Министерство здравоохранения Республики Беларусь

Учреждение образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов   
медицинский университет»

Кафедра фармацевтических технологий с курсом ФПК и ПК

Утверждено на заседании кафедры

фармацевтических технологий с курсом ФПК и ПК

протокол № \_\_ от \_\_\_\_\_\_\_\_20\_\_\_ г.

МЕТОДИЧЕСКИЕ УКАЗАНИЯ ОБУЧАЮЩИМСЯ

для лабораторного занятия

по промышленной технологии лекарственных средств

специальности 1 -79 01 08 «Фармация»

4 курс, фармацевтический факультет

дневная форма получения высшего образования

Тема занятия: Промышленное производство порошков и сборов

Продолжительность: 4 часа

Составители:

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

Витебск, 2024 г.

**Мотивационная характеристика необходимости изучения темы**

**Цели и задачи занятия:**

**Обучающие цели:**

1. Научить студентов готовить сборы и порошки по технологической схеме промышленного производства.
2. Изучить машины и оборудование, применяемые в производстве сборов и порошков.
3. Научить студентов определять качество сборов и порошков.
4. Научить студентов составлять материальный баланс.
5. Производить анализ готового продукта.

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

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

В ходе изучения темы учебного занятия обучающийся должен

**изучить:**

основные понятия: определение порошкам и сборам, классификацию порошков и сборов;

вопросы промышленного производства порошков и сборов и их стандартизации;

технологическое оборудование, применяемое для производства порошков и сборов.

**научиться:**

проводить стандартизацию приготовленных порошков и сборов и их оформление к реализации.

**отработать:**

навыки составления технологических схем производства порошков и сборов.

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

1. Практический навык: составление технологических схем производства порошков и сборов.

**Междисциплинарные и внутридисциплинарные связи**

Теоретическая часть

При изучении материала по данной теме особое внимание обратить на характеристику порошков и сборов промышленного производства, организацию их производства на фармацевтических предприятиях, а также испытания для порошков и сборов в соответствии с Государственной фармакопеей Республики Беларусь.

***Порошки*** – твердая лекарственная форма для внутреннего и наружного применения, состоящая из одного или нескольких измельченных веществ, обладающая свойством сыпучести.

##### Классификация порошков.

***Порошки для внутреннего применения***представляют собой лекарственную форму, состоящую из твердых отдельных сухих частиц различной степени измельчения, обладающую свойством сыпучести. Они содержат одно или более действующих веществ со вспомогательными веществами или без них и, если необходимо, красители, разрешенные к медицинскому применению и ароматизаторы. Порошки обычно применяют с водой или другой подходящей жидкостью. Их можно также глотать непосредственно.

Многодозовый порошок для отмеривания предписанного количества должен иметь соответствующее приспособление. Каждая доза однодозового порошка должна быть упакована в отдельную упаковку, например, в пакетик или флакон.

При производстве, упаковке, хранении и реализации порошков для внутреннего применения необходимо предпринимать меры, обеспечивающие микробиологическую чистоту в соответствии с требованиями статьи «Микробиологическая чистота лекарственных средств».

***Порошки для наружного применения***представляют собой лекарственную форму, состоящую из твердых отдельных частиц различной степени измельчения, обладающую свойством сыпучести. Они содержат одно или более действующих веществ со вспомогательными веществами или без них и, если необходимо красители, разрешенные к медицинскому применению. Порошки для наружного применения могут содержать одну или несколько доз ЛС.

Порошки, предназначенные для нанесения на большие открытые раны или на сильно поврежденные участки кожи, должны быть стерильными.

Многодозовые порошки упаковываются в контейнеры, снабженные механическим приспособлением для распыления, или в контейнеры под давлением.

При производстве порошков для наружного применения следует предусматривать меры, обеспечивающие необходимый размер частиц, микробиологическую чистоту, если необходима стерильность.

***Порошки «шипучие»*** - однодозовые или многодозовые порошки, содержащие главным образом кислоты и карбонаты или гидрокарбонаты, которые при наличии воды быстро вступают в реакцию с выделением углекислого газа. Они предназначены для растворения или диспергирования в воде перед применением.

***Порошки для ингаляций*** содержат одну или несколько доз порошка. Для более эффективного их использования, действующие вещества могут быть в смеси с носителями. Как правило, порошки вводят с помощью порошковых ингаляторов.

***Порошки для приготовления инъекционных лекарственных средств и инфузий*** представляют собой твердые стерильные вещества, помещенные в контейнеры, при встряхивании с указанным объемом соответствующей стерильной жидкости быстро образуют или прозрачный, свободный от частиц раствор, или однородную суспензию. Лиофилизированные ЛС для парентерального применения рассматривают как порошки для приготовления инъекционных ЛС или инфузий.

***Назальные порошки*** представляют собой порошки, предназначенные для введения в носовую полость посредством подходящего приспособления.

***Порошки и гранулы для приготовления сиропов, растворов и суспензий***соответствуют определению порошки для внутреннего применения.

*В зависимости от состава* порошки делят на простые и сложные, *от характера дозирования* порошки подразделяют на дозированные и недозированные (разделенные и неразделенные на дозы), *от способа применения* бывают для внутреннего и наружного применения. Порошки классифицируют по измельченности, которая определяется размером отверстия сита, через которое порошок может полностью проходить.

*Основные требования, предъявляемые к порошкам:*

* сыпучесть;
* однородность массы;
* однородность содержания;
* однородность дозированных единиц;
* однородность массы одной дозы, высвобожденной из многодозового контейнера (порошки для внутреннего применения в многодозовых контейнерах).

**Однородность содержания**. Однодозовые порошки для внутреннего применения с содержанием действующего вещества менее 2 мг или менее 2% от общей массы должны выдержать требования теста однородность содержания действующего вещества в единице дозированного лекарственного средства.

**Однородность массы.** Однодозовые порошки для внутреннего применения должны выдержать требование теста однородность массы для единицы дозированного лекарственного средства. Тест на однородность массы не требуется, если тест однородности содержания предусмотрен для всех действующих веществ.

**Однородность дозированных единиц.** Однодозовые порошки для внутреннего применения должны выдерживать испытание на однородность дозированных единиц или, если это обосновано и утверждено, испытания на однородность содержания и/или однородность массы. На лекарственное растительное сырье и ЛС из него, представленные в дозированной форме, требования данного раздела не распространяются.

Дополнительные испытания порошков для наружного применения:

- степень измельчения;

- стерильность (если указано на упаковке «Стерильно»).

В зависимости от медицинского применения и способа употребления порошки должны иметь определенный размер частиц.

***Сборы*** – представляют собой смеси нескольких видов измельченного, реже цельного лекарственного растительного сырья, иногда с добавлением солей, эфирных масел, применяемых в качестве лекарственных средств.

**Приготовление сборов состоит из следующих стадий:**

* измельчение;
* просеивание;
* смешивание;
* добавление солей, эфирных масел (бывает не всегда);
* упаковка и оформление.

**Вопросы для аудиторного контроля на занятии**

1. Измельчение. Теоретические основы измельчения. Виды измельчения. Значение процесса измельчения для приготовления порошков и других лекарственных форм (суспензий, мазей, суппозиториев). Влияние размера частиц на терапевтическую активность ЛС.
2. Особенности измельчения растительных материалов. Траворезки. Корнерезки.
3. Машины для измельчения: раздавливающие и истирающие. Валки. Мельница «Эксцельсиор». Основы работы истирающих машин.
4. Ударные мельницы. Молотковые мельницы. Струйные мельницы.
5. Характеристика и принцип работы шаровых и вибрационных мельниц.
6. Ударноцентробежные мельницы. Дисмембраторы. Дезинтеграторы. Основы и режим работы. Техника безопасности.
7. Классификация измельченных материалов. Однородность и степень измельчения порошков, их значение.
8. Машины для ситовой классификации. Качающиеся сита. Инерционные сита. Вибрационные сита.
9. Производительность сит. Трибоэлектрические явления при просеивании. Техника безопасности при просеивании.
10. Характеристика сборов как лекарственной формы. Классификация сборов.
11. Особенности измельчения растительных материалов при производстве сборов, в зависимости от назначения.
12. Технологическая схема производства и номенклатура сборов промышленного производства. Прессованные сборы.
13. Характеристика порошков промышленного производства. Технологическая схема производства порошков в промышленных условиях.
14. Сложные порошки (карловарская соль, порошок щелочной для полоскания, порошок солодкового корня сложный).
15. Фасовка и упаковка порошков. Оценка качества порошков.

Практическая часть

1. Приготовить 10,0 г противоастматического сбора, 10,0 г соли карловарской и 50,0 г детской присыпки.
2. Составить материальный баланс по приготовлению детской присыпки.
3. Начертить технологическую схему производства порошков и сборов.

*Сбор противоастматический*

*Species antiasthimaticae*

*Порошок против астмы, Астматол*

*Pulvis antiasthmaticus*, *Asthmatolum*

Состав:

Белены черной листьев крупноизмельченных /3 мм/

(ГФ РБ II, том 1, с. 643) - 1,0 ч

Красавки листьев крупноизмельченных /3 мм/

(ГФ РБ II, том 2, с.312-314)- 2,0 ч

Дурмана листьев крупноизмельченных /3 мм/

(ГФ РБ II, том 2, с.1221)- 6,0 ч

Натрия нитрата (ГФ РБ II, том 1. 4.1.1., с. 670)- 1,0 ч

Характеристика готового продукта: порошок буровато-зеленого цвета, своеобразного запаха. При сжигании медленно и равномерно тлеет до озоления. Влаги не более 12 %, золы не более 25%, алкалоидов от 0,20-0,25%.

Упаковка: по 50,0-80,0 г в картонных коробках, а также в виде сигарет по 20 штук.

Хранение: В сухом, прохладном защищенном от света месте.

Применение: при бронхиальной астме по 0,5 чайной ложке порошка, закуривают в виде сигарет, либо вдыхают дым.

**Характеристика исходного сырья:**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| НПА | Техническое и торговое название | Содержание, % | Сортность |
| ГФ РБ II, том 2, с.1188 | Белены черной листья | Алкалоидов не менее 0,05% (в пересчете на гиосциамин), потеря в массе при высушивании не более 14%. | по ГФ РБ |
| ГФ РБ II, том 2, с.312-314 | Красавки листья | Алкалоидов не менее 0,3% (в пересчете на гиосциамин), потеря в массе при высушивании не более 13%. | по ГФ РБ |
| ГФ РБ II, том 2, с.1221 | Дурмана листья | Алкалоидов не менее 0,25% (в пересчете на гиосциамин), потеря в массе при высушивании не более 14%. | по ГФ РБ |
| ГФ РБ II, том 1. 4.1.1., с. 670 | Натрия нитрат | Белый или почти белый порошок или гранулы, или бесцветные прозрачные кристаллы, расплывающие на воздухе. Легко растворим в воде, мало растворим в 96 % спирте этиловом. Хранят в воздухонепроницаемом контейнере. | по ГФ РБ |
| ГФ РБ II, том 2, с.309 | Вода очищенная | Бесцветная прозрачная жидкость, рН 5,0-7,0. | по ГФ РБ |

**Описание технологического процесса.**

1,0 г натрия нитрата растворяют в 2 мл воды очищенной. Листья измельчают до размеров частиц 3 мм, отсеивают от пыли. Затем отвешивают нужное количество измельченных листьев в фарфоровой чашке и опрыскивают раствором натрия нитрата при постоянном перемешивании. Массу равномерно раскладывают на лист пергаментной бумаги и сушат при температуре 600С до улетучивания влаги (до массы 10,0 г).

Анализ готового продукта.

Качественные реакции: Алкалоиды группы тропана определяют по реакции Витали-Морена.

Микроскопия.

При рассмотрении под микроскопом порошка в растворе хлоралгидрата видны элементы, свойственные листьям красавки, белены, дурмана.

Количественное определение.

Из лекарственного средства алкалоиды извлекают смесью эфира с аммиаком и после очистки определяют методом нейтрализации. Содержание алкалоидов в ЛС должно быть 0,20-0,25%

Примечание:

В случае более высокого содержания алкалоидов к ЛС добавляют необходимое количество измельченных листьев крапивы из расчета 1 часть натрия нитрата на 9 частей крапивы.

*Соль карловарская искусственная*

*Sal carolinum factitium*

Состав:

Натрия сульфата безводного (ГФ РБ II, том 2, с.735.) 44 части

Натрия гидрокарбоната (ГФ РБ II, том 2, с.714) 36 частей

Натрия хлорида (ГФ РБ II, том 2, с. 740) 18 частей

Калия сульфата (ГФ РБ II, том 1, с. 643) 2 части

Характеристика готового продукта: белый порошок, растворим в 10 частях воды.

Упаковка: по 125,0 г в стеклянные банки или полиэтиленовые пакеты.

Хранение: в качестве слабительного и желчегонного средства.

**Характеристика исходного сырья:**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| НПА | Техническое и торговое название | Содержание, % | Сортность |
| ГФ РБ II, том 2, с.735. | Натрия сульфат безводный | Содержит не менее 98,5% и не более 100,1% Na2SO4 (в пересчете на сухое вещество). | по ГФ РБ |
| ГФ РБ II, том 2, с.714 | Натрия гидрокарбонат | Содержит не менее 99% и не более 101,0% NaHCO3.. | по ГФ РБ |
| ГФ РБ II, том 2, с. 740 | Натрия хлорид | Содержит не менее 99,0% и не более 100,5% NaCl (в пересчете на сухо вещество). | по ГФ РБ |
| ГФ РБ II, том 1, с. 643 | Калия сульфат | K2SO4 (М.м. 174,3). Дикалия сульфат. Бесцветные кристаллы. Растворим в воде. | по ГФ РБ |

**Описание технологического процесса:**

Порошки измельчают и просеивают. Измельченные порошки в указанных соотношениях смешивают по правилу смешивания сложных порошков (после затирания пор ступки смешивания начинают от меньшего количества к большему, соблюдая соотношение 1:5) , просеивают (размер отверстий сита 0,2 мм) и снова перемешивают.

Стандартизация: по количественному содержанию каждого компонента смеси.

*Детская присыпка*

*Aspersio puerilis*

Состав:

Картофельного крахмала (ГФ РБ II, том 2, с.518) 10 частей

Цинка оксида (ГФ РБ II, Т.2, с.1128) 10 частей

Талька (ГФ РБ II, Т.2, с.934) 80 частей

Характеристика готового продукта: белый порошок.

Упаковка: по 50 г в картонные коробки

Хранение: в сухом месте.

Применение: наружное при заболеваниях кожи.

**Характеристика исходного сырья:**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| НПА | Техническое и торговое название | Содержание, % | Сортность |
| 1 | 2 | 3 | 4 |
| ГФ РБ II, том 2, с.518 | Картофельный крахмал | Очень мелкий белый порошок, при сжатии между пальцами скрипит. Практически нерастворим в холодной воде и в 96 % спирте этиловом. Картофельный крахмал не должен содержать зерен крахмала другого происхождения, может содержать в минимальном количестве фрагменты тканей клубня. Потеря в массе при высушивании не более 20,0%. | по ГФ РБ |
| 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. Мягкий белый или бледновато-желтовато-белый аморфный порошок, не содержащий твердых частиц. Поглощает из воздуха диоксид углерода.  Практически нерастворим в воде 96 % спирте этиловом.  Растворяется в разведенных минеральных кислотах, в уксусной кислоте, в растворах гидроксидов щелочных металлов. | по ГФ РБ |
| ГФ РБ II, том 2, с.934 | Тальк | Тальк представляет собой порошкообразный отобранный природный гидратированный магния силикат. М.м. 379,3. Может содержать различные количества связанных минералов, среди которых преобладают хлориты (алюминия гидраты и магния силикаты), магнезит (магния карбонат), кальцит (кальция карбонат) и доломит (кальция и магния карбонат). По внешнему виду мягкий гомогенный порошок белого или почти белого цвета, жирный на ощупь (не абразивный). Практически нерастворим в воде, 96 % спирте, разведенных растворах кислот и щелочей. | по ГФ РБ |

**Описание технологического процесса.**

Все компоненты должны быть в виде наимельчайшего порошка, поэтому их по отдельности предварительно измельчают и просеивают (размер частиц 0,1 мм), смешивают и снова просеивают. На занятии для получения детской присыпки используют шаровую мельницу, которая позволяет одновременно проводить измельчение и смешивание.

**Задания и вопросы для контроля усвоения темы**

1. Представить составы порошка карловарской соли и деткой присыпки, противоастматического сбора.
2. Перечислить основные технологические стадии производства порошков и сборов с указанием видов контроля на каждой технологической стадии.
3. Рассчитать расходный коэффициент и представить расходную пропись при получении детской присыпки с использованием шаровой мельницы.

**Литература**

**Основная:**

* + - 1. Государственная фармакопея Республики Беларусь. (ГФ РБ II): Разработана на основе Европейской фармакопеи. В 2 т. Т. 1: Общие методы контроля качества лекарственных средств / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»; под общ.ред. А.А. Шерякова. – Молодечно: Тип. «Победа», 2012. –1220с.
      2. Государственная фармакопея Республики Беларусь в 2 т. Т.2: Контроль качества субстанций для фармацевтического использования и лекарственного растительного сырья / М-во здравоохранения Республики Беларусь, Республиканское УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»; под общ. ред. С.И. Марченко. – 2-е изд. – Молодечно: Типография «Победа», 2016. – 1368с.
      3. Ищенко, В.И. Промышленная технология лекарственных средств / В.И. Ищенко. – Витебск: ВГМУ, 2003. – 567с.
      4. ТКП 030 – 2017 (33050). Производство лекарственных средств. Надлежащая производственная практика. – Минск. Министерство здравоохранения Республики Беларусь. – 216с.
      5. Хишова, О.М. Руководство для выполнения курсовых работ по промышленной технологии лекарственных средств: Рекомендовано учебно-методическим объединением по высшему медицинскому, фармацевтическому образованию Республики Беларусь в качестве пособия для студентов учреждений высшего образования, обучающихся по специальности 1 – 79 01 08 «Фармация» / О.М. Хишова – Витебск: ВГМУ, 2016. – 128с.
      6. Хишова, О. М. Руководство для выполнения лабораторных работ по промышленной технологии лекарственных средств: Рекомендовано учебно-методическим объединением по высшему медицинскому, фармацевтическому образованию Республики Беларусь в качестве пособия для студентов учреждений высшего образования, обучающихся по специальности 1 – 79 01 08 «Фармация» / О.М. Хишова – Витебск, ВГМУ, 2020. – 314с.
      7. Хишова, О. М. Практическое руководство по выполнению лабораторных работ по фармацевтической технологии промышленного производства лекарственных средств для студентов 5 курса заочного отделения / О. М. Хишова – Витебск, 2012. – 182с.
      8. Фармакопея Евразийского экономического союза. – М.: Евразийская эконом. комиссия. – 2020. – Т. 1, ч. 1. – 584 с.

**Дополнительная:**

* + - 1. ТКП 104 – 2017 (33050). Производство лекарственных средств. Порядок разработки норм расхода сырья и материалов. – Минск. Министерство здравоохранения Республики Беларусь. – 24с.
      2. ТКП 428 – 2017 (33050) Производство лекарственных средств. Контроль качества. – Минск. Министерство здравоохранения Республики Беларусь. – 48с.
      3. Фармацевтическая разработка: концепция и практические рекомендации. Научно-практическое руководство для фармацевтической отрасли / Под ред. Быковского С.Н., проф., д.х.н. Василенко И.А., проф., д.фарм.н. Деминой Н.Б., к.фарм.н. Шохина И.Е., к.х.н. Новожилова О.В., Мешковского А.П., Спицкого О.Р. – М. Изд-во Перо, 2015. – 472с.

Зав. кафедрой фармацевтических технологий

с курсом ФПК и ПК,

профессор О.М. Хишова