ТЕМА: **«Промышленное производство медицинских растворов»**

**1. Цели занятия.**

1. Научить студентов готовить жидкость Бурова и другие официнальные растворы.

2. Научить студентов стандартизировать официнальные жидкости.

3. Обучить студентов правилам хранения растворов.

4. Изучить технологическую схему производства жидкости Бурова.

**2. Материальное оснащение.**

1. Демонстрационный материал – таблицы.
2. Весы электронные.
3. Установка для электролиза с выпрямителем тока.
4. Водяная баня, металлические ковшики.
5. Флаконы на 100, 150 мл, воронки, колбы, стеклянные палочки.
6. Марлевые салфетки, бумажные фильтры, ножницы, этикетки.
7. Фармацевтические субстанции – раствор кислоты уксусной 8%, йод, камфора.
8. Вспомогательные вещества – раствор кислоты хлористоводородной 10%, глицерин, калия йодит, масло подсолнечное, масло вазелиновое, *вода Р*.

**3. Основные вопросы темы для самоподготовки.**

1. Приготовление растворов различными способами в фармацевтических организациях (растворение, химическое взаимодействие). Растворение как диффузионно-кинетический процесс. Пути интенсификации процесса растворения: температурный и гидродинамический режим.

2. Разделение жидкой и твердой фаз методом отстаивания. Сифонные устройства.

3. Фильтрование. Типы фильтров и схемы фильтровальных установок.

4. Центрифугирование. Основы работы и типы центрифуг.

5. Перемешивание в жидких средах. Механическое перемешивание. Типы мешалок. Барботирование, гравитационное и пульсационное перемешивание.

6. Классификация растворов (водные, спиртовые, масляные, глицериновые). Современная номенклатура растворов и перспективы ее расширения.

7. Стандартизация и хранение медицинских растворов.

8. Производство медицинских растворов: основной уксусно-алюминиевой соли, основного уксуснокислого свинца, спиртовых и водных растворов йода, спиртового раствора метиленовой сини, бриллиантовой зелени и др.

1. **Информационный материал.**

**Медицинские растворы.**

Растворы – это жидкие гомогенные системы, состоящие из растворителя и одного или нескольких компонентов, распределенных в нем в виде ионов или молекул.

Преимущества растворов.

Быстрее всасываются в желудочно-кишечном тракте.

Недостатки растворов.

1. Их большой объем.
2. Возможные гидролитические и микробиологические процессы, вызывающие быстрое разрушение готового продукта.

Растворы занимают промежуточное положение между химическими соединениями и механическими смесями.

От химических соединений растворы отличаются переменностью состава.

От механических смесей однородностью.

Растворы – однофазные системы переменного состава, образованные не менее чем двумя независимыми компонентами.

Важнейшая особенность процесса растворения – его самопроизвольность. Достаточно простого соприкосновения растворяемого вещества с растворителем, чтобы через некоторое время образовалась однородная система – раствор.

Растворители могут быть полярными и не полярными. К полярным растворителям относятся жидкости, сочетающие большую диэлектрическую постоянную, большой дипольный момент с наличием функциональных групп, обеспечивающих образование координационных (большей частью водородных) связей: вода, кислоты, низшие спирты и гликоли, амины.

Неполярными растворителями являются жидкости с малым дипольным моментом, не имеющие активных функциональных групп, например углеводороды.

При выборе растворителя приходится пользоваться эмпирическими правилами. Чаще все руководствуются старинным правилом: «Подобное растворяется в подобном». Таким образом, для растворения какого-либо вещества пригодны те растворители, которые структурно сходны и обладают близкими или аналогичными химическими свойствами.

Растворимостью вещества называется его способность образовывать с другими веществами растворы.

По степени растворимости различают вещества:

1. Очень легко растворимые, требующие для своего растворения не более 1 части растворителя.
2. Легкорастворимые – от 1 до 10 частей растворителя.
3. Растворимые – от 10 до 30 частей растворителя.
4. Трудно растворимые – от 30 до 100 частей растворителя.
5. Мало растворимые – от 100 до 1 000 частей растворителя.
6. Очень мало растворимые (почти не растворимые) – от 1 000 до 10 000 частей растворителя.
7. Практически не растворимые – более чем 10 000 частей растворителя.

Растворимость ЛС в воде или другом растворителе зависит от температуры. Для подавляющего большинства твердых веществ растворимость повышается с увеличением температуры.

Однако бывают исключения, например, соли кальция.

Некоторые ЛС могут растворяться медленно (хотя и растворяются в значительных концентрациях).

С целью ускорения растворения таких веществ, прибегают к нагреванию, предварительному измельчению растворяемого вещества, перемешиванию смеси.

В зависимости от применяемого растворителя все многообразие растворов можно подразделить на следующие группы:

* водные
* спиртовые
* глицериновые
* масляные

по агрегатному состоянию растворимых в них ЛС:

* растворы твердых веществ
* растворы жидких веществ
* растворы с газообразными ЛС.

1. **Алгоритм работы студентов**
2. Приготовить 100 мл жидкости Бурова методом электролиза.
3. Рассчитать необходимое для электролиза количество 8% раствора кислоты уксусной и металлического алюминия с учетом потерь, по ниже приведенному уравнению.

2Al + 2H2O + 4CH3COOH = 3H2  + 2Al(OH)(CHCOO)2

1. Провести анализ готового продукта.
2. Начертить схему технологического процесса.

**6. Общие методические указания.**

*Жидкость Бурова*

*Liquor Burovi*

*Раствор алюминия ацетата основного*

*Solutio Aluminii subacetatis 7,6 - 9,2%*

Характеристика готового продукта: бесцветная прозрачная жидкость, кислой реакции, со слабым запахом уксусной кислоты и сладковато-вяжущим вкусом. Плотность 1,040-1,046.

Форма выпуска: флаконы по 50 мл.

Хранение: в прохладном месте, срок годности 1 год.

Применение: наружно как антисептическое и вяжущее средство в виде 0,5-1% раствора.

Приготовление жидкости Бурова методом электролиза.

Коноваловой А.К. предложен метод электролиза 8% раствора кислоты уксусной при анодном растворении металлического алюминия. В электролитической ванне происходят следующие процессы:

на аноде: Al0 - 3e = Al3+

на катоде: H+ + +2e = H2

Гидроксильные ионы образуются вследствие диссоциации воды:

H2O = H+ + OH-

Весь электролиз идет по следующей схеме:

2Al + 4CH3COO- + 2OH- + 6H+ = 2Al(OH)(CHCOO)2 + 3H2

Описание технологического процесса.

Технологический процесс состоит из трех стадий.

1. Подготовка электролизера и электродов.

Ванну электролизера и анод (пластина алюминия) обрабатывают 10% раствором кислоты хлористоводородной для очистки поверхности от оксида алюминия, затем промывают водой водопроводной и очищенной. После этого в ванну заливают электролит – 8% раствор кислоты уксусной, подключают ванну к выпрямителю и включают ток.

2. Проведение электролиза.

Силу тока поддерживают в пределах 1,0-1,2 А, плотность тока 0,48-0,83 А/дм2, напряжение 20-50 V, температуру 5-100С. Процесс анодного растворения алюминия продолжается несколько часов до получения раствора плотностью 1,036-1,038 и значением рН = 4,0-4,7. После этого выпрямитель выключают из электрической сети и отключают ванну. Раствор сливают, отстаивают и фильтруют через активированный уголь.

3. Стандартизация. Содержание вещества определяют трилонометрически. Одноосновной уксусно-алюминиевой соли должно быть 7,6-9,2%.

**7. 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.

**Дополнительная:**

1. Об обращении лекарственных средств: Закон Республики Беларусь от 13 мая 2020 г. № 13-З.
2. Молчанов, Г.И. Фармацевтические технологии: современные электрофизические биотехнологии в фармации /Г.И. Молчанов, А.А. Молчанов, Ю.А. Морозов. – М.: Альфа-М: ИНФРА-М, 2009. – 336с.
3. ТКП 626 - 2018 (33150) Порядок разработки и постановки продукции на производство. – Минск. Министерство промышленности Республики Беларусь. – 34с.
4. ТКП 022 – 2012 (02041) Производство лекарственных средств. Порядок разработки и постановки лекарственных средств на производство. – Минск. Департамент фармацевтической промышленности Министерства здравоохранения Республики Беларусь. – 58с.
5. ТКП 432 – 2012 (02041) Производство лекарственных средств. Валидация методик испытаний. – Минск. Департамент фармацевтической промышленности Министерства здравоохранения Республики Беларусь. – 22с.
6. ТКП 125-2008 (02040) Надлежащая лабораторная практика. – Минск. Министерство здравоохранения Республики Беларусь. – 39с.
7. ТКП 184-2009 (02040) Надлежащая клиническая практика. – Минск. Министерство здравоохранения Республики Беларусь. – 77с.
8. ТКП 564 – 2015 (33050) Надлежащая практика фармаконадзора. – Минск. Министерство здравоохранения Республики Беларусь. – 111с.
9. ТКП 444 – 2017 (33050) Производство лекарственных средств. Классификация и контроль измерений. - Минск. Министерство здравоохранения Республики Беларусь. – 64с.
10. ТКП 104 – 2017 (33050). Производство лекарственных средств. Порядок разработки норм расхода сырья и материалов. – Минск. Министерство здравоохранения Республики Беларусь. – 24с.
11. ТКП 244 - 2010 (02260). Спирт этиловый. Порядок нормирования расхода, приемки, хранения, отпуска, транспортирования и организации учета. – Минск.
12. ТКП 428 – 2017 (33050) Производство лекарственных средств. Контроль качества. – Минск. Министерство здравоохранения Республики Беларусь. – 48с.
13. 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 промышленной технологии

лекарственных средств с курсом ФПК и ПК,

профессор О.М. Хишова

ТЕМА: **Промышленное производство эмульсий, суспензий, линиментов.**

**1. Цели занятия.**

1. Научить студентов готовить эмульсии, суспензии, линименты.
2. Научить студентов определять эмульгирующую способность эмульгатора.
3. Изучить аппаратуру, применяемую в технологическом процессе производства эмульсий, суспензий, линиментов.
4. Научить студентов составлять технологические схемы производства эмульсий, суспензий, линиментов.

**2. Материальное оснащение.**

1. Демонстрационный материал – альбомы с аппаратурными схемами оборудования.

2. Весы электронные.

3. Электроплитка, водяная баня, выпарительные чашки, ступки с пестиком, металлические ковшики, шпатели.

4. Воронки, цилиндры, марлевые салфетки, бумажные фильтры, этикетки.

5. Стеклянные контейнеры.

6. Фармацевтические субстанции – синтомицин, стрептоцид.

7. Вспомогательные вещества – эмульгатор №1, масло касторовое, Na-КМЦ, кислота сорбиновая, вода очищенная, вазелиновое масло, натрия бензоат, эмульсионный воск.

**3. Основные вопросы темы для самоподготовки.**

1. Характеристика эмульсий и суспензий как лекарственных форм. Факторы, определяющие их устойчивость. Стабилизаторы.

2. Способы промышленного производства суспензий и эмульсий. Технологическая схема промышленного производства эмульсий и суспензий.

3. Диспергирование исходных компонентов. Применение ультразвука.

4. Современный ассортимент эмульсий и суспензий. Оценка качества.

5. Промышленное производство линиментов. Линименты синтомицина и стрептоцида.

**4. Информационный материал.**

**4.1.** **Методы стабилизации эмульсий.**

Так как эмульсии являются гетерогенными системами, поэтому термодинамически неустойчивы. Седиментационная устойчивость эмульсий определяется их дисперсностью, различием плотностей дисперсной фазы и дисперсионной среды, вязкостью среды. В эмульсиях самопроизвольно происходит расслоение жидкости — коалесценция.

К разрушению эмульсий ведут три процесса:

1) коалесценция при недостаточной агрегативной устойчивости эмульсий— необратимый процесс;

2) коагуляция или флокуляция — обратимые процессы (т. е. образующиеся агрегаты капель могут вновь распадаться);

3) седиментация — всплывание или оседание капель дисперсной фазы, приводящее к образованию слоя «сливок», который путем перемешивания можно снова распределить по всему объему.

Для стабилизации эмульсий необходимо введение третьего компонента, который тем или иным путем затруднял бы коалесценцию дисперсной фазы. Такие вещества, которые препятствуют слиянию шариков дисперсной фазы, иначе говоря, способные превратить неустойчивую эмульсию в устойчивую, содействующие эмульгированию, называют эмульгаторами (emulgens). Эмульгаторы действуют специфично, т. е. одни стабилизируют эмульсии типа М/В, другие — В/М. При наличии активного эмульгатора возможно изготовление предельно концентрированных эмульсий. Такие эмульсии приобретают студнеобразную консистенцию, и их можно резать ножом. Разбавленные эмульсии устойчивы без стабилизаторов. Агрегативную устойчивость концентрированных эмульсий обеспечивают стабилизаторы-эмульгаторы.

**4.2.** **Применение эмульгаторов.**

Эмульгаторы — это растворимые ПАВ и ВМС или нерастворимые порошкообразные вещества, добавление которых к эмульсиям делает их устойчивыми.

Механизм стабилизирующего действия эмульгаторов различен, однако имеются некоторые закономерности, которые характеризуются правилом Банкрофта: гидрофильные эмульгаторы (устойчивые эмульсии получаются тогда, когда эмульгатор растворяется в дисперсионной среде или смачивается ею) стабилизируют прямые эмульсии типа м/в; гидрофобные эмульгаторы, лучше растворимые в масле, чем в воде, или порошки, избирательно смачивающиеся маслом, стабилизируют обратные эмульсии типа в/м. Таким образом, согласно правилу Банкрофта, молекулы или частицы эмульгатора должны располагаться преимущественно со стороны дисперсионной среды, т. е. главным образом на наружной поверхности капель эмульсии.

Эффективность любого эмульгатора оценивают по двум основным показателям:

1) по устойчивости эмульсии, стабилизированной данным эмульгатором;

2) по максимальному количеству эмульсии, которое может быть стабилизировано определенной порцией эмульгатора.

Эмульгирующая способность порошков значительно меньше, чем растворимых эмульгаторов, и объясняется в основном созданием структурно-механического барьера, ограждающего капли от слияния.

Растворимые эмульгаторы подразделяют на:

- низкомолекулярные;

- высокомолекулярные.

Наибольшим эмульгирующим действием обладают низкомолекулярныеПАВ с числом атомов углерода в цепи от 12 до 18 и сильной полярной группой, чаще всего ионогенной. Наиболее высокая эмульгирующая способность проявляется у гомологов с 14-16 атомами углерода. Это так называемый максимум Доннана, существование которого объясняется соответствием указанных соединений трем требованиям, предъявляемым к эмульгаторам.

Геометрическое требование состоит в том, что при столкновении двух капель защитный слой ПАВ не должен допустить их друг к другу на расстояние действия поверхностных сил жидкости. Радиус этого действия составляет 6·10-10 м, следовательно, капли не должны приближаться на расстояние, меньшее 6·10-10 м. Это осуществляется, если длина части молекулы ПАВ, находящейся в непрерывной фазе, 6·10-10 м и более. Такому условию отвечают соединения, имеющие углеводородную цепь не менее чем из 12 атомов углерода.

Энергетическое требование связано с необходимостью прочного удерживания молекул ПАВ в адсорбционном слое, т. е. должна быть высокой энергия десорбции.

Концентрационное требование сводится к необходимости насыщения адсорбционного слоя молекулами ПАВ, что достигается при определенной их концентрации. Насыщенный монослой обладает высокой плотностью упаковки и определенной упругостью, благодаря чему он надежно защищает капли эмульсии от прорыва их оболочек при столкновениях.

Выбор эмульгатора можно производить, основываясь на его гидрофильно - липофильном балансе (ГЛБ).

Числа ГЛБ различных ПАВ вычисляются по специальным формулам как сумма групповых чисел или определяются экспериментально. Если в молекуле ПАВ превалирует гидрофильная часть, то число ГЛБ выше.

Числа ГЛБ для всех известных ПАВ составляют шкалу («шкала Гриффина») от 1 до 40. Число 10 является приближенной границей между липофильными и гидрофильными ПАВ. Маслорастворимые эмульгаторы, дающие эмульсии в/м, характеризуются числами ГЛБ ниже 10. Чем выше число ГЛБ, тем больше склонность к образованию эмульсии м/в.

Шкала ГЛБ служит в основном для выбора эмульгатора. Например, ПАВ при значении ГЛБ=1...3 должны быть пеногасителями, при 3...6 — эмульгаторами в/м, при 7...8 — моющими средствами, при 8...13 — эмульгаторами м/в, при 13...15 — детергентами, выше 15 — солюбилизаторами.

Молекулы ПАВ, для которых ГЛБ---18, имеют сильные гидрофильные свойства и стабилизируют прямые эмульсии (мыла щелочных металлов, алкилсульфаты, алкилсульфонаты и т. д.). Если ГЛБ =3...8, то у молекул ПАВ преобладают гидрофобные свойства (мыла щелочноземельных и поливалентных металлов). И их используют для получения эмульсий обратного типа.

**4.3. Механизм действия эмульгаторов.**

Поверхностно-активные эмульгаторы по мере понижения межфазной поверхностной энергии накапливаются на поверхности раздела. Результатом подобной концентрации является образование адсорбционной пленки из эмульгатора, прочно облегающей всю дисперсную фазу.

Мицеллы или молекулы эмульгатора, находящиеся в пограничном слое, обладают векториальными свойствами, т. е. не разбросаны беспорядочно, а ориентированы определенным образом. Характер ориентации находится в зависимости от полярных групп мицелл или молекул. Эти группы являются гидрофильными, способны к гидратации, причем гидратированные группы на поверхности раздела всегда ориентированы к водной фазе и погружены в нее. Неполярные же участки молекул или мицелл (например, углеводородные цепи в молекулах мыл) не гидратируются, а, являясь по своей природе гидрофобными, или, иначе говоря, олеофильными, ориентируются к масляной фазе, распределяясь в ней. Таким образом, действие эмульгатора заключается в придании гидрофобной системе гидрофильных свойств. Для получения устойчивых эмульсий типа м/в необходимы гидрофильные эмульгаторы, хорошо растворимые в воде, образующие на капельках масла прочную структурированную оболочку (рис. 1, а). Эмульсии типа в/м стабилизируются олеофильными эмульгаторами, растворимыми в маслах (рис. 1, б).

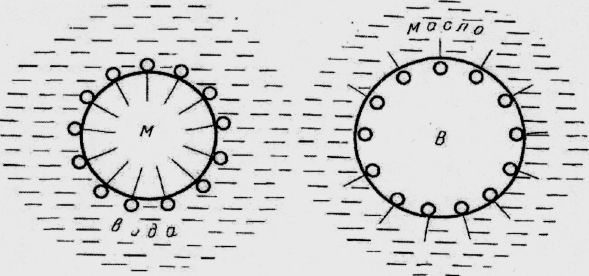


Рис. 1 Ориентация эмульгатора в эмульсии:

а-прямого типа м/в;

б-обратного типа в/м.

Размер капелек дисперсной фазы зависит от величины снижения поверхностного натяжения на границе раздела фаз и величины энергии, затраченной на измельчение частиц дисперсной фазы. Особенно большую устойчивость эмульсии получают в результате гомогенизации, т. е. при дополнительном энергичном механическом воздействии на готовую эмульсию. При гомогенизации не только повышается дисперсность эмульсии; последняя становится монодисперсной, что значительно повышает ее устойчивость.

Со временем в эмульсиях происходят процессы, ведущие к нарушению их гомогенности. Вначале капельки масла всплывают и происходит отделение дисперсной фазы без изменения степени ее дисперсности. В дальнейшем капельки начинают сливаться (коалесценция) в сплошную массу жидкости, и эмульсия расслаивается.

Расслаивание происходит тем быстрее, чем менее прочна поверхностная защитная оболочка капелек. Применяемые для приготовления аптечных эмульсий в качестве эмульгаторов ВМС, как правило, дают прочные пленки гелеобразной структуры, механические свойства которой способны препятствовать ее прорыву, необходимому для коалесценции. Весьма важно для устойчивости эмульсий, чтобы вводилось достаточное количество эмульгатора. Необходимо иметь в виду, что определенное количество эмульгатора может насытить лишь определенную поверхность. Это означает, что при недостаточном количестве эмульгатора будет невелика и степень дисперсности. Капельки масла в этом случае получаются настолько крупными, что пленка не в состоянии выдержать их тяжесть и прорывается. Необходимо поэтому, чтобы для каждого вида эмульгатора и масла были известны их оптимальные количества, которые, во-первых, обеспечивали бы необходимую степень дисперсности эмульсии и, во-вторых, устойчивость на время пользования ею.

О ценности эмульгаторов судят по тому, какую степень дисперсности они способны придать диспергируемой жидкости и какое для этого требуется минимальное их количество, вполне достаточное для покрытия адсорбционным слоем всей поверхности дисперсной фазы. Немаловажное значение при оценке эмульгаторов имеют также их доступность, размер ресурсов и стоимость. Разумеется, эмульгаторы должны быть фармакологически безвредны.

**4.4. Разновидности эмульгаторов, применяемые в фармацевтической промышленности.**

При получении эмульсий, назначаемых внутрь (эмульсии м/в), наибольшее применение в качестве эмульгаторов нашли гидрофильные вещества из класса ВМС. Большая часть их являются природными веществами (камеди, слизи, пектин, белки и т. д.). Используются также некоторые синтетические и полусинтетические ВМС (спаны и др.). Все эти эмульгаторы по особенностям строения могут быть разделены на три группы:

• ионогенные эмульгаторы,

• неионогенные эмульгаторы,

• амфолиты.

Также при получении эмульсий наружного применения используют и эмульгаторы — высшие жирные спирты и их производные.

***Ионогенные эмульгаторы*** представляют собой: анионные или катионные ПАВ. Первые, диссоциируя в воде, образуют отрицательно заряженные, вторые - положительно заряженные ионы. Типичные эмульгаторы этих групп - мыла (анионные ПАВ) и четырехзамещенные аммониевые основания (катионные ПАВ).

Для получения эмульсий также используются камеди. Применяются также пектиновые и слизистые вещества. По своей природе они должны быть отнесены к анионактивным эмульгаторам, поскольку все они представляют собой соли полиарабиновой (камеди) и других полиуроновых кислот. В связи с этим не исключена возможность, что в высоком эмульгирующем эффекте этих веществ, помимо адсорбционной пленки, известную роль играет также двойной электрический слой, образующийся на поверхности капелек в результате ионизации присутствующих ионогенных групп.

***Неионогенные эмульгаторы.*** Неионогенные ПАВ - вещества, молекулы которых неспособны к диссоциации. Их дифильные молекулы в качестве полярных групп, обусловливающих их растворимость, содержат обычно гидроксильные или эфирные группы.

Современный каталог неионогенных эмульгаторов весьма разнообразен. К ним относятся такие эмульгаторы, как крахмал, целлюлоза и ее производные, эмульгатор Т-2, твины и спаны.

Твины и спаны. Синтетические производные сорбитана. Применяются в количестве 5—10% к объемной массе эмульсии. В фармакологическом отношении они безвредны.

Эмульгатор Т-2- диэфир триглицерина. Воскоподобная, твердая (при 20°С) желтого или светло-коричневого цвета масса. Получают этерификацией тримера глицерина предельными жирными кислотами с 16—18 атомами углерода (или только стеариновой кислотой) при 200°С.

В качестве общего положения следует указать, что эмульгирующее действие неионогенных ПАВ тем эффективнее, чем лучше сбалансированы полярные и неполярные части молекулы эмульгатора между обеими фазами эмульсии. Это значит, что дифильная молекула обладать сродством как к полярным, так и неполярным средам. Только при условии сбалансированности молекулы эмульгатора будут находиться на межфазной поверхности, а не будут растворяться преимущественно в какой-нибудь одной из фаз.

Молекулы эмульгатора Т-2 можно отнести к хорошо сбалансированным, поскольку для получения 100,0 устойчивой 10% эмульсии его расходуется всего 1,5 г. Правило сбалансированности распространяется и на ионогенные эмульгаторы. В этом случае сбалансированность определяется, с одной стороны, длиной углеводородной цепи, с другой - сродством ионогенной группы к воде.

***Амфотерные эмульгаторы.*** Эту группу эмульгаторов составляют продукты белкового происхождения. Белковые молекулы как продукты конденсации аминокислот содержат основные группы NH2 и кислотные СООН. Благодаря этому они способны диссоциировать и по кислому, и по основному типу в зависимости от рН среды. К ним относятся желатоза, казеин, казеинат натрия и сухое молоко.

***Высшие жирные спирты и их производные,*** нашедшие широкое применение, являются продуктами омыления спермацета: цетиловый спирт С16Н33ОН и стеариловый (октадециловый) спирт С18Н37ОН. Оба являются хорошими эмульгаторами. При содержание их в количестве 5 - 10% образуется эмульсия типа в/м.

Ранее главным источником высокомолекулярных спиртов являлся кашалотовый жир, в котором основными являются цетиловый и олеиновый спирты. В 1951 г. П. С. Угрюмовым и В. И. Федоровым предложен эмульгатор № 1 ВНИХФИ, состоящий из сплава 15 частей натриевых солей сернокислых эфиров высокомолекулярных спиртов кашалотового жира (получаемых по методике упомянутых авторов) и 85 частей свободных жирных кислот кашалотового жира (в смеси превалируют лауриновая, миристиновая, олеиновая и миристоолеиновая). Эмульгатор ВНИХФИ № 1 является официнальным и вводится в количестве 10-20%.

К производным высших жирных спиртов относится эмульгатор КО, применяемый в производстве косметических мазей. Он представляет собой калиевую соль эфира высокомолекулярных спиртов (фракция, обогащенная цетиловым спиртом) и фосфорной кислоты.

Сплав, состоящий из 30% эмульгатора КО и 70% высокомолекулярных спиртов кашалотового жира, получил название эмульсионного воска. Это твердая однородная масса светло-кремового цвета, имеет рН 5,8 - 7,0, хорошо сплавляется с жирами, маслами, углеводородами. При содержании 5% эмульсионного воска в вазелине эмульгируется 28% воды.

**5. Алгоритм работы студентов.**

1. Приготовить 50,0 линимента стрептоцида с помощью механического и ультразвукового перемешивания.

2. Оформить протокол.

3. Начертить схему технологического процесса производства линимента стрептоцида.

**6. Общие методические указания.**

*Линимент синтомицина 1%*

*Linimentum Syntomicini 1%*

Состав:

Синтомицина 1,0 г

Масла касторового (ГФ РБ II, том 2, с. 520) 20,0 г

Эмульгатора №1 (ГФ РБ II, том 2, с. 1148) 5,0 г

Кислоты сорбиновой (ГФ РБ II, том 2, с. 903) 0,2 г

Na-КМЦ (ГФ РБ II, том 2, с. 667) 2,07 г

Воды очищенной (ГФ РБ II, том 2, с. 309) до 100,0 г

Характеристика готового продукта: сметанообразная масса белого или слегка желтоватого цвета, со слабым своеобразным запахом.

Упаковка: стеклянные контейнеры по 25,0 г или алюминиевые тубы.

Хранение: в сухом прохладном месте.

Применение: антибактериальное средство.

**Характеристика исходного сырья.**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Фармакопейная статья | Техническое и торговое название | Содержание, % | Сортность |
| ГФ РБ | Синтомицин | Содержание не менее 99% | по ГФ РБ |
| ГФ РБ II, том 2, с. 520 | Масло касторовое | Плотность 0,948-0,968, кислотное число не более 1,5 | по ГФ РБ |
| ГФ РБ II, том 2, с. 1148 | Эмульгатор  № 1 | Суммарное содержание C16H34O (спирта цетилового) и C18H38O (спирта стеарилового) должно быть не менее 92,0%. | по ГФ РБ |
| ГФ РБ II, том 2, с. 903 | Кислота сорбиновая | Содержит не менее 99,0% и не более 101,0% *(Е,Е)-*гекса-2,4-диеновой кислоты в пересчете на безводное вещество. | по ГФ РБ |
| ГФ РБ II, том 2, с. 667 | Na-КМЦ | В соответствии со спецификацией. | 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.**

В фарфоровом стакане на водяной бане при температуре 600С расплавляют эмульгатор №1. Добавляют горячую воду очищенную и перемешивают до образования однородной смеси. Добавляют натрий карбоксиметилцеллюлозу и снова перемешивают до ее полного растворения.

Измельченный порошок синтомицина и сорбиновой кислоты смешивают в фарфоровой ступке с частью касторового масла и добавляют остальное масло.

Фарфоровый стакан с содержимым, имеющим температуру 40-450С, помещают под лопастную мешалку и при скорости ее вращения 200 об/мин, приливают в стакан тонкой струей масляную фазу со взвесью синтомицина. Перемешивают 10 мин. Охлаждают и фасуют.

*Линимент стрептоцида 5%*

*Linimentum Streptocidi 5%*

Состав:

Стрептоцида 5,0 г

Натрия бензоата (ГФ РБ II, том 2, с. 709) 0,05 г

Эмульсионного воска (ГФ РБ II, том 2, с. 830) 10,2 г

Вазелинового масла (ГФ РБ II, том 1, с. 679) 34,0 г

Глицерина (ГФ РБ II, том 2, с. 355) 5,0 г

Воды очищенной (ГФ РБ II, том 2, с. 309) 45,8 г

Характеристика готового продукта: сметанообразная масса белого или слегка желтоватого цвета, со слабым своеобразным запахом.

Упаковка: стеклянные контейнеры по 25,0 г или алюминиевые тубы.

Хранение: в сухом прохладном месте.

**Характеристика исходного сырья.**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Фармакопейная статья | Техническое и торговое название | Содержание, % | Сортность |
| ГФ РБ | Стрептоцид | Содержание не менее 99% | по ГФ РБ |
| ГФ РБ II, том 2, с. 709 | Натрия бензоат | Содержит не менее 99,0% и не более 100,5% натрия бензолкарбоксилата в пересчете на сухое вещество. | по ГФ РБ |
| ГФ РБ II, том 1, с. 679 | Масло вазелиновое | Плотность 0,948-0,968, кислотное число не более 1,5 | по ГФ РБ |
| ГФ РБ II, том 2, с. 830 | Эмульсионный воск | В соответствии со спецификацией | по ГФ РБ |
| ГФ РБ II, том 2, с. 355 | Глицерин | Содержит не менее 98,0% (м/м) и не более 101,0% (м/м) пропан-1,2,3-триола в пересчете на безводное вещество | по ГФ РБ |
| ГФ РБ II, том 2, с. 309 | Вода очищенная | рН 5,0-7,0 | по ГФ РБ |

**Описание технологического процесса.**

***Вариант 1.*** Отвесить 5,0 г стрептоцида и 0,05 г натрия бензоата. Растворить стрептоцид и натрия бензоат в 10-кратном объеме (55 мл) воды очищенной, нагретой до 950 С.

Отвесить 10,2 г эмульсионного воска, расплавить на водяной бане, смешать с вазелиновым маслом и глицерином.

Сплав смешивают с полученным раствором стрептоцида и натрия бензоата (температура не ниже 800С) с помощью лопастной мешалки при скорости ее вращения 200 об/мин в течение 10 мин.

Довести массу до 100,0 г, перемешать.

Поместить во флакон для отпуска темного стекла.

***Вариант 2.*** Отвесить 5,0 г стрептоцида и 0,05 г натрия бензоата. Растворить стрептоцид и натрия бензоат в 10-кратном объеме (55 мл) воды очищенной, нагретой до 950 С.

Отвесить 10,2 г эмульсионного воска, расплавить на водяной бане, смешать с вазелиновым маслом и глицерином.

Сплав смешивают с полученным раствором стрептоцида и натрия бензоата с помощью ультразвукового диспергатора в течение 10 мин.

Довести массу до 100,0 г, перемешать.

Поместить во флакон для отпуска темного стекла.

**7. 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.

**Дополнительная:**

1. Об обращении лекарственных средств: Закон Республики Беларусь от 13 мая 2020 г. № 13-З.
2. Молчанов, Г.И. Фармацевтические технологии: современные электрофизические биотехнологии в фармации /Г.И. Молчанов, А.А. Молчанов, Ю.А. Морозов. – М.: Альфа-М: ИНФРА-М, 2009. – 336с.
3. ТКП 626 - 2018 (33150) Порядок разработки и постановки продукции на производство. – Минск. Министерство промышленности Республики Беларусь. – 34с.
4. ТКП 022 – 2012 (02041) Производство лекарственных средств. Порядок разработки и постановки лекарственных средств на производство. – Минск. Департамент фармацевтической промышленности Министерства здравоохранения Республики Беларусь. – 58с.
5. ТКП 432 – 2012 (02041) Производство лекарственных средств. Валидация методик испытаний. – Минск. Департамент фармацевтической промышленности Министерства здравоохранения Республики Беларусь. – 22с.
6. ТКП 125-2008 (02040) Надлежащая лабораторная практика. – Минск. Министерство здравоохранения Республики Беларусь. – 39с.
7. ТКП 184-2009 (02040) Надлежащая клиническая практика. – Минск. Министерство здравоохранения Республики Беларусь. – 77с.
8. ТКП 564 – 2015 (33050) Надлежащая практика фармаконадзора. – Минск. Министерство здравоохранения Республики Беларусь. – 111с.
9. ТКП 444 – 2017 (33050) Производство лекарственных средств. Классификация и контроль измерений. - Минск. Министерство здравоохранения Республики Беларусь. – 64с.
10. ТКП 104 – 2017 (33050). Производство лекарственных средств. Порядок разработки норм расхода сырья и материалов. – Минск. Министерство здравоохранения Республики Беларусь. – 24с.
11. ТКП 244 - 2010 (02260). Спирт этиловый. Порядок нормирования расхода, приемки, хранения, отпуска, транспортирования и организации учета. – Минск.
12. ТКП 428 – 2017 (33050) Производство лекарственных средств. Контроль качества. – Минск. Министерство здравоохранения Республики Беларусь. – 48с.
13. 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 промышленной технологии

лекарственных средств с курсом ФПК и ПК,

профессор О.М. Хишова

ТЕМА: **Промышленное производство мягких лекарственных средств.**

**1. Цели занятия.**

1. Изучить технологию промышленного производства мазей и аппаратуру, применяемую в технологическом процессе производства мазей.

2. Научить студентов составлять технологические схемы производства мазей в зависимости от типа мази.

**2. Материальное оснащение.**

1. Демонстрационный материал – таблицы.
2. Трехвальцовая мазетерка.
3. Реактор с турбинной мешалкой.
4. Реактор с пропеллерной мешалкой.
5. Роторно-пульсационный аппарат лабораторный.
6. Ротационный вискозиметр.
7. Электроплитка, водяная баня, весы электронные.
8. Ступки, пестики, металлические ковшики, фарфоровые чашки, стеклянные воронки, цилиндры, шпатели.
9. Марлевые салфетки, ватные шарики, бумажные фильтры.
10. Фармацевтические субстанции – сера, фенкарол, димедрол.
11. Вспомогательные вещества – полиэтиленгликоль 300, полиэтиленгликоль 2000, глицерин, масло подсолнечное, воск эмульсионный, твин-80.
12. Контейнеры для мазей, этикетки, крахмальный клейстер.

**3. Основные вопросы темы для самоподготовки.**

1. Мягкие лекарственные средства. Характеристика. Классификация.

2. Мазевые основы. Требования, предъявляемые к основам, перспективы применения в промышленном производстве.

3. Особенности промышленного производства мазей на фармацевтических предприятиях.

4. Пасты: цинковая, салицилово-цинковая и др.

5. Оценка качества мягких лекарственных средств.

**4. Информационный материал.**

***Стандартизация мазей.***

Мази стандартизируют по качественному и количественному содержанию действующих веществ.

Отклонения в массе мазей, расфасованных в баночки или тубы, проверяют путем взвешивания 10 доз.

Для суспензионных мазей определяется дисперсность частиц с помощью окулярного микромера микроскопа.

Определение микробиологической чистоты мазей, структурно-механических свойств (консистенции), степени высвобождения действующих веществ из мазей, стабильности при различных условиях хранения.

***Фасовка и упаковка мазей.***

Для упаковки мазей часто используют стеклянные, фарфоровые, из полимерных материалов банки емкостью 10, 20, 30, 50 и 100 г, которые укупориваются завинчивающимися крышками или под обтяжку.

Для фасовки мазей ангро используют деревянные бочки (50-100 кг), жестяные или стеклянные банки (5-10-20 кг).

Мази фасуют с помощью шнековых и поршневых дозирующих машин.

Наиболее удобной и современной упаковкой для мазей являются тубы, изготовленные из металла или полимерных материалов.

Туба является наиболее гигиеничной и удобной упаковкой. На нее можно наносить деления, допускающие дозирование мази, к ней могут прилагаться насадки (аппликаторы) из пластмассы, позволяющие вводить мазь в полости.

Для металлических туб используют алюминий марок А6 и А7. Внутренняя поверхность их покрывается лаком (ФЛ-559), а наружная - эмалевой краской, на которую затем наносится маркировка.

В качестве полимерных материалов для изготовления туб используют полиэтилен низкой и высокой плотности, полипропилен, поливинилхлорид.

С целью герметизации отверстие тубы закрывают сплошной тонкой алюминиевой пленкой, сверху навинчивается конический бушон. Внутри бушона имеется острый шип, которым прокалывают отверстие тубы при использовании.

Для наполнения туб используют тубонаполнительные машины линейного и карусельного типов. Машины Colibri, “GA - 40”, “GA - 85” (Италия) предназначены для наполнения как металлических, так и полиэтиленовых туб. Фирма «Ивка» (Германия), изготавливает машины «ТИ-23», «TF-24», «TF -51», фирма «Гофлигер -Карг» - тубонаполнительные машины марки «Rossi», упаковывающие мази в металлические, полиэтиленовые и поливинилхлоридные тубы.

***Последовательность работы тубонаполнительных машин.***

На роторном столе смонтированы попарно 20 тубодержателей. Пустые тубы с лотка при помощи подающего устройства устанавливаются на разжатых тубодержателях. Здесь же производится продувка туб и их вакуумирование с целью удаления пыли, остатков упаковочного материала.

После перемещения роторного стола на определенно заданный угол, происходит операция подтяжки колпачков для туб и их рихтовка (вдавливание туб в тубодержатель до отказа). Затем с помощью фотоэлектрического устройства производится ориентация тубы по этикетке. Это же устройство играет контрольно-блокирующую функцию, отключая подачу мази в случае отсутствия тубы в тубодержателе. В следующей позиции роторного стола происходит наполнение тубы мазью, которая из бункера подается по шлангам через наполнительные сопла.

Сопло входит в тубу перед началом наполнения и поднимается по мере ее наполнения. По окончании происходит обратное отсасывание мази, благодаря чему она не вытекает из сопла в промежутках между стадиями наполнения. Далее происходит герметизация тубы. Края ее сплющиваются и туба фальцируется. Затем производится окончательная фальцовка, сжатие фальца, нанесение на него рифления, цифр, обозначающих дату выпуска, серию и др. После этого тубы подаются на транспортер или к спусковому желобу.

Тубонаполнительные машины фирмы «Ивка» имеют устройство, позволяющие наполнять тубы мазями в среде инертного газа (аттибиотики, легкоокисляющие вещества).

***Перспективы развития промышленного производства мазей.***

Основой развития производства мазей на современном уровне являются усовершенствование методов технологии, внедрение новой техники, приборов и аппаратов в фармацевтическую промышленность.

Проводится направленный поиск новых вспомогательных веществ с заданными свойствами, обеспечивающими максимальный терапевтический эффект мазям. Изучаются высокомолекулярные соединения, а также мономерные синтетические вещества.

Одним из перспективных направлений является создание трансдермальных систем, содержащих мази.

В качестве нового направления в создании мазей можно отметить исследования с целью разработки сухих мазей и мазевых основ, а также средств, селективно удерживающих или разрушающих аллергены, являющиеся частой причиной профессиональных заболеваний.

***Хранение.***

Мази, независимо от вида контейнера, должны храниться в прохладном, защищенном от света месте.

Мази, содержащие дубильные вещества, йод, ртуть не должны соприкасаться с металлическими предметами.

Эмульсионные мази и мази на эмульсионных основах должны храниться в заполненных доверху контейнерах (во избежание испарения водной фазы) и при температуре не ниже 00С и не выше 30-400С.

Мази на жировых основах хранят при более низких температурах во избежание их порчи.

**5. Алгоритм работы студентов.**

1. Приготовить 30,0г эмульсионной основы м/в по представленной прописи.
2. Приготовить по 10,0г мази серной 33% и мази димедрола 5% на эмульсионной основе м/в.
3. Оформить протокол.
4. Начертить схему технологического процесса производства мази серной 33% и мази димедрола 5%
5. Заполнить таблицу «Классификация мазевых основ по отношению к воде

|  |  |
| --- | --- |
| Мазевая основа | Пример основы, характеристика |
| 1. |  |
| 2. |  |
| 3. |  |

1. Перечислите требования, предъявляемые к мазевым основам.
2. Перечислите требования, предъявляемые ГФ РБ к мазям.
3. Дайте определение понятиям:

Мазь -\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Крем-\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Гель-\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Линимент-\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Паста-\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

**6. Общие методические указания.**

**6.1. Приготовление эмульсионной основы м/в.**

Состав:

Макрогол-2000 (ГФ РБ II, том 2, с. 636) 9,0

Макрогол-300 (ГФ РБ II, том 2, с. 636) 40,0 г

Эмульсионный воск (ГФ РБ II, том 2, с. 830) 5,0 г

Эмульгатор Твин-80 (ГФ РБ II, том 1, с. 685) 0,5 г

Масло подсолнечное (ГФ РБ II, том 2, с. 826) 20,0

Глицерин (ГФ РБ II, том 2, с. 355) 7,5

Вода очищенная (ГФ РБ II, том 2, с. 309) 18,0 г

Характеристика исходного сырья.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Фармакопейная статья | Техническое и торговое название | Содержание, % | Сортность |
| ГФ РБ II, том 2, с. 636 | Макрогол-2000,0 | В соответствие со спецификацией | по ГФ РБ |
| ГФ РБ II, том 2, с. 636 | Макрогол-300,0 | В соответствие со спецификацией | по ГФ РБ |
| ГФ РБ II, том 2, с. 830 | Эмульсионный воск | В соответствие со спецификацией | по ГФ РБ |
| ГФ РБ II, том 1, с. 685 | Эмульгатор Твин-80 | В соответствие со спецификацией | по ГФ РБ |
| ГФ РБ II, том 2, с. 826 | Масло подсолнечное | В соответствие со спецификацией | по ГФ РБ |
| ГФ РБ II, том 2, с. 355 | Глицерин | не менее 98,0% и не более 101,0% C3H8O3 | 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.**

В выпарительной чашке расплавляют 9,0 г Макрогола-2000 и 5,0 г эмульсионных восков. Частями добавляют 40,0 г Макрогола-300, затем горячую воду очищенную 18,0 г. Тщательно перемешивают, добавляют 0,5 г Твин-80, 7,5 г глицерина и 20,0 г масла подсолнечного, тщательно перемешивают.

Полученная основа достаточно пластична, легко распределяется на коже, легко смывается водой.

**6.2. На эмульсионной основе готовят мазь серную 33%**

Состав на 10,0г:

Сера очищенная (ГФ РБ II, том 2, с. 890) 3,3г

Эмульсионной основы до 10,0г

Характеристика готового продукта: однородная мазь, желтого цвета, мягкой консистенции, легко распределяется на коже, хорошо смывается водой.

Упаковка: контейнеры с натягиваемой крышкой.

Хранение: в сухом прохладном месте.

Применение: для лечения чесотки.

**Характеристика исходного сырья.**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Фармакопейная статья | Техническое и торговое название | Содержание, % | Сортность |
| ГФ РБ II, том 2, с. 890 | Сера очищенная | В соответствие со спецификацией | по ГФ РБ |

**Описание технологического процесса.**

Приготовление мази серной 33%.

Готовят мазевую основу. В ступке измельчают серу очищенную, растирают с частью мазевой основы. Смешивают с оставшейся частью основы. Упаковывают в контейнеры с натягиваемой крышкой.

**6.3. На эмульсионной основе также готовят мазь димедрола 5%.**

Состав на 10,0 г:

Димедрола (ГФ РБ II, том 2, с. 398) 0,5 г

Эмульсионной основы м/в до 10,0 г

Характеристика готового продукта: однородная мазь, белого цвета, мягкой консистенции, легко распределяется на коже, хорошо смывается водой.

Упаковка: контейнеры с натягиваемой крышкой.

Хранение: в сухом прохладном месте.

Применение: для лечения аллергических реакций кожи.

**Характеристика исходного сырья.**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| № фармакопейной статьи | Техническое или торговое название | Содержание, % | Сортность |
| ГФ РБ II, том 2, с. 398 | Димедрол (дифенгидрамина гидрохлорид) | В соответствии со спецификацией | по ГФ РБ |

**Описание технологического процесса.**

Приготовление мази димедрола 5%.

Готовят мазевую основу. В ступке в небольшом количестве воды очищенной, растворяют димедрол, полученный раствор эмульгируют с частью мазевой основы. Смешивают с оставшейся частью основы. Упаковывают в контейнеры с натягиваемой крышкой.

**7. 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.

**Дополнительная:**

1. Об обращении лекарственных средств: Закон Республики Беларусь от 13 мая 2020 г. № 13-З.
2. Молчанов, Г.И. Фармацевтические технологии: современные электрофизические биотехнологии в фармации /Г.И. Молчанов, А.А. Молчанов, Ю.А. Морозов. – М.: Альфа-М: ИНФРА-М, 2009. – 336с.
3. ТКП 626 - 2018 (33150) Порядок разработки и постановки продукции на производство. – Минск. Министерство промышленности Республики Беларусь. – 34с.
4. ТКП 022 – 2012 (02041) Производство лекарственных средств. Порядок разработки и постановки лекарственных средств на производство. – Минск. Департамент фармацевтической промышленности Министерства здравоохранения Республики Беларусь. – 58с.
5. ТКП 432 – 2012 (02041) Производство лекарственных средств. Валидация методик испытаний. – Минск. Департамент фармацевтической промышленности Министерства здравоохранения Республики Беларусь. – 22с.
6. ТКП 125-2008 (02040) Надлежащая лабораторная практика. – Минск. Министерство здравоохранения Республики Беларусь. – 39с.
7. ТКП 184-2009 (02040) Надлежащая клиническая практика. – Минск. Министерство здравоохранения Республики Беларусь. – 77с.
8. ТКП 564 – 2015 (33050) Надлежащая практика фармаконадзора. – Минск. Министерство здравоохранения Республики Беларусь. – 111с.
9. ТКП 444 – 2017 (33050) Производство лекарственных средств. Классификация и контроль измерений. - Минск. Министерство здравоохранения Республики Беларусь. – 64с.
10. ТКП 104 – 2017 (33050). Производство лекарственных средств. Порядок разработки норм расхода сырья и материалов. – Минск. Министерство здравоохранения Республики Беларусь. – 24с.
11. ТКП 244 - 2010 (02260). Спирт этиловый. Порядок нормирования расхода, приемки, хранения, отпуска, транспортирования и организации учета. – Минск.
12. ТКП 428 – 2017 (33050) Производство лекарственных средств. Контроль качества. – Минск. Министерство здравоохранения Республики Беларусь. – 48с.
13. 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 промышленной технологии

лекарственных средств с курсом ФПК и ПК,

профессор О.М. Хишова

ТЕМА: **Промышленное производство суппозиториев и медицинских карандашей.**

**1. Цели занятия.**

1. Научить студентов готовить суппозитории методом экструзии.

2. Научить студентов определять качество суппозиториев.

3. Научить студентов готовить медицинские карандаши методом макания.

**2. Материальное оснащение.**

1. Демонстрационный материал – таблицы.

2. Трехвальцовая мазетерка.

3. Лабораторный пресс для экструзии.

4. Суппозиторные формы.

5. Электроплитка, водяная баня, весы электронные.

6. Ступки, пестики, металлические ковшики, фарфоровые чашки, стеклянные воронки, цилиндры, шпатели.

7. Марлевые салфетки, ватные шарики, бумажные фильтры.

8. Фармацевтические субстанции – цинка оксид, квасцы алюмокалиевые.

9. Вспомогательные вещества – основа для суппозиториев, масло какао, глицерин.

10. Бумажные пакеты, пергаментные косыночки для упаковки суппозиториев. Этикетки. Крахмальный клейстер.

**3. Основные вопросы темы для самоподготовки.**

1. Лекарственные средства для ректального и вагинального применения. Характеристика.

2. Суппозитории, их характеристика.

3. Вспомогательные вещества в производстве суппозиториев.

4. Технологическое оборудование для промышленного производства и упаковки суппозиториев.

5. Перспективы развития промышленного производства ректальных лекарственных форм: расширение ассортимента вспомогательных веществ, механизация и автоматизация производства и упаковки.

6. Оценка качества суппозиториев.

7. Медицинские карандаши. Характеристика. Виды медицинских карандашей.

8. Способы получения карандашей: выливание, прессование, макание.

9. Частная технология карандашей: ляписные, ментоловые, кровоостанавливающие и др.

**4. Информационный материал.**

ЛС для ректального применения предназначены для введения в прямую кишку с целью получения системного или местного эффекта. Они могут быть также использованы для диагностических целей.

Ректальные лекарственные средства можно классифицировать как:

-суппозитории;

-ректальные капсулы;

-ректальные растворы, суспензии и эмульсии;

-порошки и таблетки для приготовления ректальных растворов или суспензий;

-мягкие лекарственные средства для ректального применения;

-ректальные пены;

-ректальные тампоны.

Лекарственные средства для вагинального применения можно классифицировать как:

-пессарии;

-вагинальные таблетки;

-вагинальные капсулы;

-вагинальные растворы, суспензии и эмульсии;

-таблетки для приготовления вагинальных растворов и суспензий;

-мягкие лекарственные средства для вагинального применения;

-вагинальные пены;

-вагинальные тампоны.

Лекарственные средства для вагинального применения - жидкие, мягкие или твердые лекарственные средства, предназначенные для применения во влагалище с целью обеспечения местного действия.

Суппозитории – твердые однодозовые ЛС, которые содержат одно или более действующих веществ, диспергированных или растворенных в подходящей основе, которая растворяется или диспергируется в воде или плавится при температуре тела. Форма, объем и консистенция должны соответствовать ректальному применению.

В состав суппозиториев, если необходимо, могут входить вспомогательные вещества, такие как разбавители, адсорбенты, ПАВ и смазывающие вещества, антимикробные консерванты, а также красители, разрешенные к медицинскому применению.

**5. Алгоритм работы студентов.**

1. Приготовить 3 суппозитория методом экструзии.
2. Проверить качество приготовленных суппозиториев.
3. Приготовить 10 штук квасцовых карандашей в виде спичек.
4. Начертить технологическую схему производства суппозиториев.
5. Охарактеризуйте методы получения суппозиториев в промышленных условиях (заполните таблицу).

|  |  |
| --- | --- |
| Метод получения | Характеристика метода  (развернутое описание основных технологических операций) |
| 1. |  |
| 2. |  |

6. Приведите классификацию основ для суппозиториев (по отношению к воде):

|  |  |
| --- | --- |
| Основы для суппозиториев | Примеры |
| 1. |  |
| 2. |  |
| 3. |  |

1. Перечислите правила введения фармацевтических субстанций в суппозиторную массу:

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

**6. Общие методические указания.**

**6.1. Стандартизация лекарственных средств для ректального**

**и вагинального применения.**

Распадаемость суппозиториев и пессариев.

Испытание на распадаемость позволяет определить, размягчаются или распадаются ректальные, или вагинальные суппозитории или пессарии, или вагинальные таблетки в пределах установленного времени, если они помещены в жидкую среду в экспериментальных условиях, указанных ниже.

Считают, что образцы распались, если:

a) наблюдается полное растворение;

в) компоненты суппозитория или пессария разделились: расплавленные жировые вещества собрались на поверхности жидкости, нерастворимые вещества осели на дно и растворимые компоненты растворились; в зависимости от состава и способа приготовления компоненты лекарственного средства могут быть распределены по одному или нескольким из вышеуказанных путей;

c) размягчение образца сопровождается заметным изменением формы без полного разделения компонентов; размягчением считается также отсутствие у суппозитория или пессария твердого ядра, оказывающего сопротивление давлению стеклянной палочки;

д) наблюдается разрыв желатиновой оболочки ректальной или вагинальной капсулы, позволяющий высвобождаться ее содержимому;

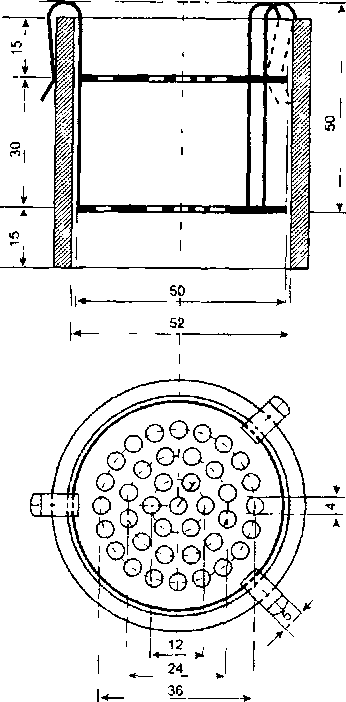
e) на перфорированном диске не осталось осадка или осадок, который остался, состоит из мягкой или пенообразной массы, не имеющей твердого ядра, оказывающего сопротивление давлению стеклянной палочки (вагинальные таблетки).

#### Прибор для определения распадаемости суппозиториев и пессариев.

Прибор (рисунок 1) состоит из прозрачного стеклянного или пластмассового полого цилиндра с соответствующей толщиной стенок, внутри которого с помощью трех держателей закреплено металлическое устройство. Устройство представляет собой два перфорированных диска из нержавеющего металла, закрепленных на расстоянии около 30 мм друг от друга. Диаметр дисков почти равен внутреннему диаметру цилиндра, и в каждом диске имеется 39 отверстий диаметром 4 мм. Испытания проводят, используя три таких прибора, каждый из которых содержит отдельный образец. Каждый прибор помещают в сосуд с термостатирующим устройством вместимостью не менее 4 л, заполненный водой с температурой от 36°С до 37°С, если в частной статье нет других указаний. Приборы могут быть также помещены вместе в один сосуд вместимостью не менее 12 л. Сосуд снабжен медленно движущейся мешалкой и устройством, которое поддерживает прибор в вертикальном положении не менее чем на 90 мм ниже поверхности воды и дает возможность переворачивать его на 180°С, не вынимая из воды

#### Методика

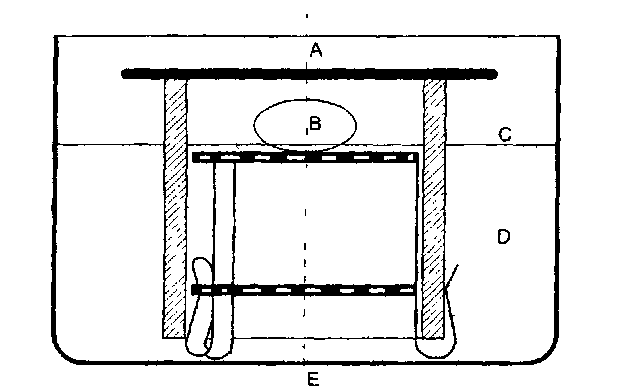
Испытывают три суппозитория или пессария. Каждый образец помещают на нижний диск устройства, устанавливают устройство в цилиндр прибора и закрепляют его. Помещают прибор в сосуд с водой и начинают испытание. Приборы переворачивают каждые 10 мин. По истечении времени, указанного в частной статье, исследуют образцы. Лекарственное средство выдерживает испытание, если все образы распались.



**Рисунок 1 - Прибор для определения распадаемости суппозиториев и пессариев. (Размеры указаны в миллиметрах).**

#### Метод испытания вагинальных таблеток.

Применяют прибор, установленный на держателях (см. рисунок 2). Прибор помещают в химический стакан подходящего диаметра, который содержит воду с температурой от 360С до 37°С. Поверхность воды должна быть немного ниже верхнего перфорированного диска. Затем с помощью пипетки прибавляют воду с температурой от 36°С до 37°С до тех пор, пока перфорацию диска не будет покрывать лишь однородная пленка воды. Испытывают три вагинальные таблетки. Каждую в отдельности помещают на верхний диск устройства, накрывают прибор стеклянной пластинкой, чтобы поддерживать соответствующие условия влажности. По истечении времени, указанного в частной статье, исследуют образцы. Лекарственное средство выдерживает испытание, если все образцы распались.



##### А – стеклянная пластина

В – вагинальная таблетка

С – поверхность воды

D – вода очищенная

Е - стакан

##### Рисунок 2 - Прибор для определения распадаемости вагинальных таблеток.

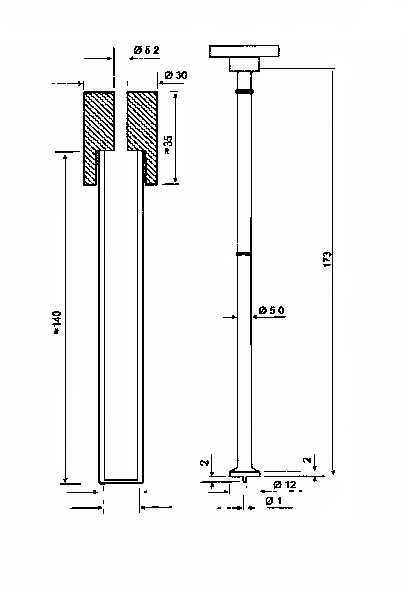
**Определение времени деформации липофильных суппозиториев.**

Данное испытание позволяет определить при заданных условиях время, необходимое для деформации суппозиториев с момента помещения суппозитория в воду до момента, когда лекарственнoe средство не оказывает сопротивления определенному приложенному весу.

#### Прибор А

Прибор (рисунок 3) состоит из стеклянной трубки с плоским дном с внутренним диаметром 15,5 мм и длиной около 140 мм. Трубка закрывается съемной пластмассовой крышкой с отверстием диаметром 5,2 мм. Прибор содержит стержень диаметром 5,0 мм, который расширяется книзу до диаметра 12 мм. К нижней, плоской стороне стержня крепится металлическая игла длиной 2 мм и диаметром 1 мм.

Стержень состоит из 2-х частей: нижней части, изготовленной из пластмассы, и верхней части, изготовленной из пластмассы или металла с диском определенной массы. Верхняя и нижняя части либо соединены друг с другом (ручной вариант), либо отделяются (автоматизированная версия). Вес всего стержня 30±0,4 г. На верхней части стержня имеется свободно скользящее маркировочное кольцо. Когда стержень, введенный в стеклянную трубку, достигает дна, маркировочное кольцо поднимается на уровень верхнего края пластмассовой крышки.



**Рисунок 3 - Прибор А для измерения времени деформации липофильных суппозиториев.**

**(Размеры указаны в миллиметрах).**

**Методика**

Помещают стеклянную трубку, которая содержит 10 мл воды, на водяную баню с температурой 36,5±0,5°С. Стеклянную трубку устанавливают вертикально и погружают ее на глубину не менее 7 см ниже поверхности, но так, чтобы она не касалась дна водяной бани. В трубку заостренным концом вниз помещают суппозиторий, затем вводят стержень со свободно скользящей крышкой до тех пор, пока металлическая игла не коснется плоского конца суппозитория. Трубку закрывают крышкой. Отсчет времени начинают с этого момента. Регистрируют время, необходимое для достижения стержнем дна стеклянной трубки и время подъема маркировочного кольца до верхнего края пластмассовой крышки.

#### Прибор В

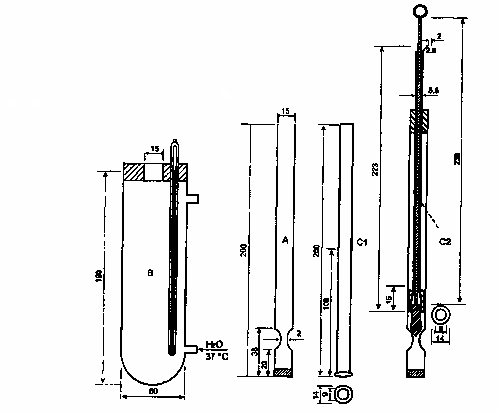
Прибор (рисунок 4) состоит из водяной бани (В), в которую вставлена внутренняя трубка (А) и неподвижный ограничитель. Дно трубки должно быть закрыто ограничителем. Прибор снабжен термометром. Имеется 2 вида вставок:

- стеклянный стержень (С1) в форме трубки, запаянной с обоих концов, имеющей ободок на нижней части из свинцовой дроби. Вес стержня 30±0,4 г;

- проникающая вставка (С2), состоящая из стержня весом 7,5±0,1 г в трубке, которая имеет углубление для суппозитория, обе части изготовлены из нержавеющей стали.

**Методика**

Во внутреннюю трубку (А) отмеривают 5 мл воды с температурой 36,5±0,5°С, помещают суппозиторий заостренным концом вниз и вводят вставку (С1 или С2). Отсчет времени начинают с этого момента. Полное размягчение или растворение суппозитория считается законченным, когда нижний край стеклянного стержня с ободком (С1) или стального стержня (С2) достигнет суженной части внутренней стеклянной трубки.



**Рисунок 4 - Прибор В, для измерения времени деформации липофильных суппозиториев.**

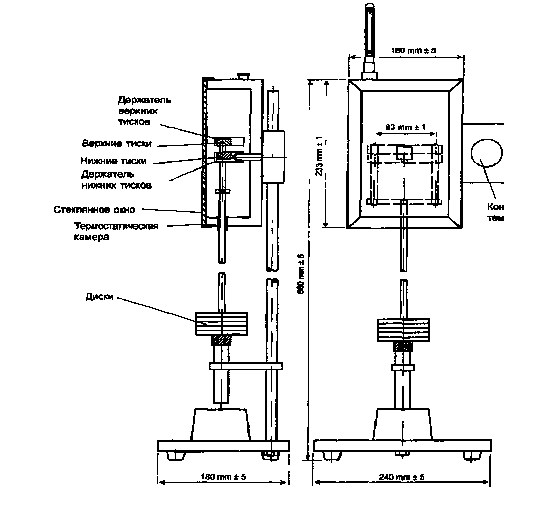
**(Размеры указаны в миллиметрах).**

**Устойчивость суппозиториев и пессариев к разрушению.**

Данное испытание предназначено для определения устойчивости суппозиториев и пессариев к разрушению при заданных условиях путем измерения массы, необходимой для их разрушения раздавливанием.

Данное испытание проводят для суппозиториев и пессариев, изготовленных на липофильной основе, и не проводится для суппозиториев и пессариев, изготовленных на гидрофильной основе (например, желатин-глицериновая смесь).

#### Прибор

**Рисунок 5 - Прибор для определения устойчивости к разрушению суппозиториев. (Размеры указаны в миллиметрах)**

#### દĂ8

#### Рисунок 5.1 - Нижние и верхние тиски. (Размеры указаны в миллиметрах)

Прибор (рисунок 5 и 5.1) состоит из: - термостатической камеры, закрывающейся стеклянным окном с лицевой стороны, с держателем суппозитория или пессария;

-двух тисков, расположенных друг напротив друга, верхние тиски вертикально опускаются на нижние. Сдавливающие поверхности тисков плоские, они устанавливаются перпендикулярно движению, их поверхность по размеру должна быть больше зоны соприкосновения с поверхностью суппозитория или пессария. Пластмассовый держатель образца закрепляется по центру тисков (половина держателя в каждом тиске). Верхние тиски (верхний блок сжатия) соединяют с подвесным устройством, на стержень которого нанизываются диски массой 200 г каждый. Начальная масса прижимного блока составляет 600 г. Разрушение образца проводят путем последовательного нанизывания на стержень гирь массой 200 г до общей массы 600 г на подвесном устройстве.

#### Методика

Устанавливают прибор в вертикальное положение. Термостатическую камеру нагревают до температуры 25°С. Испытуемое ЛС выдерживают при нужной для проведения испытания температуре в течение не менее 24 ч. Суппозиторий или пессарий помещают вертикально, заостренным концом вверх, между тисками держателей.

Надежно закрепляют верхний прижимной блок, соединенный с подвесным устройством, и закрывают камеру стеклянным окном. Для каждого определения закрепляют суппозиторий или пессарий одинаково с учетом направления силы сжатия.

Спустя одну минуту нанизывают первый диск массой 200 г. Спустя еще минуту добавляют следующий диск. Процедуру повторяют до полного разрушения суппозитория или пессария.

Необходимую для разрушения суппозитория или пессария массу рассчитывают путем суммирования массы, воздействующей на суппозиторий или пессарий в момент его разрушения (с учетом первоначальной массы подвески прибора) и оценивают следующим образом:

- если суппозиторий или пессарий разрушается в течение 20 с с момента нанизывания последнего диска, массу диска не учитывают;

- если суппозиторий или пессарий разрушается в течение 20—40 с с момента нанизывания последнего диска, учитывают только половину массы диска, то есть 100 г;

- если суппозиторий или пессарий остается неразрушенным в течение более 40 с момента нанизывания последнего диска, учитывают массу всех дисков.

Испытание проводят на 10 суппозиториях или 10 пессариях, убедившись в отсутствии остатков суппозиториев или пессариев в приборе перед каждым последующим испытанием.

**6.2. Суппозитории с цинка оксидом**

Состав:

Цинка оксида (ГФ РБ II, том 2, с. 1128) 0,2 г

Масла какао (ГФ РБ II, том 2, с. 477) 1,8 г

Характеристика готового продукта: суппозитории имеют форму цилиндра или капсул.

Упаковка: по 10 штук в пергаментные косыночки.

Хранение: в сухом прохладном месте.

**Характеристика исходного сырья.**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Фармакопейная статья | Техническое и торговое название | Содержание, % | Сортность |
| ГФ РБ II, том 2, с. 1128 | Цинка оксид | Содержит не менее 99,0% и не более 100,5% ZnO в пересчете на прокаленное вещество. | по ГФ РБ |
| ГФ РБ II, том 2, с. 477 | Какао масло | Кислотное число не более 2,8. Показатель преломления от 1,454 до 1,459. Йодное число от 33 до 42. Число омыления от 188 до 198. | по ГФ РБ |

**Описание технологического процесса.**

**1. Приготовление основы.**

Масло какао расплавляют в реакторе с паровой рубашкой. Температура основы не должна быть выше 400С, т.к. при более высокой температуре возможен переход масла какао в устойчивую модификацию с повышенной температурой плавления.

**2. Введение в основу действующего вещества.**

Действующие вещества, нерастворимые в воде или спирте вводят в жировую основу в виде суспензии. При необходимости порошок предварительно измельчают в реакторе с равным или полуторным количеством основы, нагретой до 400С основы и затем размалывают на трехвальцовой мазетерке. После получения требуемой степени измельчения концентрат смешивают с остальной основой.

**3. Формование суппозиториев.**

Гнездо формы слегка охлаждают, смазывают мыльным спиртом, цилиндр пресс-пушки заполняют суппозиторной массой, которая при помощи поршня через узкое отверстие подается в форму. О заполнении матрицы свидетельствует появление излишка массы через отверстие заслонки. Заслонка отводится в сторону и суппозиторий при легком нажатии поршня выталкивается из матрицы.

1. **Упаковка суппозиториев.**

Готовые суппозитории упаковываются в пергаментные косыночки.

**6.3. Карандаши квасцовые – спички.**

Состав:

Квасцов алюмокалиевых (ГФ РБ II, том 1, с. 597) 0,6 г

Глицерина (ГФ РБ II, том 2, с. 355) 0,025 г

Характеристика готового продукта: квасцовый карандаш в виде спички, головка которой представляет собой белую, непрозрачную твердую массу без запаха. Масса головки на спичке должна быть не более 0,03 г.

Упаковка: выпускают по 50 штук в картонных контейнерах.

Хранение: в сухом прохладном месте в контейнерах.

Применение: при трахоме для прижигания и как кровоостанавливающее при мелких порезах.

**Характеристика исходного сырья.**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Фармакопейная статья | Техническое и торговое название | Содержание, % | Сортность |
| ГФ РБ II, том 2, с. 355 | Глицерин | не менее 98,0% и не более 101,0% C3H8O3 | по ГФ РБ |
| ГФ РБ II, том 1, с. 597 | Алюминия-калия сульфат AlK(SO4)2·12H2O | М.м. 474,4. Содержит 99,0-100,5% AlK(SO4)2·12H2O. | по ГФ РБ |

**Описание технологического процесса.**

Алюмокалиевые квасцы растирают в ступке, высыпают в фарфоровую чашку и нагревают на водяной бане при температуре 95-1000С. Квасцы расплавляют в собственной кристаллизационной воде, после чего при помешивании добавляют глицерин. Затем спички без серных головок погружают в приготовленную массу и вынимают. После застывания массы на спичке их снова погружают в расплав и охлаждают. Так повторяют 3-4 раза. Масса квасцовой головки на спичке не должна превышать 0,03 г.

**7. 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.

**Дополнительная:**

1. Об обращении лекарственных средств: Закон Республики Беларусь от 13 мая 2020 г. № 13-З.
2. Молчанов, Г.И. Фармацевтические технологии: современные электрофизические биотехнологии в фармации /Г.И. Молчанов, А.А. Молчанов, Ю.А. Морозов. – М.: Альфа-М: ИНФРА-М, 2009. – 336с.
3. ТКП 626 - 2018 (33150) Порядок разработки и постановки продукции на производство. – Минск. Министерство промышленности Республики Беларусь. – 34с.
4. ТКП 022 – 2012 (02041) Производство лекарственных средств. Порядок разработки и постановки лекарственных средств на производство. – Минск. Департамент фармацевтической промышленности Министерства здравоохранения Республики Беларусь. – 58с.
5. ТКП 432 – 2012 (02041) Производство лекарственных средств. Валидация методик испытаний. – Минск. Департамент фармацевтической промышленности Министерства здравоохранения Республики Беларусь. – 22с.
6. ТКП 125-2008 (02040) Надлежащая лабораторная практика. – Минск. Министерство здравоохранения Республики Беларусь. – 39с.
7. ТКП 184-2009 (02040) Надлежащая клиническая практика. – Минск. Министерство здравоохранения Республики Беларусь. – 77с.
8. ТКП 564 – 2015 (33050) Надлежащая практика фармаконадзора. – Минск. Министерство здравоохранения Республики Беларусь. – 111с.
9. ТКП 444 – 2017 (33050) Производство лекарственных средств. Классификация и контроль измерений. - Минск. Министерство здравоохранения Республики Беларусь. – 64с.
10. ТКП 104 – 2017 (33050). Производство лекарственных средств. Порядок разработки норм расхода сырья и материалов. – Минск. Министерство здравоохранения Республики Беларусь. – 24с.
11. ТКП 244 - 2010 (02260). Спирт этиловый. Порядок нормирования расхода, приемки, хранения, отпуска, транспортирования и организации учета. – Минск.
12. ТКП 428 – 2017 (33050) Производство лекарственных средств. Контроль качества. – Минск. Министерство здравоохранения Республики Беларусь. – 48с.
13. ТКП 644 - 2019 (33050). Производство лекарственных средств. Анализ спецификаций теста «Растворение» для твердых дозированных лекарственных форм, для применения внутрь с обычным высвобождением системного действия. - Минск. Министерство здравоохранения Республики Беларусь. – 10с.
14. 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 промышленной технологии

лекарственных средств с курсом ФПК и ПК,

профессор О.М. Хишова

ТЕМА: **Промышленное производство капсул.**

**1. Цели занятия.**

1. Научить студентов готовить капсулы методом погружения, заполнять их и запаивать.
2. Научить студентов проводить анализ готового продукта.
3. Изучить оборудование, применяемое в промышленном производстве капсул.
4. Изучить способы промышленного производства микрокапсул.

**2. Материальное оснащение.**

1. Демонстрационный материал - таблицы.
2. Весы электронные.
3. Пипетки, цилиндр, колбы конические вместимостью 50 мл, стеклянные палочки, фарфоровые тигли, широкогорлые банки.
4. Водяная баня, термометр, металлические формы, бытовой холодильник, лезвия безопасной бритвы, шприц с иглой.
5. Картонные коробки, этикетки. Крахмальный клейстер.
6. Фармацевтические субстанции - касторовое масло, ацетилсалициловая кислота.
7. Вспомогательные вещества - желатин, глицерин, вода очищенная, подсолнечное масло, изопропиловый спирт.

**3. Основные вопросы темы для самоподготовки.**

1. Капсулы, их классификация, виды. Характеристика вспомогательных веществ, используемых в промышленном производстве капсул.

2. Способы промышленного производства капсул: погружение (макание), капельный, прессование, ротационно-матричный.

3. Автоматические линии, прессы для промышленного производства капсул.

4. Наполнение капсул действующими веществами. Дозаторы: шнековые, поршневые, роторные.

5. Ассортимент лекарственных средств в капсулах промышленного производства. Стандартизация капсул: описание, подлинность, распадаемость, однородность массы содержимого капсул, однородность содержания действующих веществ, однородность дозированных единиц, количественное определение, микробиологическая чистота.

6. Ректальные и вагинальные капсулы.

7. Перспективы развития промышленного производства капсул. Контейнеры, применение капсул.

8. Микрокапсулирование лекарственных средств. Основные способы получения микрокапсул. Вспомогательные вещества в производстве микрокапсул.

9. Лекарственные формы из микрокапсул (капсулы, таблетки, суспензии и др.).

10. Перспективы развития промышленного производства микрокапсулированных лекарственных средств.

**4. Информационный материал.**

Капсулы представляют собой твердые лекарственные средства с твердой или мягкой оболочкой разной формы и вместимости. Как правило, капсула содержит одну дозу действующего вещества.

Оболочки капсул изготавливают из желатина, консистенция оболочки может быть изменена путем добавления глицерина или сорбитола. В состав оболочки могут входить и другие вспомогательные вещества:

* поверхностно-активные вещества;
* непрозрачные наполнители;
* антимикробные консерванты;
* подсластители;
* красители, разрешенные к медицинскому применению;
* ароматизаторы.

В Европе оболочки капсул изготавливают из этилцеллюлозы – это является наиболее предпочтительным, можно изготавливать из фталилцеллюлозы (при этом получаются кишечнорастворимые капсулы), метилцеллюлозы.

Поверхность капсул может быть маркирована.

Содержимое капсул может быть твердым, жидким или пастообразным.

Содержимое капсул не должно разрушать оболочку. Однако оболочка, напротив, под воздействием пищеварительных соков должна высвобождать содержимое капсул.

Капсулы должны иметь гладкую поверхность без повреждений и видимых воздушных и механических включений.

Различают несколько видов капсул:

* капсулы твердые;
* капсулы мягкие;
* капсулы кишечно-растворимые;
* капсулы с модифицированным высвобождением;
* облатки.

# *Капсулы твердые*

Капсулы твердые имеют оболочку, состоящую из двух предварительно изготовленных частей цилиндрической формы, один конец которых закруглен и закрыт, а другой конец открыт.

Обе части должны свободно входить одна в другую, не образуя зазоров, и могут иметь специальные канавки и выступы для обеспечения «замка».

В зависимости от вместимости капсулы изготавливают восьми номеров – от 000 (наибольшего размера) до 5 (наименьшего размера) (таблица 1).

## Таблица 1 - Вместимость твердых капсул

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| номер | 000 | 00 | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| средняя вместимость капсулы, мл | 1,37 | 0,95 | 0,68 | 0,5 | 0,37 | 0,3 | 0,21 | 0,13 |

***Капсулы мягкие*** могут быть различных размеров, вместимостью до 1,5 мл. Оболочка может быть жесткой или эластичной в зависимости от содержания пластификаторов.

Капсулы мягкие обычно формируют, заполняют и запечатывают в одной операции. Материал оболочки может содержать действующее вещество.

Жидкости могут быть заключены в капсулу непосредственно, твердые вещества обычно растворяют или диспергируют в подходящем растворителе для получения раствора или суспензии пастообразной консистенции.

***Капсулы с модифицированным высвобождением*** – твердые или мягкие капсулы, которые имеют в составе содержимого или оболочки, или в том и другом одновременно специальные вспомогательные вещества или изготовлены специальным методом, предназначенные для изменения скорости, места или времени высвобождения действующего вещества.

Различают капсулы с модифицированным высвобождением длительного и замедленного действия.

***Капсулы кишечно-растворимые*** – капсулы с высвобождением замедленного действия, которые должны быть устойчивыми к действию желудочного сока и высвобождать действующее вещество или вещества в кишечном соке.

Их изготавливают путем заполнения капсул гранулами или частицами, покрытыми кислотоустойчивой оболочкой или путем покрытия твердых или мягких капсул кислотоустойчивой оболочкой.

***Облатки*** представляют собой твердые лекарственные средства с твердой оболочкой и содержат одну дозу действующего вещества или веществ. Оболочку облатки изготавливают из пресного хлеба, обычно из муки риса. Оболочка состоит из двух предварительно изготовленных плоских цилиндрических частей. Перед применением облатку погружают в воду на несколько минут, затем проглатывают, запивая водой.

**5. Алгоритм работы студентов.**

* + - 1. Приготовить 10 мягких капсул методом погружения.
      2. Заполнить капсулы касторовым маслом и запаять.
      3. Начертить технологическую схему промышленного производства капсул.
      4. Провести анализ готового продукта.
      5. Перечислите основные цели микрокапсулирования:

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

6. Заполните таблицу – Характеристика методов микрокапсулирования

|  |  |
| --- | --- |
| Методы микрокапсулирования | Характеристика метода |
|  |  |
|  |  |
|  |  |
|  |  |

**6. Общие методические указания.**

*Масло касторовое в капсулах*

*Capsulae gelatinosae elasticae cum oleo ricini*.

Характеристика готового продукта: капсулы яйцевидной формы, упругие без натеков и механических загрязнений, с гладкой округлой запайкой. Заполнены вязкой бесцветной слегка желтоватой жидкостью со своеобразным запахом.

Упаковка: по 15 штук в стеклянные контейнеры.

Хранение: в хорошо укупоренных контейнерах, в сухом, прохладном, защищенном от света месте. Срок годности 2 года.

Применение: слабительное средство.

Состав:

Глицерина 5,0 г

Желатина 2,5 г

Воды очищенной 6 мл

Масла касторового 1,0 г

**Характеристика исходного сырья.**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Фармакопейная статья | Техническое и торговое название | Содержание, % | Сортность |
| ГФ РБ II, том 2, с. 419 | Желатин |  | по ГФ РБ |
| ГФ РБ II, том 2, с. 355 | Глицерин | не менее 98,0% и не более 101,0% C3H8O3 | по ГФ РБ |
| ГФ РБ II, том 2, с. 309 | Вода очищенная | рН 5,0-7,0 | по ГФ РБ |
| ГФ РБ II, том 2, с. 520 | Масло касторовое | Плотность 0,948-0,968, кислотное число не более 1,5 | по ГФ РБ |

Описание технологического процесса.

*Варка желатиновой массы*. В колбу вместимостью 50 мл отмеривают 6 мл горячей воды очищенной, 5,0 г глицерина и 2,5 г желатина. Массу нагревают при температуре 82-84°С до полного растворения желатина. Прозрачный раствор выливают в фарфоровый тигель и используют для приготовления капсул. Температура массы при формировании капсул должна быть в пределах 38-42°С. При более низкой температуре масса густеет и стенки капсул получаются слишком толстыми, а при высокой температуре - очень тонкими.

*Формование капсул*. Металлические формы (оливы) протирают марлевыми тампонами, пропитанными подсолнечным маслом и охлаждают при температуре 3-5°С в течении 10 мин. Охлажденные формы плавно погружают в желатиновую массу на 1-2 с. Для равномерного распределения массы формы плавно поднимают, одновременно вращая в горизонтальном положении вокруг своей оси. Когда пленка загустеет, рамку с формами ставят в холодильник для желатирования при температуре 5°С на 6-7 мин. Охлажденную рамку вынимают из холодильника, снимают желатиновые оболочки и устанавливают их на подставки. Правильно приготовленные капсулы должны быть прозрачными и свободными от пузырьков воздуха и механических примесей.

*Наполнение капсул*. Наполнение капсул касторовым маслом производят при помощи шприца с иглой, которую вводят в отверстие капсул, не смачивая края маслом.

*Запаивание капсул*. Запаивают капсулы при помощи капли расплавленной желатиновой массы, которая наносится на отверстие капсулы с помощью металлической петли. Запайка должна быть округлой и гладкой. Запаянные капсулы сушат при температуре 23-26°С и промывают изопропиловым спиртом. Промывка спиртом увеличивает прочность стенок капсулы вследствие дегидратации желатина.

Анализ готового продукта.

*Подлинность*. Содержимое из двух нарезанных капсул смешивают с половинным объемом петролейного эфира. Раствор должен быть прозрачным. При дальнейшем прибавлении петролейного эфира раствор мутнеет.

Плотность 0,948-0,968.

Показатель преломления 1,475-1,480.

Кислотное число не более 2,0.

Число омыления 176-180.

Йодное число 82-88.

*Определение содержимого капсулы*. 2 капсулы взвешивают на часовом стекле с точностью до 0,01 г. Капсулы надрезают, освобождают от содержимого, оболочки тщательно промывают эфиром и после удаления эфира помещают на то же часовое стекло и взвешивают. Содержание лекарственного средства в одной капсуле должно быть 0,95-1,05 г.

*Распадаемость*. Не более 20 минут, если в частных статьях нет других указаний.

***Получение микрокапсул ацетилсалициловой кислоты методом диспергирования в системе жидкость-жидкость.***

*Описание технологического процесса производства микрокапсул ацетилсалициловой кислоты.*

Получение микрокапсул методом диспергирования в системе жидкость-жидкость проводят на лабораторной установке, изображенной на рисунке 1.

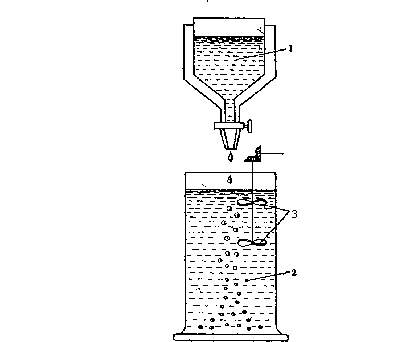


Рисунок 1 - Установка для получения микрокапсул методом

диспергирования.

1 – обогреваемая воронка с диспергируемым раствором;

2 – сосуд с охлажденным маслом;

3 - мешалка

В цилиндр на 500 мл наливают до метки подсолнечное масло и охлаждают в холодильнике до 50С. 5,0 г желатина растворяют в 25 мл воды очищенной и смешивают при температуре 400С с раствором 2,5 г ацетилсалициловой кислоты в 2,5 мл спирта 96%. Затем температуру смеси повышают до 600С. Указанный раствор переносят при той же температуре в воронку прибора (или готовят раствор непосредственно в воронке).

С помощью крана воронки раствор ацетилсалициловой кислоты в вводно-спиртовом растворе желатина каплями подают в емкость с охлажденным маслом. В момент подачи капель мешалка прибора вращается со скоростью 120 об/мин.

Для стабилизации ацетилсалициловой кислоты в микрокапсулах к раствору лекарственного средства в вводно-спиртовом желатине предварительно добавляют 1 мл 70% водного раствора сорбита. Полученные микрокапсулы отделяют от масла, промывают изопропиловым спиртом и сушат.

**7. 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.

**Дополнительная:**

1. Об обращении лекарственных средств: Закон Республики Беларусь от 13 мая 2020 г. № 13-З.
2. Молчанов, Г.И. Фармацевтические технологии: современные электрофизические биотехнологии в фармации /Г.И. Молчанов, А.А. Молчанов, Ю.А. Морозов. – М.: Альфа-М: ИНФРА-М, 2009. – 336с.
3. ТКП 626 - 2018 (33150) Порядок разработки и постановки продукции на производство. – Минск. Министерство промышленности Республики Беларусь. – 34с.
4. ТКП 022 – 2012 (02041) Производство лекарственных средств. Порядок разработки и постановки лекарственных средств на производство. – Минск. Департамент фармацевтической промышленности Министерства здравоохранения Республики Беларусь. – 58с.
5. ТКП 432 – 2012 (02041) Производство лекарственных средств. Валидация методик испытаний. – Минск. Департамент фармацевтической промышленности Министерства здравоохранения Республики Беларусь. – 22с.
6. ТКП 125-2008 (02040) Надлежащая лабораторная практика. – Минск. Министерство здравоохранения Республики Беларусь. – 39с.
7. ТКП 184-2009 (02040) Надлежащая клиническая практика. – Минск. Министерство здравоохранения Республики Беларусь. – 77с.
8. ТКП 564 – 2015 (33050) Надлежащая практика фармаконадзора. – Минск. Министерство здравоохранения Республики Беларусь. – 111с.
9. ТКП 444 – 2017 (33050) Производство лекарственных средств. Классификация и контроль измерений. - Минск. Министерство здравоохранения Республики Беларусь. – 64с.
10. ТКП 104 – 2017 (33050). Производство лекарственных средств. Порядок разработки норм расхода сырья и материалов. – Минск. Министерство здравоохранения Республики Беларусь. – 24с.
11. ТКП 244 - 2010 (02260). Спирт этиловый. Порядок нормирования расхода, приемки, хранения, отпуска, транспортирования и организации учета. – Минск.
12. ТКП 428 – 2017 (33050) Производство лекарственных средств. Контроль качества. – Минск. Министерство здравоохранения Республики Беларусь. – 48с.
13. ТКП 644 - 2019 (33050). Производство лекарственных средств. Анализ спецификаций теста «Растворение» для твердых дозированных лекарственных форм, для применения внутрь с обычным высвобождением системного действия. - Минск. Министерство здравоохранения Республики Беларусь. – 10с.
14. ТКП 632 - 2018 (33050). Трансдермальные пластыри. Требования к сведениям, представленным в регистрационном досье. – Минск.
15. 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 промышленной технологии

лекарственных средств с курсом ФПК и ПК,

профессор О.М. Хишова

ТЕМА: **Промышленное производство ароматных вод, эфирных масел.**

**1. Цели занятия.**

1. Научить студентов готовить ароматные воды методом растворения и перегонки с водяным паром.

2. Изучить оборудование, применяемое в производстве ароматных вод и эфирных масел.

3. Научить студентов определять качество ароматных вод и эфирных масел и условия их хранения.

**2. Материальное оснащение.**

1. Демонстрационный материал – таблицы.

2. Перегонный аппарат, весы электронные.

3. Ступки, пестики, фарфоровые чашки, стеклянные воронки, стеклянные палочки, цилиндры.

4. Марлевые салфетки, ватные шарики, бумажные фильтры.

5. Лекарственное растительное сырье – кориандра плоды, масло мяты перечной.

6. Вспомогательные вещества – этиловый спирт 90%, тальк, вода очищенная.

7. Контейнеры темного стекла на 200 мл, этикетки, крахмальный клейстер.

**3. Основные вопросы темы для самоподготовки.**

* 1. Ароматные воды, характеристика, классификация.
  2. Теоретические основы перегонки эфирных масел с водяным паром.
  3. Частная технология ароматных вод, получаемых методом перегонки и методом растворения.
  4. Технологическая схема производства ароматных вод-растворов и перегнанных ароматных вод.
  5. Горько-миндальная вода и ее концентрат. Спиртовая вода кориандра. Мятная и укропная вода.
  6. Оценка качества ароматных вод.
  7. Эфирные масла, характеристика.
  8. Производство эфирных масел.
  9. Испытания для эфирных масел.

**4. Информационный материал.**

Ароматные воды – *Aquae aromaticae.*

Это ЛС, содержащие в водном или спиртовом растворе эфирные масла. Ароматные воды представляют собой прозрачные или слабо опалесцирующие жидкости, обладающие запахом входящих в них веществ. Ароматные воды получают методом перегонки летучих соединений растительного сырья с водяным паром и растворением эфирных масел в воде или спирте, а также разведением концентратов.

По применению выделяют лекарственные и корригирующие ароматные воды.

*Эфирные масла –* пахучий продукт, обычно сложного состава, получаемый из определенного растительного сырья путем перегонки с водяным паром, сухой перегонки или подходящего механического процесса без нагревания. Эфирные масла обычно отделяются от водной фазы с помощью физического процесса, который не влияет в значительной степени на их состав.

Эфирные масла могут впоследствии быть подвергнуты дальнейшей обработке. Коммерчески доступные эфирные масла могут быть детерпенированными, десесквитерпенированными, ректифицированными или «х» - свободными.

*Детерпенированное эфирное масло* – это эфирное масло, из которого частично или полностью были удалены монотерпеновые углеводороды.

*Десесквитерпенированное эфирное масло* – это эфирное масло, из которого частично или полностью были удалены сесквитерпеновые углеводороды.

*Ректифицированное эфирное масло* – это эфирное масло, подвергшееся фракционной перегонке с целью удалить определенные составляющие или с целью модифицировать состав.

*«х» - свободное эфирное масло* – это эфирное масло, из которого частично или полностью были удалены одна или несколько составляющих.

*Производство эфирных масел*. В зависимости от фармакопейной статьи, лекарственное растительное сырье может быть свежим, подвявшим, сухим, цельным, ломаным или молотым.

*Перегонка с водяным паром*. Эфирное масло получают путем пропускания пара через растительное сырье в подходящем приборе. Пар может быть подведен от внешнего источника или может быть генерирован кипячением воды, расположенной ниже растительного сырья, или кипячением воды с погруженным в нее растительным сырьем. Пар и эфирное масло конденсируют. Воду и эфирное масло отделяют с помощью декантации.

*Сухая перегонка.* Эфирное масло получают путем нагревания до высокой температуры стеблей или коры в подходящем приборе без использования воды или пара.

*Механический процесс.* Эфирное масло, обычно называемое холоднопрессованным, получают с помощью механического процесса без использования подогревания. Этот метод обычно используют при получении эфирного масла из фруктов *Citrus*. Он включает в себя выделение масла из перикарпия и частичное разделение физическим способом.

В некоторых случаях к эфирному маслу может быть добавлен антиоксидант.

При оценке качества эфирных масел (показатель качества – описание) характеризуют внешний вид и запах эфирного масла.

Эфирные масла идентифицируют с использованием их газохроматографического профиля или с применением других методов, которые могут потребоваться (например, тонкослойная хроматография).

*Общие испытания*: относительная плотность; коэффициент преломления; жирные масла и минеральные масла в эфирных маслах.

*Дополнительные испытания:* температура затвердевания; кислотное число; перекисное число; посторонние эфиры; остаток после выпаривания; вода; растворимость в спирте.

**5. Алгоритм работы студентов.**

1. Приготовить 100 мл воды кориандра спиртовой.

2. Приготовить 100 мл воды мятной.

3. Стандартизировать полученные лекарственные средства.

4. Начертить технологические схемы производства ароматных вод методом перегонки с водяным паром и путем растворения эфирных масел.

**6. Общие методические указания.**

*Вода плодов кориандра спиртовая*

*Aqua Coriandri spirituosa*

Состав:

Кориандра плодов истолченных (ГФ РБ II, том 2, с. 1240) 1,0 ч

Спирта этилового 90% (ГФ РБ II, том 2, с. 1167) 1,0 ч

Воды очищенной (ГФ РБ II, том 2, с. 309) достаточное количество

до получения 10 ч ароматной воды

Характеристика готового продукта: прозрачная бесцветная или слегка опалесцирующая жидкость с запахом кориандра и спирта, пряного вкуса. Плотность 0,950-0,980.

Упаковка: в стеклянных контейнерах по 15-20 кг.

Хранение: в хорошо укупоренных контейнерах, в прохладном месте.

Применение: как средство, исправляющее вкус и запах лекарственных средств.

**Характеристика исходного сырья.**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Фармакопейная статья | Техническое и торговое название | Содержание, % | Сортность |
| ГФ РБ II, том 2, с. 1240 | Кориандра плоды | Содержат не менее 5мл/кг эфирного масла в пересчете на сухое сырье | по ГФ РБ |
| ГФ РБ II, том 2, с. 1167 | Спирт этиловый 90% | Спирт этиловый 90%: плотность 0,8292 – 0,8259. Представляет собой спирто-водный раствор. | 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.**

10,0 г истолченных кориандра плодов помещают в стеклянную банку с притертой пробкой, заливают 10 мл спирта этилового 90% и 100 мл воды очищенной. Смесь настаивают при комнатной температуре 12 часов.

По истечении указанного срока массу переносят в перегонный аппарат и водяным паром перегоняют до получения 100 мл отгона, являющегося готовым продуктом. Полученную жидкость фильтруют через бумажный фильтр в стеклянный контейнер для отпуска. Укупоривают стеклянный контейнер.

Анализ готового продукта. Плотность должна быть равна 0,950-0,980. Остаток после высушивания не должен давать реакции на соли тяжелых металлов.

*Вода мяты перечной*

*Aqua Menthae piperitae*

Состав:

Мяты перечной масло (ГФ РБ II, том 2, с.) 1,0 ч

Талька (ГФ РБ II, том 2, с. 934) 1,0 ч

Воды очищенной (ГФ РБ II, том 2, с. 309) 100 ч

Характеристика готового продукта: прозрачная, бесцветная или слегка мутноватая жидкость нейтральной реакции, с мятным запахом и вкусом. Остаток после прокаливания должен быть не более 0,005%.

Упаковка: выпускают в хорошо укупоренных стеклянных контейнерах по 100 мл с навинчивающейся пластмассовой крышкой.

Хранение: в прохладном месте, срок годности 6 мес.

Применение: в качестве антисептического средства.

**Характеристика исходного сырья.**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Фармакопейная статья | Техническое и торговое название | Содержание, % | Сортность |
| ГФ РБ II, том 2, с. 702 | Мяты перечной масло | Относительная плотность от 0,900-до 0,916; кислотное число не более 1,4. Жидкость от светло-желтого до светло-зеленовато-желтого цвета. Имеет характерный запах и вкус, оставляющий ощущение холода. | по ГФ РБ |
| ГФ РБ II, том 2, с. 934 | Тальк | Жирный на ощупь рассыпчатый порошок, белого цвета. Качество талька определяется его белизной. | 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.

В ступку отвешивают 0,1 ч талька и 0,1 ч мяты перечной масла (масло отмеривают каплями), хорошо растирают. Далее водой очищенной (температура до 50-600С) смывают эту массу в склянку и взбалтывают 15 мин. Остывшую жидкость фильтруют через бумажный фильтр, предварительно смоченный водой очищенной в контейнер для отпуска. На контейнер наклеивают этикетку и укупоривают.

Анализ готового продукта.

Подлинность: ЛС обрабатывают эфиром, эфир выпаривают, к остатку добавляют раствор ванилина в серной кислоте и воде, после чего появляется красно-фиолетовое окрашивание. Тяжелые металлы: препарат не должен давать реакции на тяжелые металлы. Остаток после выпаривания должен быть не более 0,005%.

**7. 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.

**Дополнительная:**

1. Об обращении лекарственных средств: Закон Республики Беларусь от 13 мая 2020 г. № 13-З.
2. Молчанов, Г.И. Фармацевтические технологии: современные электрофизические биотехнологии в фармации /Г.И. Молчанов, А.А. Молчанов, Ю.А. Морозов. – М.: Альфа-М: ИНФРА-М, 2009. – 336с.
3. ТКП 626 - 2018 (33150) Порядок разработки и постановки продукции на производство. – Минск. Министерство промышленности Республики Беларусь. – 34с.
4. ТКП 022 – 2012 (02041) Производство лекарственных средств. Порядок разработки и постановки лекарственных средств на производство. – Минск. Департамент фармацевтической промышленности Министерства здравоохранения Республики Беларусь. – 58с.
5. ТКП 432 – 2012 (02041) Производство лекарственных средств. Валидация методик испытаний. – Минск. Департамент фармацевтической промышленности Министерства здравоохранения Республики Беларусь. – 22с.
6. ТКП 125-2008 (02040) Надлежащая лабораторная практика. – Минск. Министерство здравоохранения Республики Беларусь. – 39с.
7. ТКП 184-2009 (02040) Надлежащая клиническая практика. – Минск. Министерство здравоохранения Республики Беларусь. – 77с.
8. ТКП 564 – 2015 (33050) Надлежащая практика фармаконадзора. – Минск. Министерство здравоохранения Республики Беларусь. – 111с.
9. ТКП 444 – 2017 (33050) Производство лекарственных средств. Классификация и контроль измерений. - Минск. Министерство здравоохранения Республики Беларусь. – 64с.
10. ТКП 104 – 2017 (33050). Производство лекарственных средств. Порядок разработки норм расхода сырья и материалов. – Минск. Министерство здравоохранения Республики Беларусь. – 24с.
11. ТКП 244 - 2010 (02260). Спирт этиловый. Порядок нормирования расхода, приемки, хранения, отпуска, транспортирования и организации учета. – Минск.
12. ТКП 428 – 2017 (33050) Производство лекарственных средств. Контроль качества. – Минск. Министерство здравоохранения Республики Беларусь. – 48с.
13. 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 промышленной технологии

лекарственных средств с курсом ФПК и ПК,

профессор О.М. Хишова

ТЕМА: **Промышленное производство сиропов.**

**1. Цели занятия.**

1. Научить студентов готовить вкусовые и лекарственные сиропы.

2. Научить студентов определять качество сиропов.

3. Изучить оборудование, применяемое в промышленном производстве сиропов.

**2. Материальное оснащение.**

1. Демонстрационный материал – альбомы с аппаратурными схемами.

2. Песчаная баня, электроплитка, весы электронные.

3. Ступки, пестики, фарфоровые чашки, стеклянные воронки, цилиндры, мерные стаканы, шпатели.

4. Марлевые салфетки, ватные шарики, бумажные фильтры.

5. Фармацевтические субстанции – сахар рафинад, корни алтея.

6. Вспомогательные вещества *– спирт 90% Р*, вода очищенная.

7. Контейнеры темного стекла на 150 и 200 мл, этикетки, крахмальный клейстер.

**3. Основные вопросы темы для самоподготовки.**

1. Сиропы, характеристика, классификация: вкусовые и лекарственные. Значение сиропов в лекарственной терапии. Использование новых вспомогательных веществ сорбита, фруктозы, синтетических подсластителей для производства сиропов с высокой биологической доступностью.

2. Промышленное производство сиропов. Простой сахарный сироп.

3. Технологические схемы производства сиропов на фармацевтических предприятиях.

4. Лекарственные сиропы: алтейный, солодковый, пертуссин, холосас, сироп парацетамола и др.

5. Оценка качества сиропов. Хранение сиропов.

6. Порошки и гранулы для приготовления сиропов, испытания для них: однородность дозированных единиц, однородность содержания, однородность массы.

**4. Информационный материал.**

Сиропы представляют собой концентрированные растворы сахарозы в воде (до 64 %) и перебродивших ягодных соках, а также смеси их с растворами ЛС, настойками и экстрактами. Это густые, прозрачные жидкости, имеющие в зависимости от состава характерный вкус и запах.

Сиропы являются незаменимыми составными компонентами ЛС для детей (они выполняют функцию исправления неприятного вкуса некоторых ЛС).

Для приготовления сиропов используют сахар высшей очистки - рафинад, содержащий не менее 99,9 % сахарозы и не более 0,4 % воды. Он не содержит ультрамарина, который является причиной порчи сиропов в результате появления сероводорода.

В некоторых случаях для их консервации добавляют этиловый спирт.

В безводном спирте сахар нерастворим, но при наличии воды в спирте его растворимость увеличивается.

Например, при комнатной температуре в 70 % спирте этиловом растворимость сахара составляет около 16 %, в 40 % - до 37 %.

Температура кипения водных растворов сахара увеличивается с увеличением его концентрации. Сироп, содержащий 50 % сахара, закипает при температуре 101,8 0С; 60 % - 103 0С, 65 % - 103,8 0С; 75 % - 1070С.

**5. Алгоритм работы студентов.**

1. Приготовить 50,0 г сахарного сиропа.

2. Приготовить 50,0 г алтейного сиропа из лекарственного растительного сырья – корень алтея.

3. Оценить качество сиропов по показателям: описание, плотность.

4. Начертить технологические схемы производства сахарного и алтейного сиропов.

**6. Общие методические указания.**

*Сироп сахарный*

*Sirupus sacchari simplex*

Состав:

Сахара рафинада (ГФ РБ, II, том 2, с. 886) 64,0 г

Воды очищенной (ГФ РБ, II, том 2, с. 309) 36,0 ч

Характеристика готового продукта: прозрачная, бесцветная или слегка желтого цвета густоватая жидкость, сладкого вкуса, без запаха. Плотность 1,301-1,313. Показатель преломления 1,451-1,454.

Упаковка: в хорошо укупоренных стеклянных контейнерах по 15-20 кг.

Хранение: в наполненных доверху и хорошо защищенных от света и влаги контейнерах, в прохладном месте.

Применение: как корригирующее средство. Служит основой для приготовления других сиропов.

**Характеристика исходного сырья.**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Фармакопейная статья | Техническое и торговое название | Характеристика | Сортность |
| ГФ РБ, II, том 2, с. 886 | Сахар | Белый кристаллический порошок или блестящие сухие бесцветные или белые кристаллы. Очень легко растворим в воде, мало растворим в 96% спирте и практически нерастворим в этаноле. | 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.

В тарированный химический стакан, колбу или выпарительную чашку помещают 64,0 части сахара рафинада, прибавляют 36,0 частей горячей воды очищенной. Содержимое колбы или стакана перемешивают и ставят на водяную баню, перемешивая до полного растворения сахара. Кипятят 5-10 мин и, кипящей водой очищенной, доводят до 100,0 частей готового продукта. В связи с небольшим количеством сахара пену не снимают, сиропу дают немного остыть и в горячем виде фильтруют через 2-3 слоя марли.

Анализ готового продукта. Плотность сиропа должна быть 1,301-1,313. Показатель преломления 1,451-1,454.

*Сироп алтейного корня*

*Sirupus Althaeae*

Состав:

Настоя алтейного корня (ГФ РБ, II, том 2, с. 1180) 36,0 ч

Сахара (ГФ РБ, II, том 2, с. 886) 64,0 ч

Характеристика готового продукта: густоватая прозрачная жидкость желтоватого цвета, со слабым своеобразным запахом, сладкого вкуса. Плотность 1,322-1,327.

Упаковка: в стеклянных контейнерах не более 200 мл.

Хранение: в прохладном месте.

Применение: в качестве отхаркивающего средства в микстурах.

Характеристика исходного сырья.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Фармакопейная статья | Техническое и торговое название | Характеристика | Сортность |
| ГФ РБ, II, том 2, с. 1180 | Алтея корня | Собранные осенью или весной, тщательно очищенные от земли и пробкового слоя и высушенные боковые и неодревесневшие стержневые корни многолетних травянистых растений. | по ГФ РБ |
| ГФ РБ, II, том 2, с. 886 | Сахар | Белый кристаллический порошок или блестящие сухие бесцветные или белые кристаллы. Очень легко растворим в воде, мало растворим в 96% спирте и практически нерастворим в этаноле. | 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.

В колбу на 100 мл помещают 4 части изрезанного алтейного корня, заливают 50 частями воды очищенной и 1 частью спирта этилового 90% и настаивают в течение 4 часов. Полученную вытяжку процеживают, не отжимая остаток. В тарированную фарфоровую чашку помещают 36 частей профильтрованной вытяжки и 64,0 части сахара. Содержимое чашки перемешивают и ставят на электрическую плитку, перемешивая до полного растворения сахара. Кипятят 5-10 мин и, кипящей водой очищенной, доводят до 100,0 частей готового продукта. В связи с небольшим количеством сахара пену не снимают, сиропу дают немного остыть и в горячем виде фильтруют через 2-3 слоя марли. Готовый продукт стандартизируют.

Анализ готового продукта. Плотность 1,322-1,327. Подлинность: при добавлении спирта этилового 95% (1:1) слизь коагулирует. Образуется плавающий хлопьевидный сгусток, выпадающий в осадок при стоянии.

**7. 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.

**Дополнительная:**

1. Об обращении лекарственных средств: Закон Республики Беларусь от 13 мая 2020 г. № 13-З.
2. Молчанов, Г.И. Фармацевтические технологии: современные электрофизические биотехнологии в фармации /Г.И. Молчанов, А.А. Молчанов, Ю.А. Морозов. – М.: Альфа-М: ИНФРА-М, 2009. – 336с.
3. ТКП 626 - 2018 (33150) Порядок разработки и постановки продукции на производство. – Минск. Министерство промышленности Республики Беларусь. – 34с.
4. ТКП 022 – 2012 (02041) Производство лекарственных средств. Порядок разработки и постановки лекарственных средств на производство. – Минск. Департамент фармацевтической промышленности Министерства здравоохранения Республики Беларусь. – 58с.
5. ТКП 432 – 2012 (02041) Производство лекарственных средств. Валидация методик испытаний. – Минск. Департамент фармацевтической промышленности Министерства здравоохранения Республики Беларусь. – 22с.
6. ТКП 125-2008 (02040) Надлежащая лабораторная практика. – Минск. Министерство здравоохранения Республики Беларусь. – 39с.
7. ТКП 184-2009 (02040) Надлежащая клиническая практика. – Минск. Министерство здравоохранения Республики Беларусь. – 77с.
8. ТКП 564 – 2015 (33050) Надлежащая практика фармаконадзора. – Минск. Министерство здравоохранения Республики Беларусь. – 111с.
9. ТКП 444 – 2017 (33050) Производство лекарственных средств. Классификация и контроль измерений. - Минск. Министерство здравоохранения Республики Беларусь. – 64с.
10. ТКП 104 – 2017 (33050). Производство лекарственных средств. Порядок разработки норм расхода сырья и материалов. – Минск. Министерство здравоохранения Республики Беларусь. – 24с.
11. ТКП 244 - 2010 (02260). Спирт этиловый. Порядок нормирования расхода, приемки, хранения, отпуска, транспортирования и организации учета. – Минск.
12. ТКП 428 – 2017 (33050) Производство лекарственных средств. Контроль качества. – Минск. Министерство здравоохранения Республики Беларусь. – 48с.
13. 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 промышленной технологии

лекарственных средств с курсом ФПК и ПК,

профессор О.М. Хишова

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

**1. Цели занятия.**

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. Материальное оснащение.**

1. Демонстрационный материал – альбомы с аппаратурными схемами.

2. Различные виды лекарственного растительного сырья.

**3. Основные вопросы темы для самоподготовки.**

1. Этапы развития производства фитопрепаратов.

2. Современные направления создания лекарственных средств на основе лекарственного растительного сырья.

3. Характеристика сырья. Значение степени измельчения. Пористость и порозность сырья, коэффициент поглощения и вымывания.

4. Теоретические основы процесса экстрагирования растительного сырья (молекулярная и конвективная диффузия). 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).

5. Факторы, влияющие на процесс экстрагирования: анатомическое (или гистологическое) строение растительного материала; степень и характер измельчения растительного материала; разность концентраций; температурный режим и длительность экстракции; природа экстрагента; вязкость экстрагента; поверхностно-активные вещества; гидродинамика слоя растительного сырья.

6. Характеристика экстрагентов. Требования, предъявляемые к экстрагентам: растворяющая способность, селективность, полярность, вязкость, поверхностное натяжение, реакция среды.

7. Классификация и современный ассортимент экстрагентов.

8. Использование сжиженных газов в производстве экстракционных лекарственных средств.

**4. Информационный материал.**

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.

**5. Алгоритм работы студентов.**

Занятие проводится в форме семинара, рассматриваются все вопросы, обозначенные в методической разработке. Особое внимание следует уделить вопросам теоретических основ экстрагирования лекарственного растительного сырья и современным направлениям создания лекарственных средств на основе лекарственного растительного сырья.

**7. 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.

**Дополнительная:**

1. Об обращении лекарственных средств: Закон Республики Беларусь от 13 мая 2020 г. № 13-З.
2. Молчанов, Г.И. Фармацевтические технологии: современные электрофизические биотехнологии в фармации /Г.И. Молчанов, А.А. Молчанов, Ю.А. Морозов. – М.: Альфа-М: ИНФРА-М, 2009. – 336с.
3. ТКП 626 - 2018 (33150) Порядок разработки и постановки продукции на производство. – Минск. Министерство промышленности Республики Беларусь. – 34с.
4. ТКП 022 – 2012 (02041) Производство лекарственных средств. Порядок разработки и постановки лекарственных средств на производство. – Минск. Департамент фармацевтической промышленности Министерства здравоохранения Республики Беларусь. – 58с.
5. ТКП 432 – 2012 (02041) Производство лекарственных средств. Валидация методик испытаний. – Минск. Департамент фармацевтической промышленности Министерства здравоохранения Республики Беларусь. – 22с.
6. ТКП 125-2008 (02040) Надлежащая лабораторная практика. – Минск. Министерство здравоохранения Республики Беларусь. – 39с.
7. ТКП 184-2009 (02040) Надлежащая клиническая практика. – Минск. Министерство здравоохранения Республики Беларусь. – 77с.
8. ТКП 564 – 2015 (33050) Надлежащая практика фармаконадзора. – Минск. Министерство здравоохранения Республики Беларусь. – 111с.
9. ТКП 444 – 2017 (33050) Производство лекарственных средств. Классификация и контроль измерений. - Минск. Министерство здравоохранения Республики Беларусь. – 64с.
10. ТКП 104 – 2017 (33050). Производство лекарственных средств. Порядок разработки норм расхода сырья и материалов. – Минск. Министерство здравоохранения Республики Беларусь. – 24с.
11. ТКП 244 - 2010 (02260). Спирт этиловый. Порядок нормирования расхода, приемки, хранения, отпуска, транспортирования и организации учета. – Минск.
12. ТКП 428 – 2017 (33050) Производство лекарственных средств. Контроль качества. – Минск. Министерство здравоохранения Республики Беларусь. – 48с.
13. 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.

**Промышленное производство настоек**

**1. Цели занятия.**

1. Научить студентов готовить настойки методом многократной мацерации и перколяции.

2. Научить студентов определять качество настоек по основным показателям.

3. Изучить оборудование, применяемое в производстве настоек.

4. Научить студентов составлять технологическую схему производства настоек.

**2. Материальное оснащение.**

1. Демонстрационный материал – альбомы с аппаратурными схемами.

2. Весы электронные.

3. Стеклянные воронки, цилиндры, шпатели.

4. Марлевые салфетки, ватные шарики, бумажные фильтры.

5. Лекарственное растительное сырье – измельченные плоды и листья боярышника.

6. Вспомогательные вещества – спирт этиловый 40 и 70%, вода очищенная.

7. Контейнеры темного стекла, этикетки, крахмальный клейстер.

**3. Основные вопросы темы для самоподготовки.**

1. Настойки, характеристика, классификация.

2. Способы получения настоек: мацерация и ее модификации, 4-х кратная мацерация, турбоэкстракция, перколяция. Получение настоек растворением экстрактов. Номенклатура настоек.

3. Очистка настоек от балластных веществ (отстойники, фильтры).

4. Испытания для настоек: относительная плотность, содержание этанола, метанол и 2-пропанол, сухой остаток, тяжелые металлы, количественное определение.

5. Определение концентрации спирта в настойках. Хранение настоек.

6. Частная технология настоек: валерианы, боярышника, пустырника и др. Особые случаи получения настоек: мяты перечной, строфанта. Производство сложных настоек.

7. Рекуперация и ректификация спирта. Рекуперация спирта из отработанного сырья вытеснением водой и перегонкой с водяным паром. Аппаратура.

8. Основы ректификации. Устройство и принцип работы ректификационных установок. Получение и использование спирта ректификата и абсолютного спирта.

**4. Информационный материал.**

***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.

**5. Алгоритм работы студентов.**

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-красного 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, гигростатических 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.

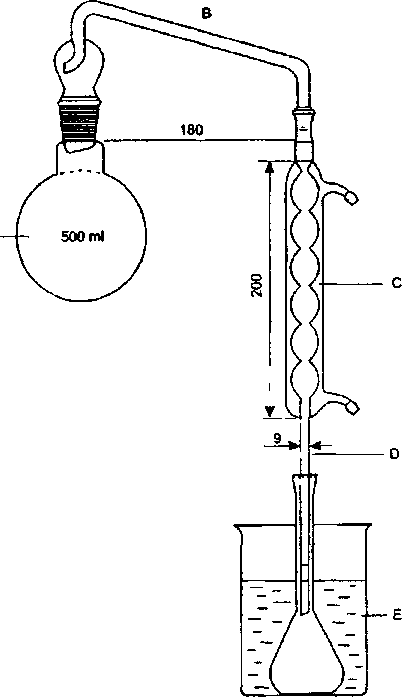


Рисунок 2 - *Прибор для определения*

*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 фосфором (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 |

**7. 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.

**Дополнительная:**

1. Об обращении лекарственных средств: Закон Республики Беларусь от 13 мая 2020 г. № 13-З.
2. Молчанов, Г.И. Фармацевтические технологии: современные электрофизические биотехнологии в фармации /Г.И. Молчанов, А.А. Молчанов, Ю.А. Морозов. – М.: Альфа-М: ИНФРА-М, 2009. – 336с.
3. ТКП 626 - 2018 (33150) Порядок разработки и постановки продукции на производство. – Минск. Министерство промышленности Республики Беларусь. – 34с.
4. ТКП 022 – 2012 (02041) Производство лекарственных средств. Порядок разработки и постановки лекарственных средств на производство. – Минск. Департамент фармацевтической промышленности Министерства здравоохранения Республики Беларусь. – 58с.
5. ТКП 432 – 2012 (02041) Производство лекарственных средств. Валидация методик испытаний. – Минск. Департамент фармацевтической промышленности Министерства здравоохранения Республики Беларусь. – 22с.
6. ТКП 125-2008 (02040) Надлежащая лабораторная практика. – Минск. Министерство здравоохранения Республики Беларусь. – 39с.
7. ТКП 444 – 2017 (33050) Производство лекарственных средств. Классификация и контроль измерений. - Минск. Министерство здравоохранения Республики Беларусь. – 64с.
8. ТКП 104 – 2017 (33050). Производство лекарственных средств. Порядок разработки норм расхода сырья и материалов. – Минск. Министерство здравоохранения Республики Беларусь. – 24с.
9. ТКП 244 - 2010 (02260). Спирт этиловый. Порядок нормирования расхода, приемки, хранения, отпуска, транспортирования и организации учета. – Минск.
10. ТКП 428 – 2017 (33050) Производство лекарственных средств. Контроль качества. – Минск. Министерство здравоохранения Республики Беларусь. – 48с.
11. 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 промышленной технологии

лекарственных средств с курсом ФПК и ПК,

профессор О.М. Хишова

ТЕМА: **Промышленное производство жидких экстрактов 1:1 и 1:2.**

**1. Цели занятия.**

1. Научить студентов готовить жидкие экстракты 1:1 и 1:2 методом перколяции и реперколяции.
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.

**2. Материальное оснащение.**

1. Демонстрационный материал – альбомы с аппаратурными схемами.

2. Весы электронные, штатив для перколятора, перколятор пластмассовый вместимостью 1000 мл, деревянная палочка, цилиндр на 50, 100 мл, стеклянные спиртометры, воронки, широкогорлые банки с притертыми пробками, бумажные фильтры, марлевые салфетки, флаконы темного стекла на 50, 100 мл, этикетки, крахмальный клейстер. Таблица для определения этилового спирта в водно-спиртовых растворах.

3. Лекарственное растительное сырье – плоды боярышника.

4. Вспомогательные вещества: спирт этиловый 70%,вода очищенная*.*

**3. Основные вопросы темы для самоподготовки.**

1. Экстракты, классификация по консистенции и применяемому экстрагенту.

2. Характеристика жидких экстрактов.

3. Способы получения вытяжек при производстве жидких экстрактов: перколяция, реперколяция с законченным и незаконченным циклом и др.

4. Очистка вытяжек от балластных веществ.

5. Испытания для жидких экстрактов: относительная плотность, содержание этанола, метанол и 2-пропанол, сухой остаток, тяжелые металлы, количественное определение.

6. Оборудование, применяемое в производстве жидких экстрактов.

7. Номенклатура жидких экстрактов (боярышника, родиолы, чабреца, магнолии и др.).

8. Упаковка, маркировка, хранение жидких экстрактов.

**4. Информационный материал.**

***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.

# *Производство.*

Жидкие экстракты могут быть получены экстракцией лекарственного растительного сырья спиртом этиловым определенной концентрации, или растворением густого или сухого экстрактов, полученных путем использования тех же растворителей в тех же концентрациях, что и при изготовлении жидкого экстракта, изготовленного путем прямой экстракции. При необходимости жидкие экстракты фильтруют.

При хранении может образовываться небольшой осадок при условии отсутствия существенного изменения состава.

Экстракты могут содержать соответствующие антимикробные консерванты.

**5. Алгоритм работы студентов.**

1. Приготовить 100 мл жидкого экстракта 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 жидкого экстракта 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 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 частной статье.

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

**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 частной статье.

**Тяжелые металлы** (метод А). Не более 0,01% (10 ррт), если нет других указаний в частной статье.

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

**7. Литература для самоподготовки.**

**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.

1. 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.
2. 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.

**Дополнительная:**

1. Об обращении лекарственных средств: Закон Республики Беларусь от 13 мая 2020 г. № 13-З.
2. Молчанов, Г.И. Фармацевтические технологии: современные электрофизические биотехнологии в фармации /Г.И. Молчанов, А.А. Молчанов, Ю.А. Морозов. – М.: Альфа-М: ИНФРА-М, 2009. – 336с.
3. ТКП 626 - 2018 (33150) Порядок разработки и постановки продукции на производство. – Минск. Министерство промышленности Республики Беларусь. – 34с.
4. ТКП 022 – 2012 (02041) Производство лекарственных средств. Порядок разработки и постановки лекарственных средств на производство. – Минск. Департамент фармацевтической промышленности Министерства здравоохранения Республики Беларусь. – 58с.
5. ТКП 444 – 2017 (33050) Производство лекарственных средств. Классификация и контроль измерений. - Минск. Министерство здравоохранения Республики Беларусь. – 64с.
6. ТКП 104 – 2017 (33050). Производство лекарственных средств. Порядок разработки норм расхода сырья и материалов. – Минск. Министерство здравоохранения Республики Беларусь. – 24с.
7. ТКП 244 - 2010 (02260). Спирт этиловый. Порядок нормирования расхода, приемки, хранения, отпуска, транспортирования и организации учета. – Минск.
8. 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 промышленной технологии

лекарственных средств с курсом ФПК и ПК,

профессор О.М. Хишова

ТЕМА: **Промышленное производство густых экстрактов.**

**1. Цели занятия.**

1. Научить студентов готовить густые экстракты.

2. Изучить способы получения густых экстрактов.

3. Изучить оборудование, применяемое в производстве густых экстрактов.

4. Научить студентов определять качество густых экстрактов по основным показателям.

5. Научить студентов составлять технологическую схему производства густых экстрактов.

**2. Материальное оснащение.**

1. Демонстрационный материал – таблицы.

2. Весы электронные, цилиндр на 50, 100 мл, стеклянные спиртометры, воронки, широкогорлые банки с притертыми пробками, бумажные фильтры, марлевые салфетки, флаконы темного стекла на 50, 100 мл, этикетки, крахмальный клейстер. Таблица для определения этилового спирта в водно-спиртовых растворах.

3. Лекарственное растительное сырье – трава полыни.

4. Вспомогательные вещества: спирт этиловый 95%, вода очищенная*,* хлороформ, молочный сахар.

**3. Основные вопросы темы для самоподготовки.**

1. Характеристика густых экстрактов.

2. Способы получения первичной вытяжки при производстве густых экстрактов: бисмацерация, перколяция, реперколяция, противоточная экстракция, циркуляционная экстракция.

3. Очистка водных и спиртовых вытяжек от балластных веществ.

4. Частная технология густых экстрактов белладонны, солодки, валерианы, полыни, одуванчика и др.

5. Выпаривание, способы выпаривания: под вакуумом, атмосферным давлением и повышенным давлением.

6. Устройство выпарительных установок: выпарительные аппараты, ресиверы, вакуум-насосы, холодильники, приемники. Характеристика однокорпусных и многокорпусных аппаратов: трубчатых, шаровых, пленочных. Выпаривание с термокомпрессией вторичного пара.

7. Побочные явления при выпаривании: инкрустация, температурная депрессия, гидростатический эффект, брызгоунос, пенообразование. Преодоление возникающих затруднений.

8. Энергия в производственных процессах. Механическая, электрическая и тепловая энергия. Теплопередача, теплоносители.

9. Нагревание дымовыми газами, электрическим током, водяным паром. Влажный, сухой насыщенный пар. Перегретый пар. Теплосодержание водяного пара. Способы нагревания «острым» и «глухим» водяным паром. Расход пара при нагревании.

10. Теплообменные процессы периодического и непрерывного действия. Поверхностные и смесительные теплообменники.

1. **Информационный материал.**

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

Густые экстракты могут содержать подходящие антимикробные консерванты.

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

В зависимости от назначения теплообменные аппараты бывают подогревателями или холодильниками.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Преимущества насыщенного водяного пара как горючего агента:

- высокий коэффициент теплоотдачи;

- большое количество тепла, выделяемое при конденсации;

- возможность транспортировки по трубопроводам на большие расстояния;

- постоянство температуры его конденсации и равномерность обогрева;

- легкость регулирования обогрева.

Насыщенный водяной пар может быть влажным и сухим.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**5. Алгоритм работы студентов.**

1. Приготовить экстракт полыни густой.

2. Провести анализ готового продукта.

3. Начертить схему технологического процесса густого экстракта полыни.

**6. Общие методические указания.**

*Экстракт полыни густой*

*Extractum Absinthii spissum.*

**Состав.**

Полыни горькой трава (мелко изрезанная)

Воды хлороформной 1:200 достаточное количество

Этилового спирта 95% достаточное количество

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

**Характеристика исходного сырья.**

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

**Описание технологического процесса.**

***Способ 1.***

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

*1-й день.*

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

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

*2-й день.*

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

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

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

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

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

Применение. Средство для возбуждения аппетита и желчегонное.

**Анализ готового продукта.**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**7. Литература для самоподготовки.**

**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.

**Дополнительная:**

1. Об обращении лекарственных средств: Закон Республики Беларусь от 13 мая 2020 г. № 13-З.
2. Молчанов, Г.И. Фармацевтические технологии: современные электрофизические биотехнологии в фармации /Г.И. Молчанов, А.А. Молчанов, Ю.А. Морозов. – М.: Альфа-М: ИНФРА-М, 2009. – 336с.
3. ТКП 626 - 2018 (33150) Порядок разработки и постановки продукции на производство. – Минск. Министерство промышленности Республики Беларусь. – 34с.
4. ТКП 022 – 2012 (02041) Производство лекарственных средств. Порядок разработки и постановки лекарственных средств на производство. – Минск. Департамент фармацевтической промышленности Министерства здравоохранения Республики Беларусь. – 58с.
5. ТКП 444 – 2017 (33050) Производство лекарственных средств. Классификация и контроль измерений. - Минск. Министерство здравоохранения Республики Беларусь. – 64с.
6. ТКП 104 – 2017 (33050). Производство лекарственных средств. Порядок разработки норм расхода сырья и материалов. – Минск. Министерство здравоохранения Республики Беларусь. – 24с.
7. ТКП 244 - 2010 (02260). Спирт этиловый. Порядок нормирования расхода, приемки, хранения, отпуска, транспортирования и организации учета. – Минск.
8. 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 промышленной технологии

лекарственных средств с курсом ФПК и ПК,

профессор О.М. Хишова

ТЕМА: **Промышленное производство сухих экстрактов.**

**1. Цели занятия.**

1. Научить студентов готовить сухие экстракты.

2. Изучить способы получения сухих экстрактов.

3. Изучить оборудование, применяемое в производстве сухих экстрактов.

4. Научить студентов определять качество сухих экстрактов по основным показателям.

5. Научить студентов составлять технологическую схему производства сухих экстрактов.

**2. Материальное оснащение.**

1. Демонстрационный материал – таблицы.

2. Весы электронные, сушильный шкаф, электроплитка, водяная баня, цилиндр на 50, 100 мл, стеклянные спиртометры, воронки, широкогорлые банки с притертыми пробками, бумажные фильтры, марлевые салфетки, флаконы темного стекла на 50, 100 мл, этикетки. Таблица для определения этилового спирта в водно-спиртовых растворах.

3. Лекарственное растительное сырье – толокнянки лист.

4. Вспомогательные вещества: этиловый спирт 95%, вода очищенная, лактоза моногидрат*.*

**3. Основные вопросы темы для самоподготовки.**

1. Сухие экстракты, характеристика, классификация.

2. Технологическая схема производства сухих экстрактов.

3. Способы получения первичной вытяжки: ремацерация, перколяция, реперколяция, противоточное экстрагирование. Диффузионные батареи. Экстракторы непрерывного действия.

4. Очистка водных и спиртовых извлечений от балластных веществ.

5. Сушка в промышленном производстве лекарственных средств. Формы связи влаги с материалом. Статика и кинетика сушки. Факторы, определяющие процесс сушки: температура воздуха, влажность, влагосодержание, теплосодержание, аэродинамические условия, конструкция сушилок. Способы сушки: контактная и конвективная сушка.

6. Контактные сушилки. Вакуум-сушильные шкафы, вакуум-вальцовые сушилки.

7. Конвективные сушилки: распылительные, дисковые и струйно-распылительные.

8. Воздушные сушилки. Камерные, барабанные, в псевдоожиженном слое.

9. Сублимационная (лиофильная) сушка. Сублимационные и распылительные сушилки.

10. Сушка инфракрасными лучами, токами высокой частоты.

11. Частная технология сухих экстрактов красавки, крушины, ревеня, солодкового корня.

12. Стандартизация. Общие методы испытания сухих экстрактов. Хранение сухих экстрактов.

13. Упаковка, маркировка, хранение сухих экстрактов.

**4. Информационный материал.**

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

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

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

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

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

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

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

*Стандартизация*.

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

*Хранение*.

В воздухопроницаемых контейнерах в защищенном от света месте.

**5. Алгоритм работы студентов.**

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

2. Провести анализ готового продукта.

3. Начертить схему технологического процесса сухого экстракта толокнянки.

**6. Общие методические указания.**

*Экстракт-концентрат толокнянки сухой*

*Extractum Uvae Ursi siccum 1:1*

Состав

Листьев толокнянки измельченных 15,0

Воды очищенной достаточное количество.

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

Упаковка: в стеклянных контейнерах по 50,0.

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

Применение: в качестве диуретического средства.

**Характеристика исходного сырья.**

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

**Описание технологического процесса.**

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

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

**Анализ готового продукта.**

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

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

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

**Потеря в массе при высушивании.**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Тяжелые металлы**

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

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

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

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

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

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

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

**Идентификация.**

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

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

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

**7. Литература для самоподготовки.**

**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.

**Дополнительная:**

1. Об обращении лекарственных средств: Закон Республики Беларусь от 13 мая 2020 г. № 13-З.
2. Молчанов, Г.И. Фармацевтические технологии: современные электрофизические биотехнологии в фармации /Г.И. Молчанов, А.А. Молчанов, Ю.А. Морозов. – М.: Альфа-М: ИНФРА-М, 2009. – 336с.
3. ТКП 626 - 2018 (33150) Порядок разработки и постановки продукции на производство. – Минск. Министерство промышленности Республики Беларусь. – 34с.
4. ТКП 022 – 2012 (02041) Производство лекарственных средств. Порядок разработки и постановки лекарственных средств на производство. – Минск. Департамент фармацевтической промышленности Министерства здравоохранения Республики Беларусь. – 58с.
5. ТКП 444 – 2017 (33050) Производство лекарственных средств. Классификация и контроль измерений. - Минск. Министерство здравоохранения Республики Беларусь. – 64с.
6. ТКП 104 – 2017 (33050). Производство лекарственных средств. Порядок разработки норм расхода сырья и материалов. – Минск. Министерство здравоохранения Республики Беларусь. – 24с.
7. ТКП 244 - 2010 (02260). Спирт этиловый. Порядок нормирования расхода, приемки, хранения, отпуска, транспортирования и организации учета. – Минск.
8. 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 промышленной технологии

лекарственных средств с курсом ФПК и ПК,

профессор О.М. Хишова

ТЕМА: **Промышленное производство жидких и сухих экстрактов-концентратов**

**1. Цели занятия.**

1. Научить студентов готовить жидкие экстракты - концентраты методом противоточной экстракции по ЦАНИИ.

2. Изучить способы получения вытяжек при производстве жидких экстрактов - концентратов.

3. Изучить оборудование, применяемое в производстве жидких экстрактов - концентратов.

4. Научить студентов определять качество жидких и сухих экстрактов – концентратов по основным показателям.

5. Научить студентов составлять технологическую схему производства жидких и сухих экстрактов - концентратов.

**2. Материальное оснащение.**

1. Демонстрационный материал – альбомы с аппаратурными схемами.

2. Весы электронные, штатив для перколятора, перколятор пластмассовый вместимостью 1000 мл, деревянная палочка, цилиндр на 50, 100 мл, стеклянные спиртометры, воронки, широкогорлые банки с притертыми пробками, бумажные фильтры, марлевые салфетки, флаконы темного стекла на 50, 100 мл, этикетки, крахмальный клейстер. Таблица для определения этилового спирта в водно-спиртовых растворах.

3. Лекарственное растительное сырье – корневища с корнями валерианы.

4. Вспомогательные вещества: спирт этиловый 40%,вода очищенная*.*

**3. Основные вопросы темы для самоподготовки.**

1. Жидкие (1:2) и сухие экстракты – концентраты для приготовления водных вытяжек.

2. Технологические схемы производства жидких и сухих экстрактов – концентратов.

3. Номенклатура жидких экстрактов – концентратов 1:2 (валерианы) и сухих экстрактов – концентратов (горицвета, алтейного корня, термопсиса).

4. Испытания для жидких и сухих экстрактов – концентратов: относительная плотность; содержание этанола; метанол и 2-пропанол; сухой остаток; тяжелые металлы; вода; потеря в массе при высушивании; количественное определение.

5. Упаковка, маркировка, хранение жидких и сухих экстрактов – концентратов.

**4. Информационный материал.**

Экстракты – продукты жидкой, мягкой или твердой консистенции, получаемые из лекарственного растительного сырья или животного материала, которые обычно используются в высушенном виде.

Лекарственные средства, в производстве которых использовались экстракты животного происхождения, должны выдерживать требования статьи 5.1.7. Вирусная безопасность.

Известно несколько разных типов экстрактов.

Стандартизованные экстракты – это экстракты, в которых содержание компонентов с известной терапевтической активностью регулируется в определенных пределах. Стандартизация достигается смешиванием экстракта с инертным материалом или другими сериями экстракта.

Количественные экстракты – это экстракты, имеющие определенный состав. Их стандартизацию проводят смешением разных серий экстракта. Другие экстракты характеризуются процессом их производства (в зависимости от вида используемого лекарственного растительного сырья или животного материала, растворителя, условий экстракции) и их спецификациями.

***Испытания для жидких экстрактов – концентратов:*** содержание этанола; относительная плотность; метанол и 2-пропанол; сухой остаток; тяжелые металлы; количественное определение. Хранение в защищенном от света месте.

***Испытания для сухих экстрактов – концентратов:*** вода; потеря в массе при высушивании; тяжелые металлы; количественное определение. Хранение в воздухонепроницаемом контейнере в защищенном от света месте.

**5. Алгоритм работы студентов.**

1. Приготовить 300 мл жидкого экстракта – концентрата валерианы 1:2.

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 жидкого экстракта – концентрата валерианы 1:2.

1. **Общие методические указания.**

*Экстракт-концентрат валерианы жидкий 1:2*

*Extractum Valerianae fluidum standartisatum 1:2*

**Состав.**

Корневищ с корнями валерианы измельченных 500,0 г

Спирта этилового 40%достаточное количество до получения 1 л экстракта.

Характеристика готового продукта: прозрачная жидкость темно-бурого цвета, с характерным запахом валерианы, пряно-горького вкуса.

Плотность: не более 0,98.

Сухой остаток: 7-10%.

Содержание спирта: не менее 33%.

Упаковка: в хорошо укупоренных контейнерах 15-20 л.

Хранение: в прохладном, защищенном от света месте. Срок годности 6 месяцев.

Применение: в качестве седативного средства при возбуждении нервной системы. При приготовлении настоев 2 мл жидкого экстракта-концентрата заменяют 1 г растительного сырья.

**Характеристика исходного сырья.**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Фармакопейная статья | Техническое и торговое название | Содержание, % | Сортность |
| ГФ РБ II, том 2, с. 1204 | Валерианы корневища с корнями | Измельченное сырьё: не менее 0,10% (м/м) суммы сесквитерпеновых кислот в пересчете на валериановую кислоту в сухом сырье или не менее 2% суммы сложных эфиров в пересчете на этиловый эфир валериановой кислоты в сухом виде. | по ГФ РБ |
| ГФ РБ II, том 2, с. 1167 | Спирт этиловый 40% | Содержание этилового спирта 39,5 – 40,5% (об/об); плотность 0,9487 – 0,9473. | 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.*

В три перколятора загружают по 50,0 г измельченных и отсеянных от пыли корневищ с корнями валерианы.

В перколятор № 1 заливают 150 мл *спирта 40% Р* при открытом кране до появления первых капель. Кран закрывают, вытекшую жидкость заливают опять в перколятор. Настаивают 2 часа.

Через 2 часа открывают кран перколятора № 1 и сливают 150 мл вытяжки, поддерживая зеркало чистым экстрагентом в объеме 150 мл.

150 мл извлечения заливают в перколятор № 2 и оставляют на 2 часа.

Через 2 часа открывают краны перколяторов № 1 и № 2 и сливают по 150 мл вытяжки, поддерживая зеркало в перколяторе № 1 150 мл чистого экстрагента, а в перколяторе № 2 150 мл вытяжки из перколятора № 1.

150 мл вытяжки из перколятора № 2 заливают в перколятор № 3. Оставляют все три перколятора на 24 часа.

*2-й день.*

Открывают краны всех трех перколяторов и собирают по 100 мл вытяжки. Вытяжка из перколятора № 3 является готовым продуктом и ее отставляют в сторону. Вытяжку из перколятора № 1 заливают в перколятор № 2, а вытяжку из перколятора № 2 заливают в перколятор № 3. Оставляют на 2 часа.

Через два часа открывают краны второго и третьего перколяторов и собирают по 100 мл вытяжек.

Вытяжка из перколятора № 3 является готовым продуктом и ее отставляют в сторону. Вытяжку из перколятора № 2 заливают в перколятор № 3 и оставляют на 2 часа.

Через 2 часа сливают последнюю вытяжку из перколятора № 3 и все три вытяжки объединяют.

Получают 300 мл жидкого экстракта-концентрата из 150,0 г сырья.

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

Спирт, удерживаемый истощенным сырьем, рекуперируют промыванием водой очищенной. Получают 300 мл рекуперата.

Стандартизация. Определение относительной плотности, сухого остатка. Содержание этанола, метанол и 2-пропанол, тяжелые металлы, идентификация и количественное определение действующих веществ.

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

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

**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 частной статье.

**Тяжелые металлы** (метод А). Не более 0,01% (10 ррт), если нет других указаний в частной статье.

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

**7. Литература для самоподготовки.**

**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.

**Дополнительная:**

1. Об обращении лекарственных средств: Закон Республики Беларусь от 13 мая 2020 г. № 13-З.
2. Молчанов, Г.И. Фармацевтические технологии: современные электрофизические биотехнологии в фармации /Г.И. Молчанов, А.А. Молчанов, Ю.А. Морозов. – М.: Альфа-М: ИНФРА-М, 2009. – 336с.
3. ТКП 626 - 2018 (33150) Порядок разработки и постановки продукции на производство. – Минск. Министерство промышленности Республики Беларусь. – 34с.
4. ТКП 022 – 2012 (02041) Производство лекарственных средств. Порядок разработки и постановки лекарственных средств на производство. – Минск. Департамент фармацевтической промышленности Министерства здравоохранения Республики Беларусь. – 58с.
5. ТКП 444 – 2017 (33050) Производство лекарственных средств. Классификация и контроль измерений. - Минск. Министерство здравоохранения Республики Беларусь. – 64с.
6. ТКП 104 – 2017 (33050). Производство лекарственных средств. Порядок разработки норм расхода сырья и материалов. – Минск. Министерство здравоохранения Республики Беларусь. – 24с.
7. ТКП 244 - 2010 (02260). Спирт этиловый. Порядок нормирования расхода, приемки, хранения, отпуска, транспортирования и организации учета. – Минск.
8. 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 промышленной технологии

лекарственных средств с курсом ФПК и ПК,

профессор О.М. Хишова

ТЕМА: **Промышленное производство максимально очищенных лекарственных средств из лекарственного растительного сырья.**

**1. Цели занятия.**

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

**2. Материальное оснащение.**

1. Демонстрационный материал – альбомы с аппаратурными схемами.

2. Роторный испаритель

3. Весы электронные.

4. Цилиндры, шпатели.

5. Марлевые салфетки, ватные шарики, бумажные фильтры.

6. Лекарственное растительное сырье – горицвета весеннего трава

7. Вспомогательные вещества – хлороформ, спирт этиловый 96%, алюминия оксид, вода очищенная, хлорбутанол.

8. Контейнеры стеклянные, этикетки, крахмальный клейстер.

**3. Основные вопросы темы для самоподготовки.**

1. Характеристика максимально-очищенных лекарственных средств из лекарственного растительного сырья.

2. Способы очистки растительных вытяжек. Денатурация, спиртоочистка. Дробная очистка. Хроматографические методы очистки. Сорбция (адсорбция, абсорбция, хемосорбция). Промышленные адсорбенты. Жидкостная экстракция.

3. Частная технология максимально очищенных лекарственных средств из лекарственного растительного сырья. Адонизид. Лантозид. Дигален-нео. Кордигит. Коргликон. Эрготал. Раунатин. Плантаглюцид.

4. Стандартизация максимально очищенных лекарственных средств из лекарственного растительного сырья.

5. Лекарственные средства из свежего и специально подготовленного растительного сырья (культуры растительных тканей). Соки сгущенные и не сгущенные. Извлечения из свежих растений.

6. Особенности производства лекарственных средств биогенных стимуляторов.

**4. Информационный материал.**

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

Их выпускают стандартизованными биологическими или химическими методами по действующим веществам.

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.

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.

**5. Алгоритм работы студентов.**

1. Приготовить 100 мл адонизида.

2. Начертить схему технологического процесса.

3. Провести анализ готового продукта.

**6. Общие методические указания.**

*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. Малорастворим 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.

**7. Литература для самоподготовки.**

**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.

**Дополнительная:**

1. Об обращении лекарственных средств: Закон Республики Беларусь от 13 мая 2020 г. № 13-З.
2. Молчанов, Г.И. Фармацевтические технологии: современные электрофизические биотехнологии в фармации /Г.И. Молчанов, А.А. Молчанов, Ю.А. Морозов. – М.: Альфа-М: ИНФРА-М, 2009. – 336с.
3. ТКП 626 - 2018 (33150) Порядок разработки и постановки продукции на производство. – Минск. Министерство промышленности Республики Беларусь. – 34с.
4. ТКП 022 – 2012 (02041) Производство лекарственных средств. Порядок разработки и постановки лекарственных средств на производство. – Минск. Департамент фармацевтической промышленности Министерства здравоохранения Республики Беларусь. – 58с.
5. ТКП 444 – 2017 (33050) Производство лекарственных средств. Классификация и контроль измерений. - Минск. Министерство здравоохранения Республики Беларусь. – 64с.
6. ТКП 104 – 2017 (33050). Производство лекарственных средств. Порядок разработки норм расхода сырья и материалов. – Минск. Министерство здравоохранения Республики Беларусь. – 24с.
7. ТКП 244 - 2010 (02260). Спирт этиловый. Порядок нормирования расхода, приемки, хранения, отпуска, транспортирования и организации учета. – Минск.
8. 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 промышленной технологии

лекарственных средств с курсом ФПК и ПК,

профессор О.М. Хишова

ТЕМА: **Составление нормативной документации на производство экстракционных лекарственных средств.**

**1. Цели занятия.**

* 1. Закрепить знания по технологии экстракционных лекарственных средств.

1. Изучить принципы составления технологической документации на экстракционные лекарственные средства на примере настоек.

**2. Материальное оснащение.**

1. Демонстрационный материал – альбомы с аппаратурными схемами.

2. Учебные регламенты на производство экстракционных лекарственных средств.

3. Государственная Фармакопея Республики Беларусь.

4. Надлежащая производственная практика.

**3. Основные вопросы темы для самоподготовки.**

1. Общая характеристика и принципы составления нормативной и технологической документации на производство экстракционных лекарственных средств.

2. Технологические регламенты производства, порядок их разработки на производство экстракционных лекарственных средств.

3. Технический кодекс установившейся практики ТКП 030-2013 (02040). Надлежащая производственная практика.

4. Характеристика и промышленное производство настоек.

5. Испытания для настоек в соответствии с Государственной фармакопеей Республики Беларусь.

**4. Информационный материал.**

***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 изготавливают 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.

***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.

# *Производство.*

Жидкие экстракты могут быть изготовлены экстракцией лекарственного растительного сырья или животного материала спиртом (если не указан конкретный спирт, то имеется в виду этиловый) определенной концентрации, или водой, или растворением густого или сухого экстрактов, полученных путем использования тех же растворителей в тех же концентрациях, что и при изготовлении жидкого экстракта, изготовленного путем прямой экстракции. При необходимости жидкие экстракты фильтруют.

При хранении может образовываться небольшой осадок при условии отсутствия существенного изменения состава.

Экстракты могут содержать соответствующие антимикробные консерванты.

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

Густые экстракты могут содержать подходящие антимикробные консерванты.

***Сухие экстракты*** - твердые лекарственные формы, получаемые удалением растворителя, использованного для их приготовления. Потеря в массе при высушивании или содержание воды в сухих экстрактах обычно не превышает 5% (м/м).

**5. Алгоритм работы студентов.**

1. Составить технологическую схему производства экстракционных лекарственных средств – настойки.

2. Описать технологический процесс производства настойки.

3. Составить материальный баланс с учетом потерь на отдельных стадиях и операциях производства соответствующей настойки.

**6. Общие методические указания.**

Студент получает индивидуальное задание на производство одной из нижеперечисленных настоек, составляет технологическую схему, описывает технологический процесс и делает расчеты.

1. Настойка полыни (дробная мацерация – 4-х кратная).
2. Настойка красавки (перколяция).
3. Настойка ландыша (перколяция).
4. Настойка пустырника (дробная мацерация – 4-х кратная).
5. Настойка валерианы (перколяция).

**Величины потерь, в %, на стадиях и операциях производства настоек.**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Наименование стадий и операций | Вариант 1 | Вариант 2 | Вариант 3 | Вариант 4 |
| Потери | Потери | Потери | Потери |
| ВР 2 Подготовка сырья | 0,5 | 0,14 | 0,4 | 0,6 |
| ТП 1 Получение вытяжки | 2,0 | 1,5 | 1,8 | 2,1 |
| УМО Фасовка и упаковка | 0,15 | 0,12 | 0,12 | 0,17 |
| ПО 1 Переработка отходов | 0,4 | 0,03 | 0,5 | 0,4 |

**Задания для студентов.**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **№ по списку студента в группе** | **№ прописи** | **№ варианта** |
| 1 | 1 | 1 |
| 2 | 2 | 2 |
| 3 | 3 | 3 |
| 4 | 4 | 4 |
| 5 | 5 | 1 |
| 6 | 1 | 2 |
| 7 | 2 | 3 |
| 8 | 3 | 4 |
| 9 | 4 | 1 |
| 10 | 5 | 2 |
| 11 | 1 | 3 |
| 12 | 2 | 4 |
| 13 | 3 | 1 |
| 14 | 4 | 2 |
| 15 | 5 | 3 |

**Примерная технологическая схема производства настоек.**

ВР. 1 Подготовка помещений, оборудования, воздуха производственных помещений, персонала Кх, Кт, Кмк

ВР 1.1 Подготовка помещений и оборудования к работе

ВР 1.2 Подготовка воздуха производственных помещений

ВР 1.3 Подготовка персонала к работе

ВР 2.1 Измельчение и просеивание растительного сырья

ВР. 2 Подготовка лекарственного растительного сырья, экстрагента Кт, Кх, Кмк

ВР 2.2 Разведение крепкого спирта этилового водой очищенной

ВР 2.3 Мойка и сушка контейнеров

ТП. 1.1 3—4 кратное экстрагирование в перколяторе

ТП. 1 Получение вытяжки

Кт, Кх

УМО. Упаковка, маркировка

Кт, Кх, Кмк

ТП 3 Стандартизация настойки

Кт, Кх, Кмк

ТП. 2 Очистка вытяжки Кт

УМО. 1.1 Расфасовка

УМО. 1.2 Упаковка, отгрузка

Потери

ТП. 2.1 Отстаивание

ТП. 2.2. Фильтрация

Потери

ТП. 3.1 Определение действующих веществ, крепости спирта, относительной плотности, сухого остатка и тяжелых металлов

Потери

Потери

ПО 1.1 Отгон спирта

ПО 1.2 Выгрузка шрота

ПО 1.3. Переработка несоответствующей продукции

ПО 1 Регенерация спирта из отработанного сырья Кт, Кх

**7. Литература для самоподготовки.**

**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.

**Дополнительная:**

1. Об обращении лекарственных средств: Закон Республики Беларусь от 13 мая 2020 г. № 13-З.
2. Молчанов, Г.И. Фармацевтические технологии: современные электрофизические биотехнологии в фармации /Г.И. Молчанов, А.А. Молчанов, Ю.А. Морозов. – М.: Альфа-М: ИНФРА-М, 2009. – 336с.
3. ТКП 626 - 2018 (33150) Порядок разработки и постановки продукции на производство. – Минск. Министерство промышленности Республики Беларусь. – 34с.
4. ТКП 022 – 2012 (02041) Производство лекарственных средств. Порядок разработки и постановки лекарственных средств на производство. – Минск. Департамент фармацевтической промышленности Министерства здравоохранения Республики Беларусь. – 58с.
5. ТКП 444 – 2017 (33050) Производство лекарственных средств. Классификация и контроль измерений. - Минск. Министерство здравоохранения Республики Беларусь. – 64с.
6. ТКП 104 – 2017 (33050). Производство лекарственных средств. Порядок разработки норм расхода сырья и материалов. – Минск. Министерство здравоохранения Республики Беларусь. – 24с.
7. ТКП 244 - 2010 (02260). Спирт этиловый. Порядок нормирования расхода, приемки, хранения, отпуска, транспортирования и организации учета. – Минск.
8. 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 промышленной технологии

лекарственных средств с курсом ФПК и ПК,

профессор О.М. Хишова

ТЕМА: **Лекарственные средства пролонгированного и направленного действия**

**1. Цели занятия.**

1. Закрепление знаний о лекарственных средствах пролонгированного действия и с модифицированным высвобождением действующих веществ.
2. Оценка знаний студентов о лекарственных средствах пролонгированного и направленного действия.

**2. Материальное оснащение.**

1. Образцы готовых лекарственных средств с модифицированным высвобождением (таблетки и капсулы ретард, микрокапсулы, трансдермальные пластыри).

2. Государственная Фармакопея Республики Беларусь.

**3. Основные вопросы темы для самоподготовки.**

1. Принципы классификации лекарственных средств. Классификация лекарственных средств по времени и характеру распределения действующих веществ в организме.

2. Новые лекарственные формы. Общая характеристика и классификация.

3. Пероральные терапевтические системы. Матричный тип таблеток «Орос».

4. Трансдермальные терапевтические системы (ТТС). Классификация ТТС по технологическому и фармакокинетическому принципу.

5. Внутриполостные терапевтические системы.

6. Глазные терапевтические системы.

7. Имплантационные терапевтические системы.

8. Системы доставки (системы направленной доставки) ЛС к органам, ткани, клеткам-мишени. Их устройство. Подходы, используемые при создании систем доставки. Классификация.

9. Липосомы. Характеристика. Классификация.

10. Системы твердые дисперсные. Магнитоуправляемые системы.

11. Микрокапсулы. Нанокапсулы. Ниосомы. Характеристика. Способы получения.

12. Прогнозирование развития лекарственных форм.

**4. Информационный материал**

Выбор лекарственной формы, пути ее введения в организм – важнейшая задача фармакотерапии. Неправильно выбранная лекарственная форма может стать причиной повышенной или ослабленной активности и даже полной ее неэффективности. В настоящее время перед фармацевтической промышленностью стоит задача разнообразить выпуск готовых лекарственных средств и расширить возможности врача в выборе необходимой лекарственной формы.

Согласно биофармацевтической классификации все лекарственные средства (ЛС) подразделяют на две группы с:

- немодифицированным высвобождением;

- модифицированным высвобождением.

ЛС с немодифицированным высвобождением содержат в своем составе вспомогательные вещества и для них используются способы получения, которые не меняют скорости высвобождения, растворения и всасывания действующего вещества (ДВ). Простым примером формы немодифицированного высвобождения является раствор. Такая форма иначе называется конвенциональной. Для этой формы применяется термин «быстро высвобождающая».

ЛС с модифицированным высвобождением характеризуются пролонгированным (медленным) высвобождением. Для их производства применяются вспомогательные вещества и способы получения, позволяющие изменить место, время и скорость высвобождения ДВ. Они включают дозированные ЛС с пролонгированным, замедленным и прерывистым высвобождением.

Особый интерес представляет разработка ЛС с модифицированным высвобождением для орального применения. Достичь модификации высвобождения можно путем введения ЛС в набухающую или нерастворимую матрицу, покрытия таблеток оболочками, с использованием процесса микрокапсулирования.

Разработка ЛС с модифицированным высвобождением для орального применения является актуальной, так как данный способ введения наиболее распространен в клинической практике.

Определенный интерес представляет трансдермальное введение ЛС. С этой целью применяются трансдермальные терапевтические системы (ТТС), которые характеризуются контролируемым высвобождением ЛС. На сегодняшний день это самые безопасные системы, так как ЛС первоначально находится вне организма пациента и поступает с контролируемой скоростью. Высвобождение ЛС может быть прекращено после удаления такой системы с кожных покровов.

Таким образом, ЛС с модифицированным высвобождением характеризуются изменением механизма и характера высвобождения ДВ и могут вводиться различными путями, включая оральный, парентеральный, трансдермальный и др.

Для производства ЛС используют субстанции синтетического, природного, биотехнологического происхождения. Основной задачей при разработке ЛС является повышение их биологической доступности и снижение побочных эффектов. Этого можно достичь путем улучшения биофармацевтических свойств известных субстанций.

С этой целью широко используется процесс микрокапсулирования. Микрокапсулирование – это заключение твердых, жидких или газообразных субстанций в оболочки из полимерных или других материалов.

На сегодняшний день для получения микрокапсул применяется ряд методов. Одним из наиболeе широко используемых методов микрокапсулирования является метод диспергирования в системе «жидкость-жидкость». Исследования по созданию микрокапсул ЛС данным методом показали, что их микрокапсулирование обеспечивает не только пролонгирование действия, но и стабильность лекарственной формы. В 1998 году группой исследователей Института Макса Планка был предложен новый способ получения микрокапсул - послойная (Layer-by-Layer) электростатическая самосборка (ElectrostaticSelf-Assembly) противоположно заряженных полиэлектролитов на коллоидных частицах микронных и субмикронных размеров. Предложенная технология позволяет получать микрокапсулы определенной формы и размера, которые зависят от используемых матриц-ядер. Оболочка микрокапсул обеспечивает требуемые каталитические или аффинные свойства, проницаемость, стабильность, совместимость и регулирование высвобождения внутреннего материала капсулы. Еще одним из наиболее распространенных методов микрокапсулирования является простая и сложная коацервация. Такими методами получены микрокaпсулы нaтрия сaлицилата, фeнитоина натрия, кeтопрофена мeтодом коацeрвации с использованием в качестве материала оболочки жeлатина и аравийской камеди. Методом фазового разделения получены биоразлагаемые микрокапсулы пентамидина, каптоприла, дилтиазема, метопролола. В технологическом процессе микрокапсул могут применяться поверхностно-активные вещества (ПАВ).

Для стабилизации эмульсий при получении микрокапсул применяют такие ПАВ, как фосфолипиды, простые и сложные эфиры сорбитана, поливиниловый спирт, полиглицериды кислот жирного ряда.

В составе оболочек микрокапсул применяют различные вспомогательные вещества. Эти вещества могут образовывать гидрофильные и гидрофобные оболочки.

Для формирования оболочек применяют высокомолекулярные соединения животного и растительного происхождения. Их номенклатура представлена декстранами, белками, альгинатами, пектинами, природными смолами, производными целлюлозы, синтетическими полимерами. Из синтетических полимеров применяют поливиниловый спирт, полиолефины, полиамиды, поливинилацетат, полилактиды, полигликолиды.

Для формирования гидрофобных оболочек применяют гидрированные растительные масла (хлопковое, кукурузное, арахисовое), растительные масла (кокосовое, пальмовое), моноглицериды и диглицериды этерифицированных жирных кислот, гидрированные жирные кислоты.

Основной задачей процесса микрокапсулирования является пролонгирование действия при оральном применении с одновременным снижением максимального уровня концентрации ДВ в организме. Микрокапсулирование позволяет уменьшить число приемов ЛС, снизить раздражающее действие на ткани.

В настоящее время микрокапсулирование применяется как технология иммобилизации микроорганизмов как альтернативный вариант включения в гель. Преимущество этого метода заключается в более высокой клеточной нагрузке, а это является необходимым критерием обеспечения эффективности ЛС пробиотиков при оральном применении.

Микрокапсулирование также приводит к увеличению устойчивости пробиотиков к агрессивным факторам ЖКТ – низкому pH среды желудка, действию ферментов и желчи.

Одним из перспективных направлений микрокапсулирования является включение в микрокапсулы антибактериальных антибластомных соединений. Преимуществом микрокапсул является то, что их можно имплантировать в нужное место, например, в непосредственной близости от опухоли, достичь постепенное высвобождение ДВ и избежать системного токсического действия на организм.

В фармацевтической практике микрокапсулирование применяют для иммобилизации ферментов.

Разработаны вакцины и ферменты на основе микрокапсул для медицинского применения. Такие вакцины и ферменты не вступают в прямой контакт с внешней средой (желудочный сок, кровь). Они имеют оболочку, которая предотвращает вредное воздействие на белки и форменные элементы крови. Иммобилизованные ферменты, полученные микрокапсулированием, могут применяться для очистки крови от мочевины, лечения некоторых злокачественных опухолей, ферментной недостаточности, так как, не вызывая иммунологических реакций, воздействуют на вещества, проникающие внутрь.

Применение ферментов в виде микрокапсул позволяет предохранять их от инактивации в результате образования антител-иммуноглобулинов при парентеральном введении.

Разработаны также вакцины, антигены, гормоны, заключенные в биодеградируемые оболочки.

Определенный интерес вызывает применение микрокапсул в инъекционных лекарственных средствах, а также в глазных каплях и в составе таблеток для имплантаций.

Микрокапсулирование открывает перспективы использования ряда ЛС, по сравнению с их использованием в виде обычных лекарственных форм. Применение микрокапсул не ограничивается целью только медикаментозной терапии. Перспективным направлением в области технологии является получение микрокапсул с экстракционными лекарственными средствами и тонко измельченными растительными порошками.

Проанализировав ассортимент отечественных ЛС, можно сказать, что в отношении лекарственных форм фитокомпонентов исследований немного, особенно это касается пролонгированных структур, в частности, сегодня микрокапсулированных ЛС природного происхождения просто нет, в том числе и на фармацевтическом рынке Республики Беларусь и Российской Федерации.

ЛС на основе лекарственного растительного сырья (ЛРС) характеризуется непродолжительным сроком годности в результате потери при хранении биологически активных веществ (БАВ). При этом происходит снижение фармакологической активности этих ЛС. Сухие экстракты на основе ЛРС являются гигроскопичными веществами, способными поглощать влагу из окружающей среды, в результате они теряют сыпучесть и происходит потеря БАВ. Повысить биологическую доступность синтетических и природных субстанций можно, используя микрокапсулирование.

На основе микрокапсул разрабатываются различные лекарственные формы. Предложены суспензии с микрокапсулами с диаметром 200-800 нм, используемых для орального применения и высвобождающие модифицированный амоксицилин из ЖКТ в тeчение продолжительного времени. Разработаны таблетки, содержащие микрокапсулы аспирина и диосмина, полученные прессованием под давлением.

Включение микрокапсул в состав лекарственных форм позволяет улучшить их свойства, добиться регуляции скорости высвобождения ЛС. Определенный интерес представляют такие лекарственные формы, как спансулы, медулы, таблетки типа «ретард», ректальные капсулы.

Спансулы – твердые желатиновые капсулы с крышечкой, заполненные микрокапсулами с жировой оболочкой. В желатиновые капсулы помещают смесь микрокапсул с оболочками разной толщины, высвобождение ЛС из которых осуществляется на протяжении всего желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Спансулы являются лекарственной формой пролонгированного действия.

Медулы–твердые желатиновые капсулы с крышечкой, заполненные микрокапсулами с пленочной оболочкой, растворяющейся в зависимости от рН среды, или нерастворимой. Медулы также являются пролонгированной лекарственной формой.

Таблетки типа «ретард» получают прессованием микрокапсул или микродраже с твердым ядром, иногда с примесью микрокапсул с жидким ядром в количестве не более 15% на таблеточных машинах.

Ректальные капсулы получают обычным путем и заполняют их микрокапсулами размером 5-50 мкм в тонких желатиновых капсулах, содержащих поверхностно-активные вещества, что улучшает их всасывание в прямой кишке.

Таким образом, микрокапсулирование является актуальным и современным методом получения ЛС с модифицированным высвобождением и позволяет изменить подходы к лечению отдельных социально значимых заболеваний.

Наибольшее внимание среди лекарственных форм с регулируемой скоростью высвобождения ЛС заслуживают терапевтические системы (ТС), представляющие собой приспособленную или дозированную лекарственную форму, которая высвобождает ЛС с контролируемой (запрограммированной) скоростью через определенные промежутки времени.

В зависимости от механизма высвобождения ДВ и от путей проникновения ЛС в организм терапевтические системы с контролируемым высвобождением делят на группы. Их классифицируют на пассивные, активные, самопрограммирующиеся.

В пассивных системах силы, вызывающие высвобождение ДВ, возникают внутри системы за счет диффузии и осмоса. Активные системы высвобождают ДВ за счет сил, возникающих в результате набухания или биодеструкции в организме.

В самопрограммирующих системах высвобождение ДВ происходит по эндосигналу; например, инсулинсодержащие системы реагируют на уровень глюкозы в крови.

На сегодняшний день существует три основных типа контролируемого высвобождения:

- 1-й тип обеспечивает поддержание постоянной концентрации ДВ в течение заданного промежутка времени.

- 2-й тип обеспечивает циклическое высвобождение ДВ в течение длительного периода.

- 3-й тип обеспечивает контролируемое высвобождение ДВ под действием изменений в организме или каких –либо других внешних факторов. Например, при лечении диабета важно, чтобы выделение инсулина происходило только после того, как содержание глюкозы в крови достигнет определенного критического уровня. Этот тип систем должен иметь в своем составе чувствительные к концентрации глюкозы курьеры, которые будут регулировать высвобождение инсулина в кровоток.

В зависимости от путей введения ТС классифицируют на пероральные и защечные, трансдермальные (ТТС), офтальмологические, внутриполостные и системы различного типа. К пероральным относятся оральные системы контролируемого высвобождения; осмотические системы для высвобождения ДВ в желудочно-кишечном тракте; коллоидные системы; системы с обратной связью; системы с пульсирующей подачей активного компонента; системы с мгновенным растворением ЛС; буккальные таблетки; адгезивные пластыри. Примером ТТС являются накожные пластинки с высвобождением ДВ в течение 1-7 дней; системы «Azone»; накожные системы с «пульсирующей» подачей ДВ (мази, кремы, лосьоны, аэрозоли, пластыри). Офтальмологические системы представлены системами с введением ЛС под веко, пролонгированными глазными системами; пленками; глазными вставками. Среди внутриполостных систем разработаны вагинальные терапевтические системы, ректальные и вагинальные суппозитории и таблетки, осмотические мини-насосы для ректального введения, системы для введения ЛС через нос. Системы различного типа представлены инфузионными и имплантируемыми

системами, наружными осмотическими насосами; стоматологическими системами и т.д.

Основной технологический способ получения пероральных терапевтических систем (ПТС) – покрытие их оболочками и инкорпорирование*.* Они представляют собой таблетки, покрытые оболочкой, с отверстиями. Их еще называют элементарными осмотическими насосами. Среди ПТС, полученных путем инкорпорирования, интерес представляют матричные таблетки. Как правило, матричные таблетки получают прямым прессованием из смеси ЛС и вспомогательных веществ; микрогранул и микрокапсул или сухого гранулята с использованием полимера.

Вспомогательные вещества в матричных таблетках образуют непрерывную сетчатую структуру (матрица), в которой равномерно распределены ДВ. В зависимости от природы вспомогательных веществ матрицы подразделяют на гидрофильные, гидрофобные, инертные и неорганические.

Гидрофильные - производные целлюлозы, альгиновой кислоты, агар-агар и др.

Гидрофобные – натуральные воски (карнаубский) или синтетические триглицериды жирных кислот: миристиновой, пальмитиновой, стеариновой.

Инертные – нерастворимые полимеры – поливинилхлорид, полиэтилен, сополимеры винилацетата, винилхлорида.

Неорганические – нерастворимые вещества: двухзамещенный кальция фосфат, аэросил, бентонит и т.д.

Матрица медленно растворяется в ЖКТ или выводится из организма в виде пористой массы, поры которой заполнены жидкостью. Такие таблетки еще называют скелетными или каркасными. Матрица также является барьером, который ограничивает контакт ЛС с жидкостями в ЖКТ и контролирует его высвобождение.

Выпускают матричный тип таблетки «Орос», выполняющий функции осмотического насоса. «Орос» состоит из ядра с водорастворимыми ЛС и вспомогательными веществами, а также из полупроницаемой мембраны, в которой с помощью лазера делается отверстие. С проникновением воды через мембрану ДВ в ядре медленно растворяется. Образующийся насыщенный раствор всасывает под действием осмотического давления новую порцию жидкости, проникающую через мембрану. И непрерывно выдавливает раствор с ДВ через отверстие наружу (в желудок или кишечник). Преимущества данной ТС заключается в том, что введение ДВ не зависит от рН среды и от возможности точного расчета высвобождения. Пока в системе находится ЛС в нерастворимой форме, высвобождение идет с постоянной скоростью.

ЛС для орального применения, могут оказывать раздражающее действие на ЖКТ и приводят к его заболеваниям. Введение же ЛС в кровь с помощью инъекций, хотя и предотвращает их вредное влияние на ЖКТ, но не может обеспечить их контролируемое высвобождение.

С этой целью разрабатываются ЛС дозированного, непрерывного введения ДВ в кровоток через кожный покров, миную ЖКТ и избегая недостатков инъекционного введения. Это трансдермальные терапевтические системы (ТТС).

ТТС представляет собой дозированную лекарственную форму небольшого размера, как правило, круглую пленку диаметром 1,8 см и площадью 2,5 см2. Приклеивается она в области наименее ороговевших участков кожных покровов, например, за ухом.

На сегодняшний день существует несколько моделей ТТС. Самая простая форма ТТС состоит из основной мембраны, лекарственного резервуара для растворения, хранения и высвобождения ЛС, мембраны, обеспечивающей скорость высвобождения ЛС, клея для удержания системы на коже и защитной пленки для хранения системы.

Основная мембрана предотвращает высвобождение ЛС в окружающую среду и попадание влаги из вне. В таких моделях ТТС каждая функция обеспечивается отдельно одним из компонентов, перечисленных выше. Эти системы, известные как «равиолли», получают путем введения раствора или геля с ЛС в пространство между основной мембраной и резервуаром с ЛС. Далее термоспособом их сваривают с мембраной, контролирующей уровень высвобождения ЛС, по периметру покрывают клеем, склеивающимся при надавливании и защитной пленкой.

В настоящее время получают матриксные системы. В их составе имеется клей, склеивающий при надавливании и выполняющий функции прилипания, хранения, высвобождения ЛС и осуществляющий контроль за их высвобождение. Процесс получения таких систем прост и получаемый пластырь тонкий. Однако иногда очень сложно найти клей, который на протяжении времени действия ТТС может растворить ЛС и обеспечить его высвобождение без кристаллизации или фазы сепарации. Более того, растворение и высвобождение ЛС могут снизить силу склеивания и сцепления с кожей.

Направления в исследованиях по разработке ТТС проводятся в плане поиска новых полимерных материалов, расширения номенклатуры растворителей и ассортимента ЛС.

Предъявляется ряд требований к ЛС, вводимых в организм с помощью ТТС. Они должны:

- обладать достаточной проницаемостью через кожу, чтобы достигать кровотока в необходимых количествах;

- быть высокоэффективными, т.е. в малых дозах оказывать терапевтическое действие;

- обладать хорошей толерантностью к коже;

- быть пригодными для профилактического, длительного применения или для заместительной терапии.

В качестве подложки, на которой крепится вся ТТС, используют ткани, бумагу, полимерные пленки, металлизированные покрытия, т.е. вещества, непроницаемые для ЛС и воды. Резервуар – слой, в котором находится ДВ, состоит из носителя, в качестве которого используют различные полимерные материалы. Применяют этанол, метиловый эфир этиленгликоля, глицеринмоноолеат в качестве веществ, способствующих растворению ЛС. В качестве мембран применяют различные полимерные пленки, полученные из полипропилена, сополимера этилена винилацетата, силиконовые смолы и др.

Преимуществом трансдермальной доставки ЛС в сравнении с оральным способом является возможность обеспечить их более быстрое действие и при этом избежать проблем, связанных с инактивацией и снижением активности ДВ в результате первого пассажа и желудочного метаболизма.

Трансдермальная доставка обеспечивает постоянную концентрацию ЛС в крови, без колебания концентрации и связанных с этим неблагоприятных реакций. При применении ТТС возможно снижение частоты назначения за счет доставки необходимой дозы ЛС в более продолжительный период времени, улучшается комплаентность пациентов (легкий способ применения ЛС), уменьшение необходимой дозы ЛС, так как снижаются его потери, связанные с метаболизмом.

Однако имеются и ограничения в применении ТТС. Возможно раздражение или контактная сенсибилизация кожи, причиной которых является неблагоприятное взаимодействие активных или неактивных компонентов системы с кожей. Необходимо также больше времени для начала действия ЛС по сравнению с инъекционными лекарственными формами. Трансдермальная система доставки ЛС может быть использована только для сильнодействующих ЛС, требующих небольших доз, и для ЛС, обладающих определенными физико-химическими свойствами, для проникновения в кожу в терапевтических количествах.

Большой интерес представляет разработка ТТС с ЛС для лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Терапия таких заболеваний, как стенокардия и гипертония обычно длится в течение многих лет.

При лечении этих заболеваний очень важно комплаентность пациентов, поэтому применение ТТС в таких случаях обосновано. Нитроглицерин используется уже более века, но его короткий период полувыведения требует частого назначения. Трансдермальное назначение нитроглицерина позволяет поддерживать необходимую системную концентрацию в крови в течение 12-14 ч.

Другим сердечно-сосудистым ЛС в форме ТТС является клонидин, который используется для лечения умеренной гипертонии. Оральное назначение клонидина требует 2-3 разового приема, а его трансдермальная форма позволяет назначать один пластырь на 7 дней.

Возможность контролируемого высвобождения ЛС в течение продолжительного периода делает привлекательными ТТС для пациентов, страдающих от хронических состояний, особенно для терапии хронических болей у инкурабельных онкологических больных, а также для лечения астмы. Кроме того, эти системы могут использоваться для гормональной заместительной терапии и контрацепции.

Следует отметить, что на сегодняшний день большое внимание уделяется разработке систем направленного транспорта ЛС. Важная роль при их разработке отводится поиску носителя.

В настоящее время носители, применяемые для целенаправленной доставки, делят на три группы:

- первого поколения (микрокапсулы, микросферы);

- второго поколения (пассивные коллоидные носители – липосомы, наносферы, нанокапсулы);

- третьего поколения (коллоидные носители с моноклональными антителами в качестве вектора, с молекулярной подложкой и др.).

Из носителей второго поколения практический интерес представляют липосомы. Широкое применение как носители нашли три вида липосом:

- многослойные везикулы с диаметром 0,2 - 10 мкм;

- большие однослойные везикулы с диаметром 0,05 – 0,2 мкм;

- малые везикулы с диаметром 0,02 – 0,05 мкм.

Для получения перечисленных липосом используют три технологии. Две первые технологии осуществляются солюбилизацией липидов в органических растворителях или ПАВ, которые затем удаляются. Третья технология основана на прямой экструзии, которая осуществляется под давлением до 5,5 МПа через фильтры с размером пор около 0,03 мкм. Последним способом получают большие однослойные везикулы.

Малые однослойные везикулы получают методом ультразвуковой обработки, но такие липосомы нестабильны.

Неоспоримое достоинство липосом, которое определяет перспективность их применения, является возможность изменять свойства фосфолипидной мембраны путем встраивания или ковалентного присоединения к ним тех или иных биологических полимеров или химических соединений. Для осуществления целенаправленного транспорта к липосомам можно «пришить» антитела.

К преимуществам липосом можно также отнести возможность включения токсических веществ для доставки к органу, ткани, клетки-мишени для лечения онкологических заболеваний. В этом случае исключается их воздействие на организм в целом.

Из носителей третьего поколения интерес представляют антитела и гликопротеиды. Они позволяют обеспечить высокий уровень избирательности и направленности действия.

Разрабатываются вирусные генетические системы доставки. Способность вирусов внедряться и высвобождать свои гены в клетки-хозяева может быть использована при доставке терапевтических генов. Эта система доставки генов называется «вектор». Их получение основано на том, что из генома вируса удаляются гены, которые отвечают за заболевание. Затем они заменяются терапевтическими генами. После проникновения вектора в целевую клетку происходит высвобождение генетического материала.

Для ЛС плохо растворимых в ЖКТ, при разработке оральных систем доставки, применяют микроэмульсии. Микроэмульсии – это двухкомпонентные системы и представлены водной фазой масляных капель микро- и наноразмеров. Они обладают амфифильными свойствами и их можно использовать для повышения растворимости и всасывания для высоколипофильных ЛС, которые плохо растворимы в ЖКТ, а также гидрофильных ЛС, которые характеризуются плохой проникающей способностью через клеточные мембраны. В состав микроэмульсий входят фосфолипиды, сурфактантоподобные вещества, галактолипиды. Галактолипиды более стабильны, не несут заряд, образуют капли размером менее 20 мкм, и за счет этого создают поверхности большой площади. Галактолипиды применяют в качестве липидного матрикса для ЛС с плохой всасываемостью в ЖКТ. К таким ЛС относят противовирусные, химиопрепараты, цитостатики.

В качестве современных носителей ЛС для орального применения рассматриваются полимерные наночастицы размером 15 – 150 нм. К ним относятся наносферы, нанокапсулы, наноэмульсии. Они характеризуются высокой стабильностью и способностью защищать инкапсулированные ЛС от факторов в ЖКТ. Такие системы разрабатываются для ЛС белковой природы и гормонов.

Для получения систем доставки применяются частицы – носители из природных и синтетических материалов, биоинженерные и нанотехнологии.

Нанотехнологии являются основой для целенаправленной доставки и высвобождения ЛС в ЖКТ. Нанотехнологии основаны на применении систем носителей для ЛС: микро/наночастиц, модифицированных липосом, микроэмульсий, циклодекстранов.

В качестве этих носителей используют современные полимерные материалы, которые могут определять физико-химические свойства наночастиц (гидрофильность, заряд), биологическое поведение (внутриклеточное проникновение, биоадгезия, целенаправленный транспорт), а также характер высвобождения ЛС. На поверхности наночастиц могут располагаться лиганды и другие ПАВ. Нанотехнологии позволяют обеспечить доставку и высвобождение ЛС на клеточном и субклеточном уровне. Такие нанотехнологии разрабатываются для оральных систем доставки инсулина и гепарина.

Следует отметить огромное практическое значение системы доставки в лечении онкологических и сердечно - сосудистых заболеваний, болезней Альцгеймера и Паркинсона. Системы доставки используются для антимикробных, противовоспалительных, генных ЛС, нуклеиновых кислот и вакцин.

**5. Алгоритм работы студентов.**

1. Проводится опрос и беседа со студентами по предложенным вопросам для самоподготовки.

**6. Литература.**

**Основная:**

* + - 1. Государственная фармакопея Республики Беларусь. (ГФ РБ II): Разработана на основе Европейской фармакопеи. В 2 т. Т. 1: Общие методы контроля качества лекарственных средств / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»; под общ.ред. А.А. Шерякова. – Молодечно: Тип. «Победа», 2012. –1220с.
      2. Государственная фармакопея Республики Беларусь в 2 т. Т.2: Контроль качества субстанций для фармацевтического использования и лекарственного растительного сырья / М-во здравоохранения Республики Беларусь, Республиканское УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»; под общ. ред. С.И. Марченко. – 2-е изд. – Молодечно: Типография «Победа», 2016. – 1368с.
      3. Ищенко, В.И. Промышленная технология лекарственных средств / В.И. Ищенко. – Витебск: ВГМУ, 2003. – 567с.
      4. ТКП 030 – 2017 (33050). Производство лекарственных средств. Надлежащая производственная практика. – Минск. Министерство здравоохранения Республики Беларусь. – 216с.
      5. Хишова, О.М. Руководство для выполнения курсовых работ по промышленной технологии лекарственных средств: Рекомендовано учебно-методическим объединением по высшему медицинскому, фармацевтическому образованию Республики Беларусь в качестве пособия для студентов учреждений высшего образования, обучающихся по специальности 1 – 79 01 08 «Фармация» / О.М. Хишова – Витебск: ВГМУ, 2016. – 128с.
      6. Хишова, О. М. Руководство для выполнения лабораторных работ по промышленной технологии лекарственных средств: Рекомендовано учебно-методическим объединением по высшему медицинскому, фармацевтическому образованию Республики Беларусь в качестве пособия для студентов учреждений высшего образования, обучающихся по специальности 1 – 79 01 08 «Фармация» / О.М. Хишова – Витебск, ВГМУ, 2020. – 314с.
      7. Хишова, О. М. Практическое руководство по выполнению лабораторных работ по фармацевтической технологии промышленного производства лекарственных средств для студентов 5 курса заочного отделения / О. М. Хишова – Витебск, 2012. – 182с.

**Дополнительная:**

* + - 1. Об обращении лекарственных средств: Закон Республики Беларусь от 13 мая 2020 г. № 13-З.
      2. Молчанов, Г.И. Фармацевтические технологии: современные электрофизические биотехнологии в фармации /Г.И. Молчанов, А.А. Молчанов, Ю.А. Морозов. – М.: Альфа-М: ИНФРА-М, 2009. – 336с.
      3. ТКП 626 - 2018 (33150) Порядок разработки и постановки продукции на производство. – Минск. Министерство промышленности Республики Беларусь. – 34с.
      4. ТКП 022 – 2012 (02041) Производство лекарственных средств. Порядок разработки и постановки лекарственных средств на производство. – Минск. Департамент фармацевтической промышленности Министерства здравоохранения Республики Беларусь. – 58с.
      5. ТКП 432 – 2012 (02041) Производство лекарственных средств. Валидация методик испытаний. – Минск. Департамент фармацевтической промышленности Министерства здравоохранения Республики Беларусь. – 22с.
      6. ТКП 564 – 2015 (33050) Надлежащая практика фармаконадзора. – Минск. Министерство здравоохранения Республики Беларусь. – 111с.
      7. ТКП 444 – 2017 (33050) Производство лекарственных средств. Классификация и контроль измерений. - Минск. Министерство здравоохранения Республики Беларусь. – 64с.
      8. ТКП 428 – 2017 (33050) Производство лекарственных средств. Контроль качества. – Минск. Министерство здравоохранения Республики Беларусь. – 48с.
      9. ТКП 644 - 2019 (33050). Производство лекарственных средств. Анализ спецификаций теста «Растворение» для твердых дозированных лекарственных форм, для применения внутрь с обычным высвобождением системного действия. - Минск. Министерство здравоохранения Республики Беларусь. – 10с.
      10. ТКП 632 - 2018 (33050). Трансдермальные пластыри. Требования к сведениям, представленным в регистрационном досье. – Минск. Министерство здравоохранения Республики Беларусь.
      11. 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 промышленной технологии

лекарственных средств с курсом ФПК и ПК,

профессор О.М. Хишова