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 жидких экстрактов 1:1 и 1:2.

**Продолжительность:** 4 часа

Составители:

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

Витебск, 2025 г.

**Мотивационная характеристика необходимости изучения темы**

**Цели и задачи занятия:**

**Обучающие цели:**

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

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

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

В ходе изучения темы учебного занятия обучающийся должен

**изучить:**

основные понятия: жидкие экстракты, экстрагенты, лекарственное растительное сырье, ремацерация, перколяция, реперколяция и ее варианты (с делением сырья на равные и неравные части, с законченным и незаконченным циклом), вихревая экстракция, ускоренная дробная мацерация по ЦАНИИ, реперколяция по методу Босина, реперколяция по фармакопеи США и Германии;

вопросы промышленного производства и контроля качества жидких экстрактов;

технологическое оборудование, применяемое для производства жидких экстрактов.

**научиться:**

проводить стандартизацию жидких экстрактов.

**отработать:**

навыки составления технологических схем производства жидких экстрактов при получении различными способами.

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

1. Практический навык: составление технологической схемы производства жидкого экстракта плодов боярышника.

**Междисциплинарные и внутридисциплинарные связи**

Теоретическая часть

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

***Жидкие экстракты*** – жидкие лекарственные формы, в которых обычно одна часть по массе или объему эквивалентна одной части по массе исходного высушенного лекарственного растительного сырья. Их стандартизируют, если необходимо, таким образом, чтобы они соответствовали требованиям по содержанию растворителя и, где возможно, действующих веществ.

По консистенции различают: − экстракты сухие (Extracta sicca); − экстракты густые (Extracta spissa); − экстракты жидкие (Extracta fluida).

По используемому экстрагенту различают: − экстракты водные, полученные с использованием в качестве экстрагента воды очищенной; − экстракты спиртовые, полученные с использованием в качестве экстрагента спирта этилового различных концентраций; − экстракты масляные, полученные с использованием в качестве экстрагента растительного масла; − экстракты, полученные с использованием различных органических растворителей (четыреххлористого углерода, дихлорэтана и др.); − экстракты, полученные последовательным экстрагированием лекарственного растительного сырья экстрагентами, в том числе различной полярности. По способу применения различают экстракты: − для приема внутрь; − для наружного применения.

Для получения экстрактов используют лекарственное растительное сырье, качество которого удовлетворяет требованиям фармакопейных статей или нормативной документации, и соответствующие экстрагенты. В качестве одного из критериев оценки эффективности процесса экстракции может быть использован такой показатель, как «Экстрактивные вещества», определение которого в лекарственном растительном сырье осуществляется в соответствии с требованиями ОФС «Определение содержания экстрактивных веществ в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах».

Экстракты могут быть получены методами перколяции, реперколяции, мацерации, циркуляционной экстракции и другими подходящими валидированными методами. Жидкие экстракты после завершения процесса экстрагирования следует обязательно выдерживать при температуре 8 − 10 °С в течение не менее 2 суток для осаждения балластных веществ, которые отделяют фильтрованием, и получения прозрачной жидкости. В процессе хранения жидких экстрактов допускается образование незначительного осадка балластных веществ при условии отсутствия в нем биологически активных веществ.

Жидкие экстракты нашли широкое распространение в фармацевтической промышленности благодаря следующим преимуществам: одинаковые соотношения между действующими веществами, содержащимися в лекарственном сырье и в готовом препарате; удобство в отмеривании; возможность получения без применения выпаривания позволяет получить жидкие экстракты, содержащие летучие вещества (эфирные масла). Однако существует и ряд недостатков, к которым относятся следующие: повышенное содержание сопутствующих веществ, извлеченных из растительного сырья; появление осадков при незначительных понижениях температуры или частичном испарении спирта; необходимость герметичной упаковки и хранения при температуре 15-20°С; неудобство при транспортировке из-за больших объемов экстрагента

Все существующие способы экстрагирования классифицируют на статические и динамические. В статических способах сырье периодически заливают экстрагентом и настаивают определенное время. В динамических предусматривается либо постоянная смена экстрагента, либо непрерывное движение экстрагента и растительного сырья. Подача сырья в экстракционные аппараты на производствах может осуществляться периодически или непрерывно. Когда экстрагирование одной или нескольких порций сырья проводится в течение определенного времени, то есть подача экстрагента или растительного материала, либо экстрагента и растительного материала в экстракционные аппараты осуществляется периодически, то такие процессы являются периодическими и имеют место, как среди статических, так и среди динамических способов экстрагирования.

Когда подача сырья осуществляется непрерывно, такие процессы являются непрерывными и встречаются только среди динамических способов извлечения. Среди непрерывных методов экстракции выделяют прямоточные, когда экстрагент и материал движутся в одном потоке, и противоточные, когда движение экстрагента и растительного материала осуществляется навстречу друг другу.

Самыми простыми способами экстрагирования являются статические, в числе которых наиболее древний – мацерация (от латинского слова macerare, что значит «намачивать»). Это метод настаивания, применяемый при изготовлении экстрактов, настоек, достоинством которого является простота метода и оборудования. Недостатки метода настаивания:

а) неполнота экстракции действующих веществ;

б) большая продолжительность процесса;

в) завышенное содержание балластных веществ в извлечениях;

г) трудоемкость (двойное прессование, промывка шрота).

Раньше метод мацерации широко использовался для получения настоек. В настоящее время его применение постепенно сокращается, потому что при экстрагировании этим методом трудно достигнуть полноты извлечения биологически активных веществ из растительного материала. В настоящее время используются новые формы мацерации с максимальной интенсификацией всех процессов экстракции.

Примеры таких модификаций мацерации перечислены ниже.

1. Вихревая экстракция (турбоэкстрация), основанная на вихревом перемешивании и одновременном измельчении сырья с помощью турбинной или лопастной мешалки, вращающейся со скоростью 5000 - 13000 об/мин. Время экстракции сокращается до 10 мин.;

2. Экстракция с использованием ультразвука (акустическая). В среде распространения звуковых волн появляются сильные турбулентные течения, гидродинамические потоки, способствующие переносу масс, растворению веществ. При этом происходит интенсивное перемешивание содержимого даже внутри клетки (чего невозможно достичь другими способами экстракции);

З. Электроимпульсный метод. При воздействии специально сформированным высоковольтным импульсным разрядом на систему «сырье – экстрагент», этот метод позволяет создавать мощные гидравлические удары с заданной частотой – от долей Гц до нескольких десятков кГц. Продолжительность экстракции существенно сокращается и составляет около 2 ч. К недостаткам этого метода следует отнести возможность деструкции молекул и увеличение себестоимости продукта по сравнению со случаем применения метода мацерации. Применение электроимпульсных разрядов позволяет ускорить экстрагирование из сырья с клеточной структурой.

4. Центробежная экстракция осуществляется с использованием фильтрующей центрифуги. За счет центробежных сил первичный сок удаляется из клеточного материала, и на его место подается свежий экстрагент, который вновь удаляется из материала. Экстрагент циркулирует до насыщения, а затем заменяется новым;

5. Ремацерация или дробная мацерация (неоднократное настаивание) – эта модификация предусматривает изменение разности концентраций на границе раздела фаз за счет обновления экстрагента. При этом количество экстрагента разделяется на порции, а время настаивания – на периоды.

Из динамических методов в производстве галеновых препаратов используется периодический способ – перколяция.

Перколяция – это процесс непрерывной фильтрации, процеживания экстрагента сквозь слой сырья.

Наиболее широко применяется многократная перколяция – реперколяция. Сущность многократной перколяции заключается в использовании батарей перколяторов. При этом вытяжка из одного перколятора используется для перколирования сырья в следующем перколяторе. В перколятор с наиболее истощенным сырьем подается свежий экстрагент. Концентрированную вытяжку собирают из перколятора со свежезагруженным сырьем. Таким образом, экстрагент, проходя через такую батарею перколяторов с сырьем, максимально насыщается действующими веществами.

Существуют различные варианты реперколяции с делением сырья на равные и неравные части, с законченным и незаконченным циклом. Некоторые из них позволяют получить концентрированные вытяжки без последующего упаривания.

Методы экстракции в батарее перколяторов, описанные выше, наряду с положительными качествами, такими как получение концентрированной вытяжки и непрерывность процесса процеживания, имеют и некоторые недостатки. К ним следует отнести большие затраты рабочей силы, громоздкость оборудования и невозможность автоматизации процесса.

Наиболее эффективными являются способы непрерывного экстрагирования, особенно в аппаратах с активным противотоком. Непрерывное экстрагирование относится к динамическим методам и может быть с прямо- и противоточным движением только экстрагента или сырья, либо одновременно и экстрагента и сырья.

Общий принцип этих способов заключается в следующем: растительный материал, поступающий в специальные экстракторы, постоянно перемещается с помощью шнеков, скребков, транспортных лент. С противоположного конца экстрактора поступает экстрагент, который движется навстречу растительному материалу. При соприкосновении и перемешивании сырья и растворителя происходит экстрагирование биологически активных веществ. С одного конца экстрактора вытекает концентрированная вытяжка, а с противоположного выделяется истощенный растительный материал.

**Вопросы для аудиторного контроля на занятии**

1. Способы экстрагирования животного и растительного сырья: статические и динамические, периодические и непрерывные, равновесные и неравновесные. Мацерация, ремацерация, перколяция, реперколяция, быстротекущая реперколяция, непрерывное экстрагирование, циркуляция.
2. Аппаратура для экстрагирования животного и растительного сырья: мацерационные баки, коммуницированные и некоммуницированные батареи экстракторов (перколяторов), экстракторы непрерывного действия, роторно-пульсационные аппараты.
3. Экстракты, классификация по консистенции и применяемому экстрагенту.
4. Жидкие экстракты, характеристика. Технологическая схема производства жидких экстрактов.
5. Способы получения вытяжек при производстве жидких экстрактов: перколяция, реперколяция с законченным и незаконченным циклом. Очистка вытяжек от балластных веществ.
6. Испытания для жидких экстрактов: относительная плотность, содержание этанола, метанол и 2-пропанол, сухой остаток, тяжелые металлы, количественное определение.
7. Номенклатура жидких экстрактов (боярышника, родиолы, чабреца, элеутерококка, магнолии, пассифлоры и др.). Упаковка, маркировка, хранение жидких экстрактов.

Практическая часть

1. Приготовить 100 мл жидкого экстракта плодов боярышника 1:1.
2. Провести анализ готового продукта.
3. Рекуперировать спирт из отработанного сырья вымыванием водой, определить его крепость.
4. Составить материальный баланс по спирту.
5. Начертить схему технологического процесса получения жидкого экстракта плодов боярышника 1:1.

**6. Общие методические указания.**

*Экстракт боярышника жидкий 1:1*

*Extractum Crataegi fluidum 1:1*

**Состав.**

Плодов боярышника 1000,0 г

Спирта этилового 70% достаточное количество до получения 1 л экстракта.

Характеристика готового продукта: жидкость темно-вишневого цвета, ароматного запаха, сладкого вкуса. Сухой остаток не менее 18%. Содержание спирта не менее 65%, суммы флавоноидов в пересчете на гиперозид не менее 0,06%.

Упаковка: в хорошо укупоренных контейнерах.

Хранение: в прохладном защищенном от света месте.

Применение: назначают 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 сухом сырье. | по ГФ РБ |
| ГФ РБ II, том 2, с. 1196 | 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 200 С содержит не менее 95,1% (об/об) (95,2 м/м) С2Н6О (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.**

***1-й день.***

50,0 г измельченных плодов помещают в стеклянный контейнер, заливают 25 мл спирта этилового 70%, укупоривают и оставляют на 4 часа.

Намоченное сырье боярышника загружают в перколятор, заливают спиртом этиловым 70% при открытом кране до «зеркала» (высота экстрагента над сырьем составляет 3-4 см). Кран закрывают, вытекшую жидкость заливают опять в перколятор. Перколятор закрывают. Оставляют на 24 часа.

***2-й день.***

Открывают отпускной кран перколятора и перколируют со скоростью 60 капель в минуту до получения 42,5 мл извлечения. Полученное извлечение является частью готового продукта (85%).

Далее перколяцию продолжают до полного истощения сырья в отдельную емкость. Полученное извлечение упаривают до 7,5 мл (15%). Объединяют полученные извлечения. Таким образом, получают жидкий экстракт в соотношении 1:1.

Готовый продукт сливают в контейнер с притертой пробкой и оставляют на 2-е суток в прохладном месте при 80С для очистки от балластных веществ. После чего готовый продукт фильтруют через складчатый бумажный фильтр, стандартизируют.

**Стандартизация.** Определение относительной плотности, сухого остатка, содержание спирта, тяжелых металлов, количественное определение проводят по Государственной фармакопее Республике Беларусь.

**Относительная плотность**. Значение относительной плотности должно соответствовать пределам, установленным в нормативном документе по качеству.

**Содержание этанола.** Содержание этанола должно соответствовать пределам, указанным в нормативном документе по качеству.

**Метанол и 2-пропанол.** В спиртосодержащих жидких экстрактах допускается содержание не более 0,05% (об/об) метанола и не более 0,05% (об/об) 2-пропанола, если нет других указаний в нормативном документе по качеству.

**Тяжелые металлы** (метод А). Не более 0,01% (10 ррт), если нет других указаний в нормативном документе по качеству.

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

**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