и, в основном, от скорости перемешивания экстрагента. Чем больше скорость перемешивания, тем меньше толщина пограничного слоя.

Далее, на третьей стадии процесса экстрагирования перенос действующих веществ осуществляется за счет движения экстрагента (конвективная диффузия).

**Основные факторы, влияющие на полноту и скорость экстрагирования биологически активных веществ из лекарственного растительного сырья (ЛРС).**

*Разность концентраций*в сырье и экстрагенте является движущей силой процесса экстракции. Во время экстрагирования необходимо стремиться к максимальному перепаду концентраций, что достигается более оптимальной скоростью экстрагента (ремацерация вместо мацерации), проведением противоточного процесса и др.

*Влияние природы экстрагента на процесс экстрагирования*Тип экстрагента, применяемого для экстрагирования определенной группы веществ, играет порой решающую роль. Рассматривая степень гидрофильности веществ, экстрагируемых из растений, их можно (в известных пределах) разделить на растворимые в полярных растворителях - гидрофильные, растворимые в малополярных растворителях - смешанной группы и растворимые в неполярных растворителях - гидрофобные.

Выбор экстрагента для экстрагирования зависит от степени гидрофильности извлекаемого вещества. Здесь используется известное правило - подобное растворяется в подобном.

Вещества полярные, с высоким значением диэлектрической постоянной, хорошо растворимы в полярных растворителях. Вещества неполярные, с малым значением диэлектрической постоянной, растворимы в неполярных растворителях.

Необходимо отметить, что экстрагент оказывает влияние не только на экстрагирование какой-то определенной группы веществ, но и общее количество проэкстрагированных веществ зависит от гидрофильности экстрагента. Учитывая, что в растениях большинство веществ относится к гидрофильным, более полярные экстрагенты будут экстрагировать больше веществ.

Определение оптимального экстрагента проводится различными способами. Чаще всего используют экстрагирование сырья различными растворителями и сравнение полученных данных.

Кроме диэлектрической постоянной экстрагента, большое влияние на растворимость и скорость диффузии веществ в нем оказывают и другие физические свойства. Из них наиболее важны вязкость и поверхностное натяжение. Целесообразно поэтому при экстрагировании использовать наименее вязкие растворители. Из полярных растворителей наименее вязок метиловый спирт, из малополярных - ацетон, из неполярных - этиловый эфир, гексан, этилацетат и хлороформ.

Довольно много исследований посвящено влиянию поверхностного натяжения на скорость экстрагирования. Наибольшей поверхностной активностью обладают вода и глицерин. Имеющиеся данные свидетельствуют, что снижение поверхностного натяжения благоприятно сказывается на скорости экстрагирования. Для снижения поверхностного натяжения обычно используют добавки поверхностно-активных веществ.

*Температура.*Повышение температуры ускоряет процесс экстрагирования, но в условиях фитохимических производств подогрев используют только для водных извлечений. Спиртовая и тем более эфирная экстракция проводится при комнатной (или более низкой) температуре, поскольку с ее повышением увеличиваются потери экстрагентов, а, следовательно, вредность и опасность работы с ними.

Коэффициент диффузии и температура связаны между собой отношением, вытекающим из уравнения Эйнштейна:

D1/D= T1/Т=μ/μ1

где D1; D - коэффициенты диффузии при разных температурах;

μ1; μ - вязкость жидкости при разных температурах;

T1; T - температура.

Факт увеличения скорости экстрагирования при повышении температуры отмечали многие авторы.

Анализ зависимости эффекта экстрагирования от температуры привел к ряду способов экстрагирования где, нагрев экстрагента вызывает ускорение диффузии и улучшение гидродинамических условий экстрагирования.

Предложено интенсифицировать процесс экстрагирования масличных семян с помощью кипящего экстрагента. В этом случае резко усиливается турбулизация мицеллы. Интересный способ многоступенчатого неизотермического экстрагирования предложен А.Г. Нещадимом.

Помимо нагрева, процесс экстрагирования ускоряется также при предварительном замораживании сырья, так как при этом происходит разрыв клеток.

*Пористость и порозность сырья.*Пористость сырья *-* это величина пустот внутри растительной ткани. Чем она выше, тем больше образуется внутреннего сока при набухании. Порозность— это величина пустот между кусочками измельченного материала. От величины пористости и порозности зависит скорость смачивания и набухания материала. Скорость набухания возрастает при предварительном вакуумировании сырья, а также при повышении давления и температуры.

Пористость и порозность сырья обусловливают его поглощающую способность, которая характеризуется коэффициентом поглощения сырья Кп*:*



где Р1 и Р2 — масса сырья соответственно до и после набухания.

Поглощающая способность сырья находится в прямой зависимости от степени его измельчения.

*Коэффициент вымывания.*Он характеризует степень разрушенных клеток в измельченном сырье. Если он низкий, это значит, что в сырье мало разрушенных клеток, экстрагирование идет медленно и определяется в основном скоростью молекулярной диффузии. За величину коэффициента вымывания принимают количество веществ в вытяжке, полученное из определенной навески сырья, при определенном соотношении (сырье-экстрагент) в процессе экстрагирования сырья в течение одного часа с определенной скоростью перемешивания.

*Добавка поверхностно-активных веществ (ПАВ).*Экспериментально установлено, что добавление небольших количеств ПАВ (0,01-0,1%) улучшает процесс экстрагирования. При этом увеличивается количество экстрагируемых веществ - алкалоидов, гликозидов, эфирных масел и других, а в некоторых случаях полнота извлечения достигается при меньшем объеме экстрагента. Добавки ПАВ снижают поверхностное натяжение на границе раздела фаз, улучшая смачиваемость содержимого клетки и облегчая проникновение экстрагента. Кроме того, существенную роль играет солюбилизирующая способность ПАВ.

***Настойки*** - жидкие лекарственные средства, которые обычно изготавливают, используя одну часть лекарственного растительного сырья или животного материала и десять частей экстрагента, либо одну часть лекарственного растительного сырья или животного материала и пять частей экстрагента.

# *Производство.*

Настойки получают мацерацией или перколяцией, или другими валидированными методами (например, реперколяцией, противоточной экстракцией), используя только спирт соответствующей концентрации для экстракции лекарственного растительного сырья или животного материала, или разведением в спирте соответствующей концентрации густых или сухих экстрактов, при изготовлении которых использовали те же растворители и в тех же концентрациях, что и при изготовлении жидкого экстракта, изготовленного путем прямой экстракции.

Полученные извлечения обычно отстаивают не менее 2 суток при температуре не выше 10°С до получения прозрачной жидкости и фильтруют. Обычно настойки – прозрачные жидкости. При хранении может образовываться небольшой осадок при условии отсутствия существенного изменения состава.

**Метод мацерации. Э**кстрагируемое лекарственное растительное сырье или животный материал измельчают до частиц определенного размера, тщательно смешивают с указанным экстрагентом и выдерживают в закрытом контейнере необходимое время. Остаток отделяют от экстрагента и, если необходимо, отжимают. В последнем случае обе жидкости объединяют.

**Метод перколяции.** Если необходимо, экстрагируемое сырье измельчают до частиц определенного размера, тщательно смешивают с порцией указанного экстрагента и оставляют на необходимое время. Затем переносят смесь в перколятор и медленно перколируют, следя за тем, чтобы сырье все время было полностью покрыто слоем экстрагента. Остаток может быть отжат, а полученную жидкость объединяют с перколятом.

**Вопросы для аудиторного контроля на занятии**

1. Общая характеристика массообменных процессов. Классификация, место и роль массообменных процессов в промышленной технологии.
2. Экстрагирование растительного, животного, микробиологического сырья и культуры тканей в системе «твердое тело – жидкость», как один из видов массообменных процессов.
3. Технологическая характеристика фаз: содержание в сырье действующих, экстрактивных веществ и влаги; доброкачественность сырья, скорость и величина набухания сырья, поглощаемость сырьем экстрагента, плотность, объемная масса и насыпная масса сырья, пористость и порозность сырья, измельченность сырья, поверхность частиц сырья, коэффициент вымывания, внутренней диффузии, набухания и поглощения.
4. Характеристика экстрагентов. Требования, предъявляемые к экстрагентам: растворяющая способность, селективность, полярность, вязкость, поверхностное натяжение, реакция среды. Классификация и современный ассортимент экстрагентов: вода, этиловый спирт, хлороформ, эфир, ацетон и др. Использование сжиженных газов в производстве экстракционных лекарственных средств.
5. Закономерности экстрагирования капиллярно пористого сырья с клеточной структурой, стадии экстрагирования: проникновение экстрагента в сырье, растворение и десорбция, внутренняя молекулярная диффузия, внешняя молекулярная и конвективная диффузия.
6. Уравнения диффузии (первое и второе уравнение Фика и конвективной диффузии). Коэффициенты внутренней, молекулярной и конвективной диффузии. Потери на диффузию, расчеты потерь на диффузию. Факторы, влияющие на уменьшение потерь на диффузию (поглощаемость сырьем экстрагента, деление экстрагента и сырья на части).
7. Кинетика массопереноса при экстрагировании сжиженными газами. Влияние отдельных факторов на процесс извлечения сжиженными газами, аппаратурное оформление процесса.
8. Способы экстрагирования животного и растительного сырья: статические и динамические, периодические и непрерывные, равновесные и неравновесные. Мацерация, ремацерация, перколяция, Пути интенсификации процесса экстрагирования: изменение гидродинамических условий, измельчение и деформация сырья в экстрагенте, воздействие ультразвука, электромагнитного поля, электроимпульсных разрядов, поверхностно активных веществ и др.
9. Краткая характеристика растительного сырья и источников его получения. Особенности строения растительной клетки. Характеристика биологически активных веществ лекарственного растительного сырья.
10. Этапы развития производства лекарственных средств из растительного сырья и их классификация. Характеристика суммарных (нативных) или галеновых и суммарных очищенных (новогаленовых) лекарственных средств
11. Настойки, характеристика, классификация.
12. Технологическая схема производства настоек.
13. Способы получения вытяжки: мацерация и ее модификации, 4-х кратная мацерация, турбоэкстракция, перколяция. Получение настоек растворением густых и сухих экстрактов.
14. Очистка настоек от балластных веществ.
15. Испытания для настоек: относительная плотность, содержание этанола, метанол и 2-пропанол, сухой остаток, тяжелые металлы, количественное определение. Определение концентрации спирта в настойках.
16. Частная технология производства настоек: валерианы, боярышника, зверобоя, красавки, женьшеня, ландыша, пустырника, эвкалипта и др.
17. Особые случаи получения настоек: мяты перечной, строфанта. Производство сложных настоек. Упаковка, маркировка, хранение настоек.
18. Рекуперация спирта из отработанного сырья вытеснением водой и перегонкой с водяным паром, аппаратура, ректификация.

Практическая часть

1. Приготовить 100 мл настойки плодов боярышника методом дробной мацерации.

2. Приготовить 100 мл настойки листьев боярышника методом перколяции.

3. Провести анализ готового продукта.

4. Рекуперировать спирт из отработанного сырья вымыванием водой и определить его крепость.

5. Составить материальный баланс по спирту.

6. Начертить схему технологического процесса производства настойки боярышника.

**6. Общие методические указания.**

*Настойка боярышника*

*Tinctura Crataegi*

**1**.**Состав** **настойки боярышника кроваво-красного:**

Плоды боярышника – 100,0 г

Спирт этиловый 70% до получения 1 л настойки.

Характеристика готового продукта: прозрачная жидкость золотисто-желтого цвета, характерного ароматного запаха. Сухой остаток не менее 3%. Спирта не менее 65%, суммы флавоноидов в пересчете на гиперозид не менее 0,06%.

Упаковка: в стеклянные контейнеры по 25-30 мл.

Хранение: в хорошо укупоренных стеклянных контейнерах в прохладном месте, защищенном от света месте.

Применение: при функциональных расстройствах сердечной деятельности.

**Характеристика исходного сырья**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Фармакопейная статья | Техническое и торговое название | Содержание, % | Сортность |
| ГФ РБ II, том 2, с. 1197 | Боярышника плоды | Содержание не менее 1% процианидинов в пересчете на цианидина хлорид в сухом сырье, или не менее 0,06% суммы флавоноидов в пересчете на гиперозид в сухом сырье. | по ГФ РБ |
| ГФ РБ II, том 2, с. 1196 | Боярышника листья | Содержат не менее 0,25% суммы флавоноидов в пересчете на рутин в сухом сырье; не менее 5,0% суммы процианидинов в пересчете на цианидина хлорид в сухом сырье. | По ГФ РБ |
| ГФ РБ II, том 2, с. 1167 | Спирт этиловый 96% | Спирт (Х процентов, об/об) – для получения раствора, содержание спирта в котором соответствует величине Х, смешивают соответствующие объемы *воды Р* и 96% *спирта Р,* учитывая эффекты нагревания и уменьшения объема, сопровождающее приготовление такой смеси. Спирт этиловый при температуре 200С содержит не менее 95,1% (об/об) (95,2 м/м) С2Н6ОН (М.м. 46,07), рассчитанного с использованием алкоголеметрических таблиц. | 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.**

***Получение настойки плодов боярышника методом 4-х кратной мацерации.***

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Взято | Подготовка сырья и экстрагента | Получено |
| сырья 10,0 г  экстрагента 110 мл | 1-я мацерация 35 мл | 1-й слив 25 мл |
| 2-я мацерация 25 мл | 2-й слив 25 мл |
| 3-я мацерация 25 мл | 3-й слив 25 мл |
| 4-я мацерация 25 мл | 4-й слив 25 мл |

10,0 г измельченных плодов боярышника равномерно укладывают в стеклянный контейнер, слегка утрамбовывают стеклянной палочкой. Для предупреждения всплывания растительного материала сверху помещают кусочек фильтровальной бумаги или марлевую салфетку (в 4 слоя) и груз в виде кусочка фарфора.

Заливают 35 мл экстрагента (спирт этиловый 70%*)*. Контейнер закрывают резиновой пробкой и оставляют для настаивания на 48 часов. По истечении указанного времени сливают в цилиндр 25 мл вытяжки. После получения первого слива в контейнер добавляют 25 мл экстрагента. Через 45 мин производят второй слив продукции в объеме 25 мл и опять заливают 25 мл экстрагента. Аналогично производят сбор 3-го слива и через 45 мин делают последний слив. Все собранные извлечения объединяют. Их должно быть 100 мл. Оставляют в холодильнике для очистки от балластных веществ и фильтруют через сухой складчатый фильтр в стеклянный контейнер оранжевого стекла.

***Получение настойки листьев боярышника методом перколяции.***

**2. Состав настойки боярышника кроваво-красного:**

Листьев боярышника – кроваво-красного – 100,0 г.

Спирта этилового 40 % до получения 1 л настойки.

Характеристика готового продукта: прозрачная жидкость, красно бурого цвета, характерного ароматного запаха. Сухой остаток 2,6%. Содержат не менее 0,25% суммы флавоноидов, в пересчете на рутин, не менее 5,0% суммы процианидинов в пересчете на цианидина хлорид. Спирта не менее 35%.

Упаковка: в стеклянные контейнеры по 25-30 мл.

Хранение: в хорошо укупоренных стеклянных контейнерах в прохладном месте, защищенном от света месте.

Применение: при функциональных расстройствах сердечной деятельности.

### Описание технологического процесса

Для получения настойки листьев боярышника кроваво-красного используют метод перколяции.

Листья боярышника кроваво-красного измельчают на шаровой мельнице до размера частиц 1-3 мм и просеивают от пыли.

10,0 г листьев боярышника помещают в стеклянный контейнер, заливают 5 мл экстрагента (спирт этиловый 40%), оставляют на 4 часа для намачивания и набухания.

На дно перколятора (рис. 1) помещают 3-4-х слойный кусочек марли, набухшие листья боярышника равномерно укладывают в перколятор, слегка утрамбовывают стеклянной палочкой. Для предупреждения всплывания растительного материала сверху помещают кусочек фильтровальной бумаги или марлевую салфетку (в 4 слоя) и груз в виде кусочка фарфора.



Рисунок 1 - Получения настойки листьев боярышника кроваво- методом перколяции

Для вытеснения воздуха из сырья заполнение перколятора спиртом этиловым 40% производят при слегка открытом кране перколятора. Вытекшую жидкость заливают обратно в перколятор, закрывают кран и доливают экстрагентом до образования «зеркала» над сырьем толщиной 3-4 см.

Перколятор закрывают крышкой и оставляют для настаивания на 24 часа. По истечении времени проводят перколяцию со скоростью 1/24 часть вытяжки в час, перколируют до получения 100 мл вытяжки. Полученное извлечение оставляют в холодильнике для очистки от балластных веществ и фильтруют через сухой складчатый фильтр в стеклянный контейнер оранжевого стекла.

Настойка листьев боярышника кроваво-красного приготовлена в соотношении 1:10.

**Анализ готового продукта.**

**Относительная плотность**. Значение относительной плотности должно соответствовать пределам, установленным в частной статье.

**Относительная плотность**

Относительная плотность d представляет собой отношение массы определенного объема вещества к массе равного его объема воды при температуре 20°С.

Относительную плотность d определяют с помощью пикнометра, плотномера, гидростатических весов или ареометра с точностью до десятичных знаков, обозначенных в частной статье. Атмосферное давление при взвешивании не учитывают, так как связанная с ним ошибка не превышает единицы в третьем десятичном знаке.

Кроме того, обычно используют два других определения.

Относительная плотность d вещества представляет собой отношение массы определенного объема вещества при температуре 20°С к массе равному ему объема воды при температуре 4°С.

Плотность р20 - это отношение массы вещества к его объему при температуре 20°С. Плотность выражают в килограммах на кубический метр (1 кг/м3 = 10-3г/см3). Чаще всего измерение плотности выражается в граммах на кубический сантиметр (г/см3).

Числовые отношения между относительной плотностью и плотностью в килограммах на кубический метр выражают следующим образом:

р

р

р

В тех случаях, когда для вещества регламентируют значение плотности, ее определение проводим одним из нижеуказанных способов, если нет других указаний в частной статье.

***Метод 1.*** Применяют в случае определения плотности жидкостей с точностью до 0,001.

Чистый сухой пикнометр взвешивают с точностью до 0,0002 г, заполняют при помощи сухой воронки *водой Р* чуть выше метки, закрывают пробкой и выдерживают на протяжении 20 минут в термостате, в котором поддерживают постоянную температуру воды 20°С с точностью до 0,1°С. При этой температуре уровень воды в пикнометре доводят до метки, быстро отбирая избыток воды при помощи пипетки или завернутой в трубку полоски фильтровальной бумаги. Пикнометр снова закрывают пробкой и выдерживают в термостате еще 10 минут, проверяя положение мениска по отношению к метке. Затем пикнометр вынимают из термостата, фильтровальной бумагой вытирают внутреннюю поверхность шейки пикнометра, а также весь пикнометр снаружи, оставляют под стеклом весов на протяжении 10 минут и взвешивают с точностью, указанной выше.

Пикнометр освобождают от воды, высушивают, ополаскивая последовательно спиртом и эфиром (сушить пикнометр путем нагревания не допускается), удаляют остаток эфира продуванием воздуха, заполняют пикнометр испытуемой жидкостью и затем проводят те же операции, что и с *водой Р*.

Плотность ρ20 (г/см3) вычисляют по формуле:



где:

m- масса пустого пикнометра, в граммах;

m1 - масса пикнометра с *водой Р*, в граммах;

m2 - масса пикнометра с испытуемой жидкостью, в граммах;

0,99703 - значение плотности воды при 20°С (г/см3, с учетом плотности воздуха);

0,0012 - плотность воздуха при 20°С и барометрическом давлении 1011 гПА (760 мм рт.ст).

***Метод 2.*** Применяют в случае определения плотности жидкостей с точностью до 0,01.

Испытуемую жидкость помещают в цилиндр и при температуре жидкости 20°С осторожно опускают в нее чистый сухой ареометр, шкала которого позволяет определить ожидаемую величину плотности. Ареометр не выпускают из рук, пока не станет очевидным, что он плавает; при этом необходимо следить, чтобы ареометр не касался стенок и дна цилиндра. Отсчет плотности проводят через 3-4 минуты после погружения ареометра по делению на шкале, соответствующему нижнему мениску жидкости (при отсчете глаз должен быть на уровне мениска).

**Примечания:** определение плотности сильно летучих веществ ареометром не допускается; в случае определения темноокрашенных жидкостей отсчет производят по верхнему мениску.

**Содержание этанола.** Содержание этанола должно соответствовать пределам, указанным в частной статье.

**Содержание этанола**

Данный метод предназначен только для испытания жидких фармацевтических лекарственных средств, содержащих спирт. Эти лекарственные средства также могут содержать растворенные вещества, которые могут быть отделены от спирта дистилляцией (отгонкой). Если при дистилляции могут отгоняться, кроме спирта и воды, другие летучие вещества, это следует указывать в частной статье.

Содержание этанола в жидкости выражают количеством объемов этанола, содержащихся в 100 объемах жидкости при температуре 20±0,1°С. Эта характеристика называется «процентное содержание этанола по объему» (об/об). Содержание этанола можно также выражать в граммах этанола в 100 г жидкости. Эта характеристика называется «процентное содержание этанола по массе» *(м/м).*

Соотношение плотности при температуре 20±0,1°С, относительной плотности (в вакууме) и содержания этанола в смеси воды и спирта представлено в таблицах Международной организации официальной метрологии (1972), Международная рекомендация № 22.

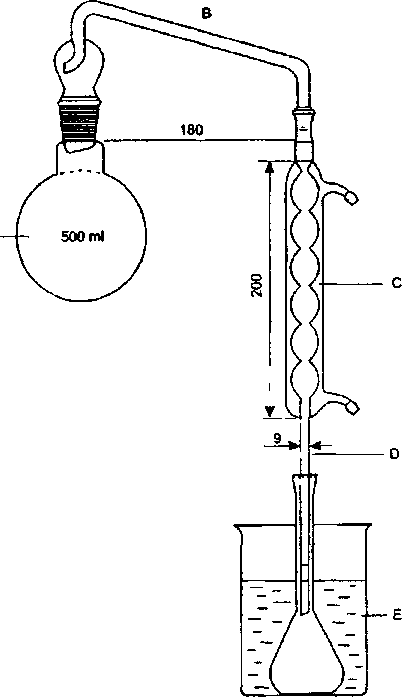


Рисунок 2 - *Прибор для определения*

*содержания этанола.* (Размеры указаны в миллиметрах).

Прибор (рис. 2) представляет собой колбу с круглым дном (Л), имеющую переходник (В) с улавливателем водяного пара, соединенную с вертикальным холодильником (С). Нижняя часть холодильника соединена с трубкой (D), через которую дистиллят поступает в нижнюю часть мерной колбы вместимостью 100 или 250 мл. Во время дистилляции мерная колба погружена в смесь льда и воды (Е). Для предотвращения обугливания растворенных веществ под колбой *(А)* помещают диск, который имеет круглое отверстие диаметром 6 см.

**Методика**

*Пикнометрический метод.* 25,0 мл испытуемого лекарственного средства, измеренных при температуре 20±0,10С, помещают в дистилляционную колбу. Доводят объем до 100 мл или 150 мл *водой Р* и прибавляют несколько кусочков пемзы, фарфора или капилляра. Присоединяют переходник и холодильник. Отгоняют и собирают в мерную колбу вместимостью 100 мл не менее 90 мл дистиллята (отгона). Температуру отгона доводят до температуры 20±0, 10С и разбавляют до 100 мл *водой Р* с температурой 20±0, 10С. Определяют относительную плотность отгона с помощью пикнометра при температуре 20±0, 10С.

По таблице 1 (колонка 3) находят содержание этанола в отгоне и вычисляют содержание этанола в лекарственном средстве *(об/об)* путем умножения найденного табличного значения на четыре. Полученный результат округляют до десятичного знака

*Гидрометрический метод.* 50,0 мл испытуемого лекарственного средства, измеренных при температуре 20±0,1°С, помещают в дистилляционную колбу, добавляют от 200 мл до 300 мл *воды Р* и выполняют дистилляцию как описано выше, собирая в мерную колбу вместимостью 250 мл не менее 180 мл дистиллята. Температуру отгона доводят до 20±0,1°С и разбавляют до 250 мл *водой Р с* температурой 20±0,10С. Помещают отгон в цилиндр, диаметр которого должен быть на 6 мм шире утолщения ареометра. Если объем дистиллята недостаточен, удваивают количество испытуемого лекарственного средства и дистиллят разбавляют до 500 мл *водой Р* с температурой 20±0,1°С.

Таблица - Соотношение между плотностью, относительной плотностью

и содержанием этанола

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Р20**  **(кг-м-3)** | **Относительная плотность дистиллята на воздухе, d** | **Содержание этанола в процентах об/об при 20°С** |
| 9680 | 0,9697 | 25,09 |
| 968,5 | 0,9702 | 24,64 |
| 969,0 | 0,9707 | 24,19 |
| 969,5 | 0,9712 | 23,74 |
| 970,0 | 0,9717 | 23,29 |
| 970,5 | 0,9722 | 22,83 |
| 971,0 | 0,9727 | 22,37 |
| 971,5 | 0,9733 | 21,91 |
| 972,0 | 0,9738 | 21,45 |
| 972,5 | 0,9743 | 20,98 |
| 973,0 | 0,9748 | 20,52 |
| 973,5 | 0,9753 | 20,05 |
| 974,0 | 0,9758 | 19,59 |
| 974,5 | 0,9763 | 19,12 |
| 975,0 | 0,9768 | 18,66 |
| 975,5 | 0,9773 | 18,19 |
| 976,0 | 0,9778 | 17,73 |
| 976,5 | 0,9783 | 17,25 |
| 977,0 | 0,9788 | 16,80 |
| 977,5 | 0,9793 | 16,34 |
| 978,0 | 0,9798 | 15,88 |
| 978,5 | 0,9803 | 15,43 |
| 979,0 | 0,9808 | 14,97 |
| 979,5 | 0,9813 | 14,52 |
| 980,0 | 0,9818 | 14,07 |
| 980,5 | 0,9823 | 13,63 |
| 981,0 | 0,9828 | 13,18 |
| 981,5 | 0,9833 | 12,74 |
| 982,0 | 0,9838 | 12,31 |
| 982,5 | 0,9843 | 11,87 |
| 983,0 | 0,9848 | 11,44 |
| 983,5 | 0,9853 | 11,02 |
| 984,0 | 0,9858 | 10,60 |
| 984,5 | 0,9863 | 10,18 |
| 985,0 | 0,9868 | 9,76 |
| 985,5 | 0,9873 | 9,35 |
| 986,0 | 0,9878 | 8,94 |
| 986,5 | 0,9883 | 8,53 |
| 987,0 | 0,9888 | 8,13 |
| 987,5 | 0,9893 | 7,73 |
| 988,0 | 0,9898 | 7,34 |
| 988,5 | 0,9903 | 6,95 |
| 989,0 | 0,9908 | 6,56 |
| 989,5 | 0,9913 | 6,17 |
| 990,0 | 0,9918 | 5,79 |
| 990,5 | 0,9923 | 5,42 |
| 991,0 | 0,9928 | 5,04 |
| 991,5 | 0,9933 | 4,67 |
| 992,0 | 0,9938 | 4,30 |
| 992,5 | 0,9943 | 3,94 |
| 993,0 | 0,9948 | 3,58 |
| 993,5 | 0,9953 | 3,22 |
| 994,0 | 0,9958 | 2,86 |
| 994,5 | 0,9963 | 2,51 |
| 995,0 | 0,9968 | 2,16 |
| 995,5 | 0,9973 | 1,82 |
| 996,0 | 0,9978 | 1,47 |
| 996,5 | 0,9983 | 1,13 |
| 997,0 | 0,9988 | 0,80 |
| 997,5 | 0,9993 | 0,46 |
| 998,0 | 0,9998 | 0,13 |

Вносят поправку на разведение путем умножения найденного значения на пять. По таблице 1 вычисляют процентное содержание этанола в лекарственном средстве *(об/об)* и результат округляют до десятичного знака.

- Если испытуемое лекарственное средство содержит летучие вещества - эфир, эфирные масла, хлороформ, камфору, летучие кислоты или основания, свободный йод и др., его предварительно обрабатывают. Испытуемое лекарственное средство, содержащее эфир, эфирные масла, хлороформ или камфору, помещают в делительную воронку, прибавляют равный объем *раствора натрия хлорида, насыщенного Р* и такой же, объем *петролейного эфира Р.* Смесь взбалтывают в течение 3 мин. После разделения слоев водно-спиртовой слой сливают в другую делительную воронку и обрабатывают таким же способом половинным количеством *петролейного эфира Р.* Водно-спиртовой слой сливают в дистилляционную колбу. Эфирные извлечения объединяют и взбалтывают с половинным количеством *раствора натрия хлорида, насыщенного* Р. После разделения слоев водно-спиртовой слой присоединяют к жидкости, находящейся в дистилляционной колбе.

- Если испытуемое лекарственное средство содержит менее 30% спирта, то высаливание проводят не *раствором натрия хлорида, насыщенного Р,* а 10 г *сухого натрия хлорида Р.*

- При содержании в испытуемом лекарственном средстве летучих веществ их нейтрализуют раствором щелочи, при содержании летучих оснований -*кислотой фосфорной Р* или *кислотой серной Р.*

- Испытуемые лекарственные средства, содержащие свободный и йод, перед дистилляцией обрабатывают *порошком цинка Р* или рассчитанным количеством *натрия тиосульфата* Р до обесцвечивания. Для связывания летучих сернистых соединений прибавляют несколько капель *раствора натрия гидроксида Р.*

**Методика**

Точный объем исследуемого лекарственного средства, измеренного при температуре 20±0,1°С, помещают в дистилляционную колбу. При содержании спирта в испытуемом лекарственном средстве до 20% для определения берут 75 мл жидкости, от 20% до 50% - 50 мл, от 50% и выше - 25 мл. Доводят объем до 75 мл *водой Р* и прибавляют несколько кусочков пемзы, фарфора или капилляра. Если жидкость при дистилляции сильно пенится, прибавляют 2-3 мл *кислоты серной Р* или *кислоты фосфорной* Р, 2-3 г *кальция хлорида Р* или *парафина Р.* Присоединяют переходник и холодильник. Отгоняют и собирают в мерную колбу вместимостью 50 мл не менее 48 мл отгона. Температуру отгона доводят до 20±0,10С и разбавляют до 50 мл *водой Р* с температурой 20±0, 10С. Отгон должен быть прозрачным или слегка мутным.

Определяют относительную плотность дистиллята с помощью пикнометра при 20±0, 10С и по алкоголеметрической таблице находят содержание этанола в процентах по объему.

Содержание этанола в лекарственном средстве Х, в процентах по объему вычисляют по формуле:



где:

50 - объем отгона, мл;

а - содержание этанола в процентах по объему, найденное по алкоголеметрической таблице;

б - объем испытуемого лекарственного средства, взятый для отгона, мл.

*Определение этанола методом газовой хроматографии.* Определение проводят методом газовой хроматографии.

Раствор внутреннего стандарта. Готовят раствор, содержащий 5,0 *(об/об) этанола Р* и 5,0% *(об/об) пропанола Р.*

Испытуемый раствор. Испытуемый раствор разводят *водой Р* до содержания этанола от 4,0% до 6,0% *(об/об).*

Стандартный раствор. Готовят аналогично испытуемому раствору, прибавляя такое содержание *пропанола* Р, чтобы получился раствор, содержащий 5,0% *(об/об)* пропанола.

Хроматографирование проводят на газовом хроматографе с пламенно - ионизационном детектором в следующих условиях:

- колонка стеклянная размером 1,5 м х 4 мм, заполненная *сополимером этилвинилбензолдифенилбензолом Р* с размером частиц 125-150 мкм или аналогичная колонка, для которой выполняются требования пригодности хроматографической системы;

- температура колонки - 150°С; -температура испарителя и детектора -170°С.

Попеременно хроматографируют по 1 мкл каждого из растворов.

Вычисляют процентное содержание этанола по объему по площади пика этанола на хроматограммах раствора внутреннего стандарта и стандартного раствора.

**Метанол и 2-пропанол.** В настойках допускается содержание не более 0,05% (об/об) метанола и не более 0,05% (об/об) 2-пропанола, если нет других указаний в частной статье.

**Испытание на содержание метанола и 2-пропанола**

Испытания проводят методом газовой хроматографии.

*Раствор внутреннего стандарта.* Готовят раствор, содержащий 2,5% об/об *пропанола Р.*

*Испытуемый раствор.* К точному количеству дистиллята прибавляют 2,0 мл раствора внутреннего стандарта. Содержание этанола доводят до 10,0% об/об либо разведением *водой Р* до 50 мл, либо добавлением этанола *Р1* (90% об/об).

*Раствор стандарта.* Готовят 50 мл раствора, содержащего 2,0 мл раствора внутреннего стандарта, 10% об/об *этанола Р1,* 0,05% об/об *2-пропанола Р* и количество *безводного метанола Р,* достаточное для получения концентрации 0,05% об/об, учитывая метанол, содержащийся в *этаноле Р.*

Хроматографирование проводят на газовом хроматографе с пламенно-ионизационным детектором в следующих условиях:

- колонка стеклянная длиной 2 м и внутренним диаметром 2 мм, заполненная *этилвинилбензолдивинилбензоловым сополимером Р* (125-150 мкм) или аналогичная колонка, для которой выполняются требования пригодности хромагографической системы;

- газ-носитель - *азот для хроматографии* Р, скорость потока газа 30 мл/мин;

- температура колонки - 130°С, температура испарителя - 200°С, температура детектора -220°С.

Вводят по 1 мкл каждого раствора.

Содержание метанола и 2-пропанола рассчитывают в пересчете на исходный образец.

Данный метод позволяет определить метанол и 2-пропанол в концентрации менее 0,025 % (об/об).

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

2,00 г или 2,00 мл настойки 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°С до 105°С в течение 3 ч. Охлаждают в эксикаторе над фосфора (V) оксидом Р и взвешивают. Результат выражают в массовых процентах или в граммах на литр.

**Тяжелые металлы** (метод А). Не более 0,001%, если нет других указаний в частной статье.

5,0 мл настойки выпаривают досуха, 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 50 мл.

12 мл полученного раствора должны выдерживать испытание на тяжелые металлы. Эталон готовят с использованием эталонного раствора свинца P.

**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 в настойках выражают в процентах (м/об).

**Материальный баланс.**

Для составления материального баланса по спирту количество спирта следует выразить в единицах абсолютного спирта (мл при 200С) как в настойке, так и в рекуператоре, приняв во внимание объемы и температуру обеих жидкостей. Так же следует поступить и с количеством спирта в экстрагенте. Объем последнего должен быть точно учтен (не забыть учесть температуру, при которой изменялся объем).

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Взято экстрагента | Абсолютного спирта, мл | Получено | Абсолютного спирта, мл |
| 110 мл 70,0% | 77,0 мл | 1. Настойки 100 мл с содержанием спирта 67%  2. Рекуперата 50 мл с содержанием спирта 16%  3. Потери | 67,0 мл  8,0 мл  2,0 мл |

**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