

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ
ДОНЕЦКОЙ НАРОДНОЙ РЕСПУБЛИКИ
ГОСУДАРСТВЕННОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ДОНЕЦКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ТЕХНИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

МЕТОДИЧЕСКИЕ УКАЗАНИЯ
К САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЕ
по дисциплине
«Технология готовых лекарственных форм»

Донецк

2021

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ
ДОНЕЦКОЙ НАРОДНОЙ РЕСПУБЛИКИ
ГОСУДАРСТВЕННОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ДОНЕЦКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ТЕХНИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
КАФЕДРА «ОБЩАЯ, ФИЗИЧЕСКАЯ И ОРГАНИЧЕСКАЯ ХИМИЯ»

**МЕТОДИЧЕСКИЕ УКАЗАНИЯ
К САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЕ
по дисциплине
«Технология готовых лекарственных форм»**

для обучающихся по направлению подготовки
18.03.01 «Химическая технология»,
профиль «Химическая технология химико-фармацевтических препаратов и
косметических средств»
всех форм обучения

РАССМОТРЕНО:
на заседании кафедры
общей, физической и органической химии
протокол № 2 от 27.09.2021 г.

УТВЕРЖДЕНО:
на заседании
Учебно-издательского
совета ГОУВПО «ДОННТУ»
протокол № 9 от 07.10.2021 г.

Донецк
2021

УДК 615.12
ББК 24
М54

Составитель:

Рублева Людмила Ивановна - кандидат химических наук, доцент кафедры общей, физической и органической химии ГОУВПО «ДОННТУ».

М54 Методические указания к самостоятельной работе по дисциплине «Технология готовых лекарственных форм» [Электронный ресурс]: для обучающихся по направлению подготовки 18.03.01 «Химическая технология»; профиль «Химическая технология химико-фармацевтических препаратов и косметических средств» всех форм обучения/ ГОУВПО «ДОННТУ», Каф. общей, физической и органической химии; сост. Л.И.Рублева - Донецк: ДОННТУ, 2021. – Систем. требования: ZIP-архиватор. – Загл. с титул. экрана.

Методические указания к самостоятельной работе включают краткое изложение основных теоретических основ и положений технологии готовых лекарственных форм, содержат методические рекомендации к получению основных лекарственных форм заводского изготовления, рассматривают общие принципы организации фармацевтических производств, учат правильному составлению материального баланса по стадиям и готовому продукту. Способствуют формированию устойчивых знаний и навыков по дисциплине. Рекомендуется использовать для самоконтроля самостоятельной работы и выполнения контрольных заданий студентов заочной формы обучения.

УДК 615.12
ББК 24

ОГЛАВЛЕНИЕ

	Общие методические рекомендации	4
1	Основные процессы производства готовых лекарственных форм. Сырье, используемое для производства. Сушка в химико-фармацевтической промышленности. Изучение общих правил по технике безопасности и охране труда. Составление материального баланса по стадиям и готовому продукту. Промышленный регламент	6
2	Основные требования, предъявляемые к производствам готовых лекарственных форм. Стерилизация. Термическая и химическая стерилизация. Способы сохранения стерильности оборудования. Подготовка тары, упаковочного материала. Спиртовые медицинские растворы. Определение концентрации, разведение и укрепление спирта. Водоподготовка	14
3	Процессы измельчения и классификации, типы измельчающих устройств. Сита, ситовые механизмы. Измельчение. Просеивание. Смешение. Таблетки и драже как готовая лекарственная форма. Желатиновые капсулы. Получение сложных порошков	20
4	Линименты и мази. Технология приготовления линиментов и мазей. Суппозиторные лекарственные формы. Технологическая схема приготовления суппозиторий. Сиропы.	24
5	Лекарства в ампулах. Водные растворы. Приготовление жидкостей для ампулирования. Способы стабилизации растворов, используемых для ампулирования. Контроль качества. Ингаляционные лекарственные формы. Перемешивание жидкости. Очистка растворов: отстаивание, фильтрование, центрифугирование.	27
6	Настойки и экстракты. Способы их получения. Технологическая схема производства. Типы настоек. Соотношение сырья и экстрагента. Классификация и стандартизация настоек. Способы приготовления настоек. Мацерационный и перколяционный способы их производства. Технологическая схема производства настоек.	32
7	Классификация и стандартизация настоек. Упаковка, дозирование и фасовка жидких лекарственных форм	37
8	Сухие, густые и жидкие экстракты. Экстрагенты, используемые для извлечения активных веществ. Способы сушки, используемые для приготовления сухих экстрактов	39
9	Получение густых и сухих экстрактов. Стандартизация	42
10	Лекарственные средства, получаемые из природного сырья. Получение максимально-очищенных (новогалаеновых) фитопрепаратов. Стандартизация	45
11	Препараты биогенных стимуляторов и свежих растений	47
12	Органопрепараты. Гормоны щитовидной и паращитовидной желез. Гормоны надпочечников (кортизоны и адреналин). Инсулин. Технология его получения. Пролонгированные формы инсулина. Препараты ферментов. Препараты неспецифического действия. Классификация. Получение Стандартизация	50
	Вопросы для подготовки к экзамену	53
	Список рекомендуемой литературы	56

ОБЩИЕ МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Данные методические рекомендации предназначены для самостоятельной работы обучающихся по основным разделам курса технологии готовых лекарственных форм, оказания существенной помощи при подготовке к выполнению практических работ и контрольных заданий.

В методических рекомендациях представлены следующие материалы: краткое изложение основных теоретических основ и положений технологии готовых лекарственных форм, методические рекомендации к получению основных лекарственных форм заводского изготовления, общие принципы организации фармацевтических производств, составление материального баланса по стадиям и готовому продукту, расчет технико-экономических показателей фармацевтической продукции. Способствуют формированию устойчивых знаний и навыков по дисциплине. Рекомендуется использовать для самоконтроля самостоятельной работы и выполнения контрольных работ для студентов заочной формы обучения.

Приведен перечень вопросов для сдачи экзамена по дисциплине.

Приведены вопросы и задания для контроля и самоконтроля по всем разделам дисциплины.

Номер варианта работы (индивидуального задания) устанавливается по последней цифре номера зачетной книжки студента. Например, если номер зачетной книжки 815911, то вариант контрольной работы — 1, если 815928, то вариант — 8. Титульный лист индивидуального задания оформляется следующим образом:

Индивидуальное задание по дисциплине
«Технология готовых лекарственных форм»
студента заочного факультета, гр.
Ф.И.О.
номер зачетной книжки

Письменную работу необходимо оформлять аккуратно: писать четко и ясно, оставляя поля для пометок преподавателя; номера и условия задач переписывать в такой последовательности, в которой они указаны в задании. Решение задач и ответы на теоретические вопросы должны быть обоснованы. В конце работы должна стоять дата ее выполнения и подпись обучающегося. Работы, выполненные не по своему варианту, не засчитываются.

Индивидуальное задание включает шесть заданий по всем представленным разделам дисциплины.

Варианты индивидуальных заданий

Вариант	Номера заданий
1	1, 11, 21, 31, 41, 51
2	2, 12, 22, 32, 42, 52
3	3, 13, 23, 33, 43, 53
4	4, 14, 24, 34, 44, 54
5	5, 15, 25, 35, 45, 55
6	6, 16, 26, 36, 46, 56
7	7, 17, 27, 37, 47, 57
8	8, 18, 28, 38, 48, 58
9	9, 19, 29, 39, 49, 59
0	10, 20, 30, 40, 50, 60

**Основные процессы производства готовых лекарственных форм.
Сырье, используемое для производства. Сушка в химико-фармацевтической
промышленности. Изучение общих правил по технике безопасности и
охране труда. Составление материального баланса по стадиям и готовому
продукту. Промышленный регламент**

Цель занятия: Изучение основных принципов организации промышленного производства лекарств. Инструктаж по ТБ. Составление промышленного и лабораторного регламента, составление материального баланса на продукты действующие вещества по операциям, стадиям и в целом на процесс.

Технология - наука, изучающая способы превращения сырья в продукты потребления.

Фармацевтическая технология - наука, изучающая способы превращения сырья в лекарственные средства.

Промышленное производство ГЛФ предусматривает массовый, серийный выпуск препаратов на основе широкого использования машин, аппаратов, поточных, механизированных и автоматизированных линий, согласно технологических схем производства.

Основные принципы организации промышленного производства лекарств:

1. Ориентация на исходное сырье (производство органопрепаратов и препаратов из растительного сырья).
2. Ориентация на потребителя.
3. Ориентация на энергоресурсы.
4. Ориентация на пути сообщения.
5. Ориентация на квалифицированные кадры.

Основная структурная единица предприятия – цех. Цеха бывают основные (галеновые, таблеточные и др.), вспомогательные (цех водоподготовки, тарно-полиграфический и др.), подсобные (ремонтно-механический).

Общие принципы расположения машин и аппаратов в цехах:

1. Цеховые расположения оборудования (измельчительный, сушильный, фасовочный и др.).
2. Расположение оборудования по ходу технологического процесса.
3. Смешанное расположение оборудования.

В соответствии с требованиями GMP (good manufacturing practice — правила, которые устанавливают требования к организации производства и контролю качества лекарственных средств для медицинского и ветеринарного применения) оборудование следует проектировать, конструировать, располагать, приспособлять и эксплуатировать таким образом, чтобы оно соответствовало проводимым операциям. Расположение и конструкция оборудования должны сводить к минимуму риск ошибок и обеспечивать возможность эффективной очистки и обслуживания в целях исключения перекрестной контаминации, накопления пыли или грязи и вообще любых неблагоприятных факторов для качества продукции. Те части технологического оборудования, которые

соприкасаются с продукцией, не должны вступать с ней в реакцию, выделять или абсорбировать вещества в такой степени, чтобы это могло повлиять на качество продукции и представлять таким образом какую-либо опасность.

Основные технологические понятия и термины, их условные обозначения

Технологический (производственный) процесс – это научно обоснованный комплекс действий (работы), необходимый для получения готового продукта. Он складывается из ряда последовательных стадий.

Под отдельной *технологической стадией* производства подразумевается совокупность технологических операций, как физических, так и химических, приводящих к получению какого-либо определенного промежуточного продукта (полупродукта).

Технологическая операция – это элементарная часть производственного процесса или технологической стадии, выполненная за один прием машиной или отдельным аппаратом или отдельными работниками.

Деление сложного производства на отдельные стадии имеет свое отражение и в структуре производства, его цехов, участков. При этом различают:

- периодический процесс;
- непрерывный процесс;
- полунепрерывный процесс.

Преимущества непрерывного процесса:

а) относительно легко достигается полная механизация и автоматизация производства, повышается производительность труда, уменьшается стоимость продукции, снижается доля ручного труда до минимума;

б) продукт получается более однородным и обладает лучшим качеством;

в) сокращается продолжительность производственного цикла и уменьшается расход сырья.

Сырье – это исходные вещества заданного качества, исключая упаковочные материалы, необходимые для получения того или иного готового продукта, они обозначаются на схемах кружком.

Готовый продукт – это продукт, прошедший все стадии технологического процесса, включая окончательную упаковку и маркировку, и отвечающий требованиям НД (нормативных документов). Готовый продукт на схеме обозначается ромбом.

Продукт, полученный в ходе технологического процесса и не отвечающий требованиям НД, называется *браком*. Брак бывает исправимым и окончательным.

В процессе переработки сырья образуются иногда отдельные фракции, содержащие вещества, обладающие потребительской ценностью. Они называются *отходами* и обозначаются на схеме треугольником с вершиной вниз.

При переработке отходов часто получается *побочный продукт*, который обладает потребительской ценностью, но не входит в состав готового продукта; обозначается квадратом, как и *промежуточный продукт*.

Промежуточный продукт – это частично обработанное сырье, которое должно пройти последующие стадии производственного процесса прежде, чем

оно станет не расфасованной продукцией.

Отработанное сырье, не содержащее веществ, обладающих потребительской ценностью, называется *отбросом*, на схеме обозначается треугольником вершиной вверх.

В длинные прямоугольники вписываются названия отдельных технологических операций, стрелки указывают направление материальных потоков, т.е. направление технологического процесса.

Серия – это определенное количество исходного сырья, упаковочных материалов или продукции, подвергаемое обработке в одном или в ряде последовательных технологических процессов таким образом, что можно рассчитывать на их однородность.

Материальный баланс

Уровень организации технологического процесса характеризует материальный баланс. Он представляет собой соотношение между количеством исходного материала и количеством полученного готового продукта, отбросов производства и материальных потерь, которые всегда имеют место в процессе производства вследствие распыления, испарения, налипания материалов к стенкам аппаратов и т.д. Чем более совершенен технологический процесс, чем более он механизирован и автоматизирован, тем выше технологический выход и ниже технологическая трата, расходный коэффициент и расходные нормы исходного сырья.

Материальный баланс составляется на каждую операцию, на стадию и в целом на процесс. Он составляется по количеству получаемого продукта и использованного исходного сырья, либо по содержанию действующих веществ. Таким образом, материальный баланс позволяет выявить слабые места в производственном процессе, и совершенствовать те или иные машины и автоматы, шире внедрять прогрессивные технологии в производство.

Материальный баланс бывает:

а) сокращенным: $g_1 = g_2 + g_5$

б) развернутым: $g_1 = g_2 + g_3 + g_4 + g_5$

g_1 - исходное сырье; g_2 - готовый продукт; g_3 - побочный продукт; g_4 - отброс;

g_5 - материальные потери.

Расчет технико-экономических показателей.

Материальный баланс может быть составлен в виде таблицы, графика или диаграммы.

При *периодическом* процессе материальный баланс рациональнее составлять *на одну загрузку* основного аппарата, а при *непрерывном* – на единицу времени (час, смену, сутки). Материальный баланс, составленный на одну загрузку, используется при составлении регламента и дает возможность сразу произвести необходимые тепловые и аппаратурные расчеты. С помощью материального баланса можно определить одну из статей прихода или расхода. На материальный баланс нельзя смотреть как на нечто неизменное. При

внедрении рационализаторских предложений или усовершенствовании технологического процесса, а также при правильном обращении с сырьем и полупродуктами, материальный баланс изменяется.

1. Технологический выход:

$$\eta = \frac{g_2}{g_1} 100\%; \quad \text{или} \quad \eta = \frac{g_2}{g_1 - (g_3 + g_4)} 100\%;$$

2. Технологическая трата:

$$\varepsilon = \frac{g_3}{g_1} 100\%; \quad \text{или} \quad \varepsilon = \frac{g_3}{g_1 - (g_3 + g_4)} 100\%;$$

3. Расходный коэффициент:

$$K_{расх.} = \frac{g_1}{g_2} > 1; \quad \text{или} \quad K_{расх.} = \frac{g_1 - (g_3 + g_4)}{g_2} > 1.$$

Технологический регламент

Технологический регламент производства – это нормативно-технический документ, устанавливающий методы производства, технологические нормативы, технические средства, условия и порядок проведения технологических процессов в производстве химико-фармацевтической продукции, обеспечивающий получение лекарственного препарата с показателями качества, отвечающими требованиям фармакопейной статьи (ФС, ВФС, ТУ, ГОСТ), а также устанавливающий безопасность ведения работ и достижение оптимальных технико-экономических показателей конкретного производства.

Для внедрения в производство нового препарата на него разрабатывают технологический регламент. Разработка идет в четыре этапа: сначала разрабатывают *лабораторный регламент*, то есть технологический документ, которым завершаются научные исследования в лабораторных условиях при разработке метода производства нового лекарственного средства.

Затем составляется *опытно-промышленный регламент* – технологический документ, которым завершается отработка новой технологии производства лекарственного средства на опытно-промышленной установке. Опытно-промышленный регламент используется для изготовления и испытания опытных образцов (партий) новых лекарственных средств в полупроизводственных условиях, отработки качественных показателей нового лекарственного средства, вводимых в ВФС и используемых при проектировании промышленного производства новой продукции.

Пусковой (временный) регламент представляет собой технологический документ, на основании которого осуществляют ввод в эксплуатацию и освоение вновь созданного промышленного производства лекарственного средства.

Промышленный регламент – это технологический документ действующего производства лекарственного средства. Его составляют на основе пускового регламента, после внесения в него изменений и дополнений, принятых при освоении производства. На основе промышленного регламента осуществляется серийный выпуск товарной продукции.

Существует также *типовой регламент*, который составляется на производство нескольких однородных препаратов, технология которых почти идентична. *Типовой регламент* – это руководящий нормативный документ, устанавливающий стандартные (унифицированные) технологические методы производства, нормы и нормативы, технические средства для процесса производства однородной группы продукции (таблетки, сборы, растворы и т.п.)

Промышленный регламент в соответствии с Национальным стандартом РФ Производство лекарственных средств, организационно-технологическая документация ГОСТ Р 52550-2006 состоит из следующих разделов:

1. Характеристика конечной продукции производства.
2. Химическая схема производства.
3. Технологическая схема производства.
4. Аппаратурная схема производства.
5. Характеристика сырья, материалов, полуфабрикатов.
6. Изложение технологического процесса.
7. Материальный баланс.
8. Переработка и обезвреживание отходов производства.
9. Контроль производства и управление технологическим процессом.
10. Техника безопасности, пожарная безопасность и производственная санитария.
11. Охрана окружающей среды.
12. Перечень производственных инструкций.
13. Техничко-экономические нормативы.
14. Информационные материалы.

Регламент является основным документом производства и отступление от него недопустимо. Наблюдение за точным выполнением регламента возложено на ОТК (отдел технического контроля) каждого предприятия.

Общие положения и основные тенденции развития фармацевтического производства в соответствии с требованиями GMP

На основании Good manufacturing practices for pharmaceutical products (WHO Technical Report Series, № 823, 1992) для составления национальных руководств по фармацевтическому производству в странах СНГ составлен проект «Надлежащая производственная практика фармацевтических препаратов». Согласно руководству по GMP лицензированные фармацевтические препараты должны производиться только лицензированными производителями (владельцами лицензии на производство), деятельность которых регулярно инспектируется компетентными национальными уполномоченными органами. Руководство применимо ко всем процессам при крупносерийном производстве лекарств в виде готовых лекарственных средств, включая серийное производство в больницах и приготовление образцов для клинических испытаний.

Надлежащая фармацевтическая (GMP) практика представляет собой ту часть обеспечения качества, которая гарантирует, что продукцию постоянно производят и контролируют по стандартам качества, соответствующим ее назначению, и как того требует торговая лицензия. Правила GMP направлены, в

первую очередь, на снижение риска, присущего любому фармацевтическому производству, который нельзя полностью предотвратить посредством испытаний готовой продукции. Такой риск обусловлен, в основном, перекрестной контаминацией (особенно непредвиденными контаминантами) и путаницей (беспорядком), вызванной ошибочным этикетированием упаковок. Требования GMP:

-все производственные процессы должны быть четко установлены, их следует систематически пересматривать в соответствии с накопленным опытом и демонстрировать возможность постоянного производства фармацевтических препаратов требуемого качества в соответствии с их спецификациями;

-критические этапы производственных процессов и любые существенные изменения, вносимые в процессы, должны быть валидированы (валидация – документированное действие, доказывающее, что какая-либо методика или процесс, оборудование, сырье, деятельность или система действительно приводит к ожидаемым результатам);

-должны быть предусмотрены все необходимые средства, включая:

а) обученный персонал соответствующей квалификации;

б) адекватные помещения и площади;

в) соответствующее оборудование и обслуживание;

г) надлежащее исходное сырье и материалы, первичные упаковки и этикетки; д) утвержденные методики и инструкции;

е) соответствующие хранение и транспортировка;

ж) адекватный персонал, лаборатории и оборудование для контроля в процессе производства, за которые несет ответственность руководство производственного отдела;

-должны в наличии инструкции и методики, написанные ясно и однозначно, специфичные для используемых средств;

-операторы должны быть обучены правильному ведению процессов;

-протоколы следует составлять (рукописным способом и/или при помощи регистрирующих приборов) во время производства, чтобы подтвердить, что все требуемые этапы, установленные методиками и инструкциями, действительно были осуществлены, что они полностью регистрируются и исследуются любые существенные отклонения, и что количество и качество продукции соответствует ожидаемым;

-протоколы, охватывающие производство и оптовую реализацию, которые обеспечивают прослеживаемость полной истории серии, хранятся в исчерпывающей и доступной форме;

-надлежащее хранение и оптовая реализация продукции должны сводить к минимуму любой риск для ее качества;

-должна быть в наличии система отзыва любой серии продукции из торговой сети или поставки;

-должны рассматриваться рекламации на проданные препараты, исследоваться причины дефектов качества и приниматься соответствующие меры в отношении дефектной продукции, а также для предотвращения повторений таких дефектов.

Примеры решения заданий.

После ознакомления с общими вопросами промышленного производства лекарств, производственной терминологией, этапами оформления лабораторного регламента по заданию преподавателя каждый студент должен решить следующие задачи на составление материального баланса и расчет технико-экономических показателей.

Пример № 1. Составить материальный баланс, найти технологический выход, технологическую трату и расходный коэффициент по стадиям и на процесс в целом, если в производстве сложного порошка из 150 кг исходных материалов после измельчения получено 147 кг, после просеивания 142,5 кг, после смешения компонентов - 141 кг продукта. Какова расходная норма исходных материалов для получения 200 кг сложного порошка?

РЕШЕНИЕ:

Материальный баланс: $g_1 = g_2 + g_3 + g_4 + g_5$

Если: $g_3 = 0$; $g_4 = 0$, то $g_1 = g_2 + g_5$; $g_5 = g_1 - g_2$.

Стадия измельчения: $150 - 147 = 3$ кг

Стадия просеивания: $147 - 142,5 = 4,5$ кг

Стадия смешения компонентов: $142,5 - 141 = 1,5$ кг

Для стадии измельчения:

Технологический выход: $\eta = g_2 / g_1 * 100\% = 147 / 150 * 100\% = 98\%$

Технологическая трата: $\varepsilon = g_5 / g_1 * 100\% = 3 / 150 * 100\% = 2\%$

Расходный коэффициент: $K_{расх} = g_1 / g_2 = 150 / 147 = 1,024$

Для стадии просеивания расчет ведется аналогично:

$\eta = 96,94\%$; $\varepsilon = 3,06\%$; $K_{расх.} = 147 / 142,5 = 1,031$

Для стадии смешения компонентов расчет ведется аналогично:

$\eta = 98,95\%$; $\varepsilon = 1,05\%$; $K_{расх.} = 1,016$

В целом на технологический процесс:

Общий материальный баланс: $150 - 141 = 9$ кг

$\eta = 94\%$; $\varepsilon = 6\%$; $K_{расх.} = 1,064$

Расходная норма исходного материала на получение 200 кг сложного порошка с учетом расходного коэффициента:

$N_{расх.} = K_{расх.} * g_2$, где $N_{расх.}$ - это g_1 , а заданное $g_2 = 200$ кг;

$N_{расх.} = 1,064 * 200 = 212,8$ кг.

Пример № 2. Рассчитать расходную норму и составить материальный баланс, найти технологический выход, технологическую трату, если при приготовлении 1 кг сложного порошка расходный коэффициент составляет 1,030.

РЕШЕНИЕ:

Расходная норма исходного сырья: так как по условию задачи $g_2 = 1,0$ кг, то

$N_{расх.} = K * g_2 = 1 * 1,030 = 1,030$ кг, то есть $g_1 = 1,030$ кг;

Материальный баланс: $g_1 = g_2 + g_5$; $1,030 = 1,0 + 0,03$

Технологический выход: $\eta = g_2 / g_1 * 100\% = 1,0 / 1,030 * 100\% = 97,06\%$

Технологическая трата:

$\varepsilon = g_5 / g_1 * 100\% = 0,030 / 1,030 * 100\% = 2,94\%$

Пример № 3: 100 кг настойки ландыша расфасовывали по 10 г в склянки. При этом получилось 9950 склянок. Составьте материальный баланс, рассчитайте технико-экономические показатели: выход, трату, расходный коэффициент.

РЕШЕНИЕ:

Материальный баланс может быть представлен в виде таблицы.

	П р и х о д	кг	%		Р а с х о д	кг	%
1.	Настойка ландыша (g_1)	100	100	1.	Настойка ландыша (g_2)	99,50	99,5
				2.	Потери (g_5)	0,50	0,5
	В с е г о	100	100		В с е г о	100	100

Примечание: Иногда при составлении материального баланса в виде таблиц целесообразно учитывать дополнительные данные: удельный вес, состав сырья, содержание действующих веществ и т.д

Расфасовано по 10 г * 9950 скл. = 99,5 кг.

Технологический выход: $\eta = g_2 / g_1 * 100\% = 99,50 / 100,0 * 100\% = 99,5\%$

Технологическая трата: $\varepsilon = g_5 / g_1 * 100\% = 0,50 / 100,0 * 100\% = 0,5\%$

Расходный коэффициент: $K_{расх} = g_1 / g_2 = 100 / 99,5 = 1,005$

Контрольные задания

Задание № 1: Составьте материальный баланс на производство 15 кг густого экстракта красавки, содержащего 1,5 % алкалоидов, если в качестве исходного сырья было использовано 100 кг листьев красавки, содержащих 0,3 % алкалоидов.

Задание № 2. Определите потери (в кг и в %), если для получения мази Вилькинсона было взято: дегтя березового 150 кг, нефти нафталанской 301,5 кг, мела очищенного 100,5 кг, мыла зеленого 301 кг, серы 150,5 кг, а получено 1000 кг мази.

Задание № 3. Условие задачи дано в виде таблицы. Заполните таблицу, найдите потери, составьте материальный баланс, рассчитайте технологический выход, технологическую трату, расходный коэффициент.

	П р и х о д	Абс.содерж этанол	% содерж Этанол		Р а с х о д	Абс.сод. этанол	% сод. этанол
1.	Экстрагент – этанол 140 мл (20° С)		40	1.	Настойка – 100мл		38
				2.	Спирт-рекуперат – 102 мл		16
				3	Потери		
	В С Е Г О				В С Е Г О		

Задание №4. При измельчении 100,0 г салицилата натрия на лабораторной шаровой мельнице получено 96,0 г измельченного продукта. После просеивания

получили просев в количестве 77,0 г и отсев 15,8 г. Составить материальный баланс по стадиям (измельчения, просеивания) с учетом отходов. Найти выход, трату и расходный коэффициент (K_p).

Задание №5. На двух предприятиях один и тот же продукт производится при расходных коэффициентах, равных 1,012 и 1,062. Где лучше организован производственный процесс?

Задание №6. При производстве детской присыпки по фармакопейной прописи, считая 1 ч. за 3 кг, получено 278 кг продукта. Составьте материальный баланс, определите выход, трату и расходный коэффициент. Составьте рабочую пропись, обеспечивающую получение 200 кг готового продукта.

Контрольные вопросы по теме занятия

1. Назовите преимущества промышленного производства ГЛФ. Какова их доля в современном арсенале лекарственных средств?
2. Каковы основные тенденции развития фармацевтического производства в РФ?
3. Каковы условия организации укрупненного фармацевтического предприятия?
4. Какова структура фармацевтических предприятий?
5. Что такое технологический процесс? Какова его структура и виды?
6. Назовите основные технологические понятия и термины. Дайте их определение.
7. Что является критерием правильности организации технологического процесса?
8. Как составляется материальный баланс?
9. Как рассчитывают технико-экономические показатели?
10. Что такое промышленный регламент? Из каких разделов он состоит? Назовите этапы его разработки.
11. Что такое GMP? Из каких частей состоит?
12. Каковы основные положения и требования по GMP (по руководству «Надлежащая производственная практика фармацевтических препаратов») к производству лекарственной продукции?
13. Каковы основные требования ТБ, пожарной безопасности и производственной санитарии на фармацевтических предприятиях?

Основные требования, предъявляемые к производствам готовых лекарственных форм. Стерилизация. Термическая и химическая стерилизация. Способы сохранения стерильности оборудования. Подготовка тары, упаковочного материала. Спиртовые медицинские растворы.

Определение концентрации, разведение и укрепление спирта.

Водоподготовка.

Цель занятия: Научиться правильно проводить расчеты по разведению и укреплению водных и спиртовых растворов. Изучить водоподготовку и оборудование, применяемое в данном технологическом процессе.

Машиной – называется сочетание механизмов, предназначенных для преобразования энергии и совершения работы. Ее основные части: двигательный,

передаточный и исполнительный механизмы. Их работа протекает во взаимосвязи. К машинам относятся насосы, компрессоры, валковые и другие дробилки, таблеточные машины и др.

Аппарат – это устройство, в котором происходит воздействие на сырье или продукт, сопровождающееся изменением его физико-химических и технологических свойств, а также агрегатного состояния (например, перколяторы, сушилки, конденсаторы и т.д.). Основной частью аппарата является рабочая камера, куда помещается сырье или продукт.

Основные характеристики машин и аппаратов

- | | |
|------------------------|--|
| 1. Производительность; | 3. Коэффициент полезного действия (КПД); |
| 2. Мощность; | 4. Коэффициент заполнения аппарата. |

Алкоголиметрия

Следует отметить, что многие производственные процессы фармацевтической технологии требуют потребления значительных количеств спирта и спиртоводных растворов в качестве как основного (растворитель в медицинских спиртовых растворах, например, спиртовой раствор йода 5%-й, экстрагент в жидких экстракционных препаратах, например, настойки, экстракты и др.), так и вспомогательного вещества (консервант, например, сиропы, соки и др.).

Однако этиловый спирт огнеопасен, при работе с ним необходимо строго соблюдать требования противопожарной безопасности и правила ТБ. Кроме того, этиловый спирт фармакологически неиндифферентен, оказывает местное прижигающее и общее наркотическое действие, что необходимо учитывать при приготовлении лекарственных форм.

Это ставит большую задачу по контролю и учету этилового спирта в фармацевтическом производстве при получении медицинских спиртовых растворов, экстракционных препаратов, (настоек, экстрактов, органопрепаратов и т.д.) и других лекарственных форм.

Медицинские спиртовые растворы на крупных и малых производствах приготавливают в отдельных помещениях с соблюдением правил работы с огне- и взрывоопасными веществами. Технология медицинских спиртовых растворов сводится к обычному растворению лекарственных веществ в спирте соответствующей концентрации. Растворение проводят в герметически закрывающихся реакторах из-за легкой летучести этанола, особенно концентрированного, без нагревания. Фильтрацию спиртовых растворов проводят только под давлением через друк-фильтры, так как при использовании вакуумных фильтров происходит закипание жидкости и наблюдаются большие потери этанола. Если проанализировать прописи медицинских спиртовых растворов, то нетрудно заметить стремление к максимальной экономии спирта (часть его заменяется водой).

Номенклатура медицинских спиртовых растворов значительна, в ГФ включены только прописи спиртовых растворов йода 5% и 10%. По применению они делятся на внутренние, например, настойки, получаемые растворением

сухого экстракта в спирте нужной концентрации (настойка чилибухи, настойка сабура, «Корвалол» и др.), либо наружные, например, спиртовой раствор бриллиантовой зелени, «Меновазин» и др. Важным показателем качества являются концентрация этанола в готовом растворе.

Краткая характеристика этилового спирта

1. Спирт хорошо растворяет многие алкалоиды, гликозиды, эфирные масла, смолы и другие вещества (камфора, борная кислота и др.), которые в воде растворяются в незначительных количествах.

2. Спирт значительно труднее проникает через стенки клеток, чем вода, т.к. вызывает коагуляцию белков и слизистых веществ за счет разрушения гидратного слоя биомолекул. Чем ниже концентрация спирта, тем легче он проникает внутрь клетки.

3. Спирт инактивирует ферменты.

4. Спирт свыше 20% концентрации является бактерицидной средой, в которой не развиваются микроорганизмы.

5. Спирт достаточно летуч, поэтому спиртовые извлечения легко сгущаются. Однако спиртовые растворы должны плотно закупориваться.

6. Спирт огнеопасен, при работе с ним необходимо строго соблюдать требования противопожарной безопасности и правила ТБ.

7. Спирт фармакологически неиндифферентен, обладает резким запахом, жгучим вкусом, оказывает прижигающее местное и наркотическое общее действие, что необходимо учитывать при приготовлении лекарственных форм.

Алкоголиметрия – это комплекс мероприятий по контролю и учету спирта, по методам определения его концентрации, разведению и укреплению, а также его хранению и отпуску.

В настоящее время концентрация спирта выражается в объемных процентах и в процентах по массе. Если специально не оговаривается, то подразумеваются объемные проценты, а количество спирта и его растворов выражается в литрах или декалитрах при 20°C.

При разведении спирта водой наблюдается явление контракции, т.е. уменьшение объема смеси против арифметической суммы воды и спирта за счет сжатия.

Концентрацию спиртоводных смесей можно найти по алкоголиметрическим таблицам ГФ РФ XIII издания, том 3-й, предварительно определив:

а) либо плотность раствора с помощью денсиметра, ареометра; б) либо температуру кипения смеси (дистилляционный метод);

в) либо показатель преломления раствора с помощью рефрактометра.

Для расчетов количеств этилового спирта и воды при разведении и укреплении этанола используют алкоголиметрические таблицы (ГФ РФ XIII издания, том 3).

Водоподготовка. В фармацевтическом производстве широко применяются очищенная (дистиллированная) и деминерализованная (обессоленная) вода как для приготовления лекарственных форм (разведение, экстрагирование и др.), так

и для проведения вспомогательных операций (мойка флаконов, ампул, промывание осадков на фильтре и др.).

Водоподготовка состоит из следующих операций:

1. Фильтрация воды от нерастворимых механических примесей.
2. Декарбонизация (умягчение) воды (известково-содовым способом).
3. Коагуляция коллоидных примесей и разрушение органических примесей.
4. Деминерализация (обессоливание) воды.
5. Дистилляция (перегонка) воды.

Предварительные операции по водоподготовке повышают качество дистиллированной (очищенной) воды и значительно удлиняют срок эксплуатации дистилляционных аппаратов.

Используемая по теме занятия латинская терминология

1. Этиловый спирт	Spiritus aethylicus
2. Вода очищенная	Aqua purificata
3. Вода деминерализованная (обессоленная)	Aqua demineralisata
4. Спиртовые растворы	Solutiones spirituosa
5. Масляные растворы	Solutiones oleosa
6. Водные растворы	Solutiones aquosa.

Контрольные задания

Задание № 7. Рассчитайте объем и массу 20 % (вес.) этанола, необходимого для разведения 400 л 90 % (вес.) до 65 % (вес.) концентрации.

Задание № 8. К 1 л воды добавили 250 мл 70% этанола. Рассчитать процентную концентрацию (вес.) полученного раствора.

Задание №9. Рассчитайте количество 90 % этанола, необходимого для получения 550 мл 40% этанола. Рассчитайте количество воды, необходимое для разведения этанола до нужной концентрации.

Задание №10. Смешали 300 мл 20% этанола и 500 мл 90% этанола. Определить процентную концентрацию (вес.) полученного раствора.

Задание № 11. Рассчитайте объем и массу 30 % (вес.) этанола, необходимого для разведения 600 мл 95 % (вес.) до 70 % (вес.) концентрации.

Задание №12. Рассчитайте количество 70 % этанола, необходимого для получения 50 л 20% этанола. Рассчитайте количество воды, необходимое для разведения этанола до нужной концентрации.

Таблица 1

Плотность водных растворов этилового спирта

Концентрация		ρ
% (вес.)	г/л	
2	19,89	0,9945
4	39,64	0,9910
6	59,27	0,9878
8	78,78	0,9848
10	98,19	0,9819
12	117,5	0,9791
14	136,7	0,9764

Концентрация		ρ
% (вес.)	г/л	
16	155,8	0,9739
18	174,8	0,9713
20	193,7	0,9686
22	212,5	0,9659
24	231,1	0,9631
26	249,7	0,9602
28	268,0	0,9571
30	286,1	0,9538
32	304,1	0,9504
34	321,9	0,9468
36	339,5	0,9431
38	356,9	0,9392
40	374,1	0,9352
42	391,1	0,9311
44	407,8	0,9268
46	424,4	0,9226
48	440,7	0,9182
50	456,9	0,9138
52	472,9	0,9094
54	488,6	0,9048
56	504,2	0,9003
58	519,5	0,8957
60	534,7	0,8911
62	549,6	0,8865
64	564,4	0,8818
66	578,9	0,8771
68	593,2	0,8724
70	607,4	0,8677
72	621,3	0,8629
74	635,0	0,8581
76	648,4	0,8532
78	661,7	0,8483
80	674,7	0,8434
82	687,6	0,8385
84	700,1	0,8335
86	712,4	0,8284
88	724,4	0,8232
90	736,2	0,8180
92	747,6	0,8126
94	758,6	0,8070
96	769,3	0,8014
98	779,6	0,7955
100	789,3	0,7893

Контрольные вопросы по теме занятия

1. Что такое машина? Каковы основные ее составные части?
2. Что такое аппарат? Каковы основные характеристики машин и аппаратов?
3. Что такое алкоголиметрия? Какими способами определяют концентрацию спирта в спиртоводных смесях? Какие приборы при этом применяют?
4. Укажите условия разведения и укрепления, учета и хранения этилового спирта. Что такое контракция? Как ее учитывают?
5. Дайте определение растворов и их классификацию.
6. Укажите особенности технологии растворов.
7. Что такое растворение? Каковы теоретические основы растворения? Каковы пути динамизации (ускорения) процесса растворения?
8. Номенклатураготавливаемых в промышленных условиях медицинских спиртовых растворов, их состав.
9. Правила приготовления медицинских спиртовых растворов для наружного и внутреннего применения.
10. Особенности технологии медицинских спиртовых растворов в заводских условиях, их фасовка, упаковка, оформление и стандартизация.
11. Какими способами осуществляется перемешивание? Какие типы мешалок применяют при перемешивании подвижных и густых вязких, пастообразных жидкостей и масс?
12. Каковы способы разделения жидких гетерогенных систем? Каковы факторы, влияющие на выбор способа и условий разделения?
13. Что такое отстаивание? Что является движущей силой процесса отстаивания? Какие факторы влияют на скорость осаждения частиц дисперсной фазы? Укажите типы отстойников и их конструктивные особенности.
14. Что такое фильтрование? Какие факторы влияют на скорость фильтрования? Что является движущей силой процесса фильтрования?
15. Какие фильтрующие материалы применяют в фармацевтическом производстве? Какие требования к ним предъявляются?
16. Какие типы фильтрующих установок вы знаете? В каких случаях они применяются?
17. Что такое центрифугирование? Какие типы центрифуг применяются в производстве? В каких случаях?
18. Какие растворители применяются в фармацевтическом производстве? Дайте их номенклатуру. Перечислите их поясните требования, предъявляемые к ним.
19. Как осуществляется водоподготовка? Из каких операций состоит технологический процесс? Как они проводятся? В каких аппаратах?
20. Как и в каких аппаратах осуществляется деминерализация (обессоливание) воды?
21. Как и в каких аппаратах осуществляется дистилляция воды (получение воды очищенной)? Какие требования предъявляются к очищенной (дистиллированной) воде?
22. Дайте краткую характеристику этилового спирта как растворителя и экстрагента. Благодаря каким свойствам этанол широко применяется в фармацевтической технологии?

Процессы измельчения и классификации, типы измельчающих устройств. Сита, ситовые механизмы. Измельчение. Просеивание. Смешение. Таблетки и драже как готовая лекарственная форма. Желатиновые капсулы. Получение сложных порошков.

Цель занятия: Изучить процессы измельчения, просеивания, смешивания. Научиться теоретически обосновывать применение измельчающих, просеивающих и смесительных машин. Рассмотреть особенности производства сложных порошков заводского производства и составления материального баланса, расчета технико-экономических показателей по стадиям и процессу в целом.

Порошки – твердая лекарственная форма для внутреннего и наружного применения, состоящая из одного или смеси нескольких сыпучих лекарственных веществ, кажущаяся в результате измельчения и смешивания, однородной при рассмотрении невооруженным глазом. В некоторых случаях в порошки вводят жидкие компоненты, но в количестве, не нарушающих их сыпучести.

Порошки представляют собой свободные всесторонне дисперсионные системы без дисперсионной среды, с мелкодисперсными частицами разного размера и формы. В современной рецептуре, порошки составляют в среднем около 30%. Многие прописи порошков приготавливают в заводских условиях.

Производство порошков в заводских условиях состоит из тех же операций, что и при приготовлении их в аптеке.

Измельчение - процесс уменьшения размеров частиц путем механического воздействия. В результате измельчения увеличивается удельная поверхность веществ. Возрастает их свободная поверхностная энергия. Измельчение может быть вспомогательной операцией для обеспечения растворения, экстракции, сушки и т.д., а также основным процессом для получения товарного продукта с определенными размерами частиц. В этом случае технологическая схема получения измельченного продукта состоит из нескольких последовательных технологических операций:

1. Измельчение материала; 2. Ситовая классификация; 3. Смешение.

При проведении процесса измельчения руководствуются требованиями ГФ к величине частиц измельченного материала. Измельчающие машины подбирают в зависимости от свойств вещества и степени его измельчения.

По способу измельчения материала, измельчающие машины делятся на изрезающие, истирающие, раздавливающие, ударно-истирающие, ударно-центробежные, а также коллоидные измельчители. Измельчающие машины могут быть классифицированы по различным признакам дробления: мельницы среднего, мелкого, тонкого и коллоидного (сверхтонкого) измельчения. По характеру рабочего инструмента: машины дисковые, шаровые, роторные и др.

Разделение измельченного материала на фракции (классификация или фракционирование) осуществляется оно следующими способами:

- а) ситовая классификация (просеивание);
- б) пневматическая (сепарация);
- в) гидравлическая классификация.

Просеивание - это разделение измельченных материалов по размеру частиц с помощью сит, имеющих сетки с разными номерами отверстий. Сита или просеивающие устройства по принципу действия делятся на качающиеся (трясунки, которые обычно применяются для разделения измельченного растительного сырья с одновременным отделением его от пыли), вибрационные, гириационные, инерционные. Они имеют свои преимущества и недостатки.

Смешение – это процесс равномерного распределения порошкообразных компонентов во всем объеме порошкообразной смеси с целью получения однородной массы. Эта операция является одной из ответственных операций, так как ее качество влияет на точность дозирования лекарственных веществ в многокомпонентной смеси. Смешение порошкообразных продуктов, а также пастообразных материалов производится в специальных смесителях. Смесители можно разделить на следующие группы:

- смесители с вращающимся корпусом;
- смесители с вращающимися лопастями;
- смесители центробежного действия;
- смесители с псевдооживлением материала.

Используемая по теме занятия латинская терминология,

Порошок	Pulvis
Детская присыпка	Aspersio puerilis
Щелочно - солевое полоскание	Gargarisma alcalia
Присыпка амиказола	Aspersio Amycazoli
Соль карловарская искусственная	Sal carolnum factitium
Гальманин	Galmaninum
Натрия сульфат безводный	Natrii sulfatis anhydricum
Натрия гидрокарбонат	Natrii hydrocarbonatis
Сложный	compositus
Простой	simplex
Кислота аскорбиновая	Acidi ascorbinici
Глюкоза	Glucosi
Кальция глюконат	Calcii gluconatis
Рибофлавин	Riboflavini
Сахар	Sacchari
Эфедрин гидрохлорид	Ephedrini hydrochloridi
Димедрол	Dimedroli
Камфора	Camphorae

Контрольные задания

Каждый студент должен рассчитать необходимое количество ингредиентов, входящих в состав прописи сложного порошка, составить материальный баланс по стадиям и готовому продукту, предложить технологическую схему.

Задание № 13. Составить и начертить технологическую схему на производство предложенного сложного порошка.

Rp.: Acidi ascorbinici 0,1

Glucosi 0,15

Misce, ut fiat pulvis

Da tales doses N 12

Signa. По 1 порошку 3 раза в день.

Задание № 14. Составить и начертить технологическую схему на производство предложенного сложного порошка.

Rp.: Riboflavini 0,01

Acidi ascorbinici 0,1

Calcii gluconatis 0,2

Misce, ut fiat pulvis

Da tales doses numero 6

Signa. По 1 капсуле 3 раза в день

Задание № 15. Составить и начертить технологическую схему на производство предложенного сложного порошка.

Rp.: Camphorae 0,1

Sacchari 0,25

Misce, fiat pulvis

Da tales doses N10.

Signa. По 1 порошку 3 раза в день.

Задание № 16. Составить и начертить технологическую схему на производство предложенного сложного порошка.

Rp.: Ephedrini hydrochloridi 0,03

Dimedroli 0,03

Sacchari 0,25

Misce, fiat pulvis

Da tales doses N10

Signa. По 1 порошку 3 раза в день

Задание № 17. Составить и начертить технологическую схему на производство предложенного сложного порошка – детская присыпка
Детская присыпка

Цинка оксида 1,0
 Крахмала 1,0
 Талька 8,0

Задание № 18. Составить и начертить технологическую схему на производство предложенного сложного порошка – щелочно-солевое полоскание

Натрия хлорида 5,0
 Натрия гидрокарбоната 10,0
 Натрия тетрабората 15,0

Задание № 19. Составить и начертить технологическую схему на производство предложенного сложного порошка – карловарская соль искусственная:

Натрия сульфата безводного 44,0
 Натрия гидрокарбоната 36,0
 Натрия хлорида 18,0
 Калия сульфата 2,0

Каждый студент должен рассчитать необходимое количество ингредиентов, входящих в состав прописи сложного порошка, составить материальный баланс по стадиям и готовому продукту, предложить технологическую схему.

Контрольные вопросы по теме занятия

1. Дайте определение и полную характеристику процесса измельчения.
2. Что такое степень измельчения твердых тел?
3. Как классифицируются измельчающие устройства по степени и способу измельчения?
4. Какие измельчители изрезающего и распиливающего действия вы знаете? В каких случаях они применяются? Каков принцип их работы?
5. Почему необходимо растительный материал измельчать без остатка?
6. Какие машины раздавливающего, ударного и ударно-стирающего действия применяются для среднего и мелкого измельчения? Каков их принцип работы?
7. Какие машины ударно-стирающего и стирающе-раздавливающего действия применяются для тонкого измельчения? Каков принцип их работы?
8. Какие машины ударно-стирающего действия применяются для сверхтонкого измельчения? Каков их принцип работы?
9. Какими способами проводится разделение измельченного материала на фракции? С какой целью применяется разделение на фракции?
10. Какие конструкции ситовых устройств вы знаете? Каков принцип их работы? От каких факторов зависит производительность сит?
11. Как проводится разделение в водной среде? В каких случаях?
12. На чем основано разделение измельченных материалов в токе воздуха?
13. Что такое смешение? От каких факторов зависит качество смешения?
14. Какие конструкции смесителей вы знаете? Каков принцип их работы? Дайте их сравнительную характеристику: преимущества и недостатки.
15. Что такое сборы? Каковы особенности их технологии, фасовки и упаковки?

16. Как вводятся лекарственные вещества в сборы? Как вводятся эфирные масла в сборы? Номенклатура сборов, их применение.
17. Что такое порошки? Дайте их определение, классификацию и общую технологическую схему. Особенности производства в заводских условиях.
18. Как проводится фасовка и упаковка порошков? Какие аппараты применяются для этого? Каков их принцип работы?
19. Какие сложные порошки заводского производства вы знаете? Каковы их состав и частная технология?
20. Назовите необходимые меры по технике безопасности и охране труда при измельчении, просеивании и смешивании порошков.

Линименты и мази. Технология приготовления линиментов и мазей. Суппозиторные лекарственные формы. Технологическая схема приготовления суппозиторий. Сиропы.

Цель занятия: Научиться теоретически обосновывать технологический процесс и готовить вкусовые и лекарственные сиропы, оценивать их качество в соответствии с требованиями нормирующей документации (ГФ). Научиться правильно рассчитывать исходные ингредиенты, а также проводить их стандартизацию.

Линименты (или жидкие мази) – лекарственная форма для наружного применения, представляющая собой густые жидкости или студенистые массы, плавящиеся при температуре тела и применяемые путем втирания в кожу.

Мази - мягкая лекарственная форма, предназначенная для нанесения на кожу, раны или слизистые оболочки

Суппозитории, свечи — твёрдые при комнатной температуре и расплавляющиеся или распадающиеся при телесной температуре дозированные лекарственные формы, применяемые для введения в полости тела

Сиропы – это насыщенные, густые, прозрачные водные растворы сахара лекарственными препаратами или без них, предназначенные для внутреннего применения. Сиропы – жидкая лекарственная форма, предназначенная для приема внутрь, преимущественно представляющая собой концентрированный раствор различных сахаров, содержащий действующие и вспомогательные вещества (ГФ XIII). В зависимости от состава сиропы имеют различные вкус, часто ароматный запах и относительно высокую плотность (1,28-1,37 г/см³). С медицинской точки зрения сиропы делятся на две группы: *вкусовые*, которые применяются как корректирующие средства для исправления вкуса, запаха, а иногда и цвет лекарства, а также *лекарственные*, содержащие биологически активные вещества, придающие им определенную терапевтическую ценность (сиропы с витаминами, антибиотиками, антигистаминными и противорвотными препаратами, транквилизаторами, противокашлевыми средствами и др.).

Вкусовые сиропы сами по себе лекарственными средствами не являются, но служат основой для приготовления лекарственных сиропов. В группу вкусовых сиропов относятся простой сахарный сироп и плодово-ягодные сиропы (вишневый, малиновый и др.), которые готовят растворением сахара в перебродивших ягодных соках, или смешением пищевых экстрактов высшего качества с сахарным сиропом. Производство плодово-ягодных сиропов в настоящее время передано пищевой промышленности.

Лекарственные сиропы являются составными компонентами жидких лекарств для детей как отхаркивающие и смягчающие кашель средства при бронхите, коклюше (Пертусин, сироп алтейный, солодковый), как легко слабительное (сироп ревенный, солодковый), при анемии (сироп алоэ с железом), при гипо- и авитаминозах витамина С (Сироп шиповника).

В соответствии с методом приготовления можно выделить сиропы, приготовленные путем добавления лекарственных веществ (настоёк, экстрактов к сахарному сиропу) и сиропы, получаемые растворением сахара в водном растворе лекарственного вещества, растительных соков, вытяжках из свежего или высушенного растительного сырья.

Оптимальная концентрация сока в простом сахарном сиропе составляет 60-64% (процент по массе). Сироп с концентрацией сахара выше 66% (при хранении при небольшом охлаждении засахаривается, образуя крупные трудно растворимые кристаллы сахарозы). Сироп с концентрацией сахара ниже 60% подвергается брожению и скисанию. Хранят сиропы в сухих, наполненных доверху в хорошо закупоренных флаконах, в прохладном, защищенном от света месте.

В производстве и сиропов широко применяется нагревание и охлаждение, т.е. тепловые процессы. Теплопередача осуществляется тремя путями: за счет теплопроводности материала, конвекции и излучения. Теплопроводность подчиняется закону Ньютона, конвекция – закону Фика, излучение – закону Стефана-Больцмана. Обычно на практике осуществляется сложный теплообмен, когда передача тепла идет одновременно двумя или всеми тремя путями.

Аппараты, применяемые для нагревания, называются теплообменниками, а для конденсации паров – конденсаторами.

Теплообменники бывают трех типов: паровая «рубашка», трубчатые (змеевиковые, типа «труба в трубе», кожухо-трубные) и ребристые (они предназначены для нагревания воздуха в помещении).

Конденсаторы делятся на два типа: поверхностные, когда отвод тепла осуществляется через разделяющую поверхность, и конденсаторы смешения, в которых пары непосредственно взаимодействуют с хладагентом.

Используемая по теме занятия латинская терминология

Сироп	Sirupus
Простой сахарный сироп	Sirupus Sacchari simplex
Сироп алтейный	Sirupus Althaeae
Сироп алоэ с железом	Sirupus Aloe cum ferro
Сироп солодковый	Sirupus Glycyrrhizae

Пертуссин
Сироп из плодов шиповника
Малиновый сироп
Вишневый сироп

Pertussinum
Sirupus fructi Rosae
Sirupus Rubi idaei
Sirupus Cerasi

Контрольные задания

Задание №20. Составить лабораторный регламент и начертить технологическую и аппаратную схемы производства алтейного сиропа с предварительным получением простого сахарного сиропа. Рассчитать количества исходных веществ для получения 40- 60 г простого сахарного сиропа и 40-60 г алтейного сиропа.

Задание № 21. Рассчитать материальный баланс и технико-экономические показатели на производство алтейного сиропа по стадиям: приготовление простого сахарного сиропа, приготовление лекарственного сиропа.

Задание № 22. Рассчитать материальный баланс и технико-экономические показатели на производство сиропа солодкового корня по стадиям: приготовление простого сахарного сиропа, приготовление лекарственного сиропа

Состав сиропов

Сироп сахарный (Sirupus Sacchari simplex)

Состав:

Сахара рафинада	64 г
Воды	36 г

Описание: прозрачная бесцветная или слабо желтого цвета густоватая жидкость сладкого вкуса, без запаха. Плотность 1,301-1,313. Показатель преломления 1,451-1,454. Реакция нейтральная. Отсутствие патоки, инвертного сахара, хлоридов, сульфатов кальция и тяжелых металлов.

Сироп солодкового корня (Sirupus Glycyrrhizae)

Состав:

Экстракта солодкового корня густой	4 г
Сиропа сахарного	86 г
Спирта	10 г

Описание: Жидкость желто-бурого цвета, своеобразного запаха и вкуса. Плотность 1,290-1,310.

Приготовление: Густой экстракт солодкового корня смешивают при нагревании с сиропом сахарным. К охлажденному сиропу прибавляют 90% этанол.

Сироп алтейный (Sirupus Althaeae)

Состав:

Экстракт алтейного корня сухого	2 г	Сиропа сахарного	98 г
---------------------------------	-----	------------------	------

Описание: густоватая прозрачная жидкость желтого цвета (в толстом слое красновато-бурая) со своеобразным запахом, сладким вкусом. Плотность 1,322-1,327.

Приготовление: Экстракт алтейного корня рассыпают тонким слоем по поверхности сиропа сахарного и после набухания экстракта перемешивают при нагревании.

Контрольные вопросы по теме занятия

1. Дайте определение сиропам как лекарственной форме.
2. Какие виды сиропов используются в медицинской практике?
3. Какими способами можно получить простой сахарный сироп?
4. Почему доброкачественный фармакопейный простой сахарный сироп не подвергается микробной порче при хранении?
5. Какие испытания предписывает ГФ XIII проводить при анализе на доброкачественность сахарного сиропа?
6. Как отразится на свойствах сахарного сиропа нарушение температурного режима при его варке?
7. Какие технологические приемы используются для введения в состав сахарного сиропалекарственных препаратов (настойки, сухие и густые экстракты и др.)?
8. В состав каких сиропов и с какой целью добавляют этиловый спирт?
9. По каким показателям характеризуют качество лекарственных сиропов?
10. Как следует упаковывать и хранить сиропы?
11. Что такое тепловой процесс? Что является движущей силой процесса теплопередачи? Какими способами распространяется тепло?
12. Что такое теплопроводность, конвекция, излучение? Каким законам они подчиняются? Какова их физическая сущность? Что такое сложный теплообмен?
13. Какие теплоносители вы знаете? Дайте их краткую характеристику.
14. Почему в качестве источника тепла широко используется водяной пар? Каковы его преимущества и недостатки?
15. В каких случаях применяется "острый" и "глухой" пар?
16. Какие типы теплообменников и в каких случаях используются для нагрева и упаривания жидкостей?
17. Что такое охлаждение? Какие хладагенты вы знаете? В каких случаях они применяются?
18. Что такое конденсация? В каких аппаратах она проводится?
19. Какие типы конденсаторов вам известны? В каких случаях они применяются? В чем заключается их отличие?

Лекарства в ампулах. Водные растворы. Приготовление жидкостей для ампулирования. Способы стабилизации растворов, используемых для ампулирования. Контроль качества. Ингаляционные лекарственные формы. Перемешивание жидкости. Очистка растворов: отстаивание, фильтрование, центрифугирование.

Цель занятия: На основании изучения теоретического материала и выполнения практических заданий уметь обосновывать и проводить технологические процессы получения растворов, осуществлять поэтапный контроль, стандартизацию, готового продукта, делать правильный выбор условия хранения, оценивать качество готового продукта.

Растворы – это жидкие гомогенные системы, состоящие из растворителя и

одного или нескольких компонентов, распределенных в нем в виде ионов или молекул.

Растворы имеют ряд преимуществ перед другими лекарственными формами, так как лекарственные вещества, находящиеся в виде ионов или молекул, быстрее всасываются в желудочно-кишечном тракте.

В зависимости от применяемого растворителя все многообразие растворов можно подразделить на следующие группы: водные, спиртовые, глицериновые, масляные, ароматные воды, сиропы.

Растворение – диффузионно-кинетический процесс, протекающий при соприкосновении растворяемого вещества с растворителем. В фармацевтической практике растворы получают из твердых, порошкообразных, жидких и газообразных веществ. Большинство растворов готовят растворением лекарственных веществ в соответствующем растворителе. Некоторые водные растворы изготавливают при помощи химических взаимодействий.

Растворение осуществляется в реакторах, герметически закрытых аппаратах, снабженных мешалкой и паровой рубашкой. При использовании вязких растворителей растворение часто проводят при повышенной температуре для уменьшения вязкости и увеличения скорости диффузии (растворы кислоты борной, буры в глицерине, камфоры в масле и др.). Спиртовые растворы готовят без нагревания со строгим соблюдением правил по технике безопасности, охране труда и противопожарной защите.

Очистка растворов осуществляется путем отстаивания, фильтрования и центрифугирования. Отстойники бывают периодического, полунепрерывного и непрерывного действия. Однако их производительность обычно не высока. Чаще применяют фильтры, работающие при атмосферном давлении, избыточном давлении и под вакуумом. Для разделения жидких гетерогенных систем под действием центробежных сил применяют фильтрующие и отстойные центрифуги. Выбор способа очистки и технологического оборудования в каждом конкретном случае должен быть теоретически обоснован и практически подтвержден.

Стандартизируют растворы по концентрации действующих веществ, плотности, показателю преломления, содержанию этанола в спиртовых растворах. Концентрацию растворов определяют физико-химическими методами анализа и выражают в процентах по массе или массообъемных процентах. Плотность жидкостей определяют ареометром или пикнометром (ГФ XIII, стр. 577). Ареометр (денсиметр) при температуре 20°C показывает величину плотности жидкости с точностью 0,01. Для получения раствора с требуемой концентрацией из более концентрированного раствора разведение проводят соответствующим разбавителем. Для расчета пользуются формулами или правилами смешивания.

Используемая по теме занятия латинская терминология

Раствор	Solutio
Водный раствор	Solutio aquaosa
Спиртовый раствор	Solutio spirituosa
Масляный раствор	Solutio oleosa

Глицериновый раствор	Solutio Glycerini
Раствор основного ацетат свинца	Solutio Plumbi subacetatis
Жидкость Бурова	Liquor Burovi
8 %-ный раствор основного ацетат алюминия	Solutio Aluminium subacetatis 8 %
Алюмо-калиевые квасцы	Alumen
Кальция карбонат	Calcii carbonatis
Свинца ацетат	Plumbi acetatis
Свинца окись	Plumbi oxidum
Кислота уксусная	Acidum aceticum

Контрольные задания

Задание №23. Получено 440 мл раствора азотной кислоты с плотностью 1,240 г/см³ при 22°C. Сколько надо добавить воды, чтобы получить 10%-ный раствор азотной кислоты?

Задание №24. По стехиометрическому уравнению рассчитать количество квасцов, необходимое для получения 150 частей раствора основного ацетата алюминия химическим способом.

Задание №25. Сколько следует взять воды и раствора уксусной кислоты, плотность которой при +17°C равна 1,0380 г/см³, чтобы получить 5 кг раствора с плотностью 1,0263 г/см³?

Задание №26. Получено 360 г раствора уксусной кислоты с плотностью при 23°C равной 1,0542 г/см³. Сколько мл воды надо добавить для получения 30%-ного раствора уксусной кислоты?

Задание №27. Составить лабораторный регламент и начертить технологическую и аппаратную схемы производства официального медицинского раствора химическим способом.

Задание №28. Составить лабораторный регламент и начертить технологическую и аппаратную схемы производства официального медицинского раствора электрохимическим способом

Задание № 29. Рассчитать количества исходных веществ для получения 60 мл 8%-ного раствора основного ацетата алюминия (жидкости Бурова)..

Задание № 30. Рассчитать материальный баланс и технико-экономические показатели на производство 8%-ного раствора основного ацетата алюминия (жидкости Бурова).

Дополнительные данные:

Жидкость Бурова (Liquor Burovi)

8% раствор основного ацетата алюминия (Solutio Aluminium subacetatis 8 %)

Описание: Бесцветная прозрачная жидкость кислой реакции со слабым запахом уксусной кислоты.

Получение: Электрохимический и химический способы.

Химический способ: Принцип получение гидроксида алюминия с последующим растворением его в кислоте уксусной до образования раствора одноосновной уксусноалюминиевой соли.

Состав:

Квасцов калиевых	46,5 г
Кальция карбоната	14,5 г
разведенной (30%)	Кислоты уксусной
количество	39,0
	Воды очищенной достаточное

Технологический процесс состоит из 4 стадий:

1. Подготовка исходных материалов.

В стеклянной колбе, вместимостью 1-1,5 литров растворяют квасцы в 0,5 литров горячей воды. В ступке растирают в мельчайший порошок кальция карбоната с 25 мл воды.

2. Получение осадка гидроксида алюминия.

К охлажденному прозрачному раствору квасцов при перемешивании осторожно (жидкость сильно вспенивается за счет выделения углекислого газа) прибавляют суспензию кальция карбоната. Смесь перемешивают 20 мин до полного удаления углекислоты. При этом в растворе находится калия сульфат, а в осадке – гидроксид алюминия и кальция сульфат. Полученную смесь отстаивают, прозрачную жидкость сливают, а осадок отсасывают на воронке Бюхнера и промывают водой от электролитов. Полноту удаления калия сульфата проверяют с натрий кобальтгексанитритом, при этом не должно быть желтого осадка.

3. Растворение осадка в кислоте уксусной.

Промытый почти сухой остаток переносят в емкость вместимостью 200 мл и сразу размешивают с 30% кислотой уксусной. В закрытом сосуде оставляют в покое на 2-3 сут. Полученный раствор тщательно отсасывают с осадка, не промывая.

4. Стандартизация.

Концентрированный раствор взвешивают, измеряют объем и определяют плотность (1,044-1,048). Основной уксусноалюминиевой соли должно быть 7,6-9,2%.

Электрохимический способ заключается в анодном растворении алюминия в 8% уксусной кислоте.

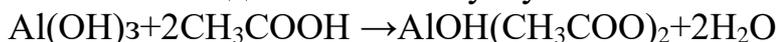
Уксусная кислота, являясь слабым электролитом, в водном растворе частично диссоциирует: $\text{CH}_3\text{COOH} \rightarrow \text{CH}_3\text{COO}^- + \text{H}^+$

В то же время диссоциирует вода: $\text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{H}^+ + \text{OH}^-$

На катоде идет разряд ионов водорода: $6\text{H}^+ + 6\text{e}^- \rightarrow 3\text{H}_2$

На аноде происходит растворение алюминия (переход металлического алюминия в ионное состояние): $2\text{Al} - 6\text{e}^- \rightarrow 2\text{Al}^{3+}$

В околоанодном пространстве происходит образование гидрата окиси алюминия и взаимодействие его с уксусной кислотой:



Технологический процесс состоит из 3 стадий:

1. Подготовка электролита и электродов. Ванну электролизера и анод обрабатывают 10% раствором соляной кислоты для очистки поверхности от оксида алюминия, после чего промывают водопроводной и очищенной водой. После в ванну заливают электролит — 8% раствор уксусной кислоты, подключают к выпрямителю и включают ток.

2. Проведение электролиза. Силу тока поддерживают в пределах 1,0-1,25 А, напряжение 4,5-5,5 В, температура электролита 18-20°C. Процесс растворения алюминия продолжается несколько часов до получения плотности электролита 1,040 - 1,046, значение рН при этом 4,0-4,7. После этого ток отключают. Раствор отстаивают и фильтруют.

3. Стандартизация. Основного ацетата алюминия должно быть 7,6 - 9,2%

Контрольные вопросы по теме занятия

1. Дайте характеристику и классификацию медицинских растворов. Приведите примеры.
2. Дайте общую технологическую схему приготовления растворов.
3. В чем особенности получения растворов:
 - а) методом растворения;
 - б) в результате химического взаимодействия?
4. Расскажите технологию получения жидкости Бурова двумя способами. В чем отличие продуктов, полученных разными способами?
5. Как получить раствор ацетата свинца основного?
6. Как получить Фаулеров раствор?
7. По каким показателям и какими методами проводится стандартизация растворов?
8. Как проводится разведение стандартных растворов?
9. Как фасуют и упаковывают растворы? Как их хранят?
10. Дайте характеристику растворению как диффузионно-кинетическому процессу. Какими способами можно его интенсифицировать?
11. Какими способами проводится перемешивание жидкостей? Дайте характеристику каждого способа. В каких случаях применяется каждый способ?
12. Какие типы мешалок используют в фармацевтическом производстве?
13. Как проводится очистка растворов?
14. Что такое отстаивание? Какие отстойники применяются? Каковы их устройство и принцип работы? В чем заключаются их недостатки? В каких случаях они применяются?
15. Что такое фильтрование? Какими способами оно проводится?
16. Какие фильтрующие материалы применяются в фармацевтическом производстве? Какие требования к ним предъявляются?
17. Какие типы фильтров используют для отделения твердой фазы? Каковы их устройство и принцип работы? Каковы их преимущества и недостатки?
18. Что такое центрифугирование? Какие типы центрифуг вы знаете? В каких случаях они применяются? Каковы их устройство и принцип работы? Каковы их преимущества и недостатки?
19. Дайте общую схему водоподготовки: основные стадии и операции.
20. Как получают деминерализованную воду? Для каких целей?
21. В каких аппаратах получают дистиллированную воду? Какие требования к ней предъявляются? Как ее хранят?

Настойки и экстракты. Способы их получения. Технологическая схема производства. Типы настоек. Соотношение сырья и экстрагента. Классификация и стандартизация настоек. Способы приготовления настоек. Мацерационный и перколяционный способы их производства. Технологическая схема производства настоек.

Цель занятия: Закрепить материал по теоретическим основам экстрагирования. Научиться рассчитывать и составлять рабочие прописи на получение настоек различными способами

Экстракционные препараты составляют значительную долю в современном ассортименте лекарственных средств, так как имеют ряд преимуществ, в том числе:

- содержат действующие природные вещества в легко усваиваемой форме;
- практически не вызывают аллергических и иммунных реакций, не аккумулируются в организме и легко выводятся;
- их можно принимать длительный период, т.е. для лечения хронических заболеваний;
- их производство достаточно просто и доступно и т.д.

Но имеют и недостатки:

- дорогостоящее растительное и животное сырье;
- заготовка растительного сырья носит сезонный характер, поэтому сырье необходимо сушить, при этом часть действующих веществ теряется, а фитонциды теряются полностью;
- не оказывает быстрого действия, необходимо применять длительно;
- для настоек и жидких экстрактов используется этиловый спирт, который фармакологически неиндифферентен, поэтому большинство экстракционных препаратов не рекомендуется использовать в детской практике и др.

В основе экстрагирования (извлечения) действующих веществ из лекарственного сырья с клеточной структурой (растительного, животного, микробиологического происхождения) лежат массообменные процессы, в частности, *диффузия*, движущей силой которой является разность концентраций.

Диффузия бывает молекулярная и конвективная, подчиняется законам Фика.

Закон Фика для молекулярной диффузии:

$$\frac{dM}{d\tau} = -D \cdot F \frac{dC}{dx};$$

где M - величина потока диффундирующего вещества, кг/с; D — коэффициент молекулярной диффузии, м²/с; dc/dx — градиент концентрации, кг/м⁴ ; F — площадь поверхности сечения, через которое протекает поток, м²; C —объемная концентрация диффундирующего вещества в фазе, кг/м³

Коэффициент молекулярной диффузии определяется уравнением Эйнштейна:

$$D = \frac{RT}{N_0} \cdot \frac{1}{6\pi\eta r}$$

где η — вязкость жидкости, r — радиус частицы.

На полноту и скорость молекулярной и конвективной диффузии влияет ряд факторов, некоторыми из которых можно управлять для интенсификации процесса экстрагирования, то есть для увеличения скорости и полноты извлечения экстрактивных веществ.

В производстве экстракционных препаратов применяется 5 основных методов экстрагирования, а также разработанные вариации этих методов, поэтому аппаратное обеспечение производства отдельных экстракционных препаратов зависит от его масштаба.

Экстракционные препараты классифицируются следующие группы:

1. Настойки.
2. Экстракты.
3. Максимально очищенные (новогаленовые) препараты.
4. Препараты индивидуальных веществ.
5. Препараты из свежего и специально подготовленного сырья.

Для каждого группы экстракционных препаратов используются различные методы экстрагирования, способы очистки вытяжки, показатели стандартизации, способы фасовки и упаковки, в каждом конкретном случае научно, экспериментально и экономически обоснованные.

Настойки – прозрачные жидкие спиртовые, водно-спиртовые извлечения из лекарственного растительного сырья, получаемые без нагревания и без удаления экстрагента.

При получении настоек из сухого стандартного растительного сырья, содержащего несильно действующие вещества, принято соотношение исходного сырья и готового продукта 1:5, если же в сырье содержатся сильнодействующие экстрактивные вещества, то настойки готовят в соотношении 1:10 (в некоторых случаях 1:20, 1:30). При этом лекарственное сырье берут по массе, а настойку получают до требуемого объема (из 1 кг сырья 5 или 10 л соответственно). Причем если настойка содержит сильнодействующие вещества, то ее доводят не до объема, а до стандартного их содержания.

По степени очистки настойки являются самыми несовершенными из экстракционных препаратов. Их отстаивают при температуре +8°C в течение нескольких суток и отфильтровывают балластные вещества. Затем стандартизуют.

Большинство настоек приготавливают, используя для экстракции растительного сырья этанол 70%, реже 40% (настойки красавки, барбариса, зверобоя, лапчатки и др.) и крайне редко других концентраций: 90% (настойки мяты, стручкового перца), 95% (настойка лимонника) и др.

Настойки широко применяются в лечебной практике как самостоятельные препараты для внутреннего и наружного применения, в сочетании с другими настойками, они также входят в состав микстур, капель, мазей, пластырей и др.

Используемая по теме занятия латинская терминология

Настойка	Tinctura
Перколяция	Percolatio
Мацерация	Maceratio
Трава	Herba
Настойка пустырника	Tinctura Leonuri
Настойка зверобоя	Tinctura Hyperici
Настойка полыни	Tinctura Absintii
Плоды	Fructus
Настойка боярышника	Tinctura Grataegi
Цветы	Flores
Настойка календулы	Tinctura Calendulae
Настойка мяты перечной	Tinctura Menthae piperitae
Настойка горькая	Tinctura amara

Контрольные задания

Задание №31. Получено 105 л настойки красавки, содержащей 0,042 % алкалоидов. Как привести ее к норме (стандартное содержание 0,033%)?

Задание №32. Как привести к норме 300 л настойки строфанти, содержащей сердечные гликозиды в количестве 270 ЛЕД в 1 мл? Стандартное содержание 180-200 ЛЕД в 1 мл.

Примечание: Одна ЛЕД (лягушачья единица действия) соответствует дозе стандартного препарата, вызывающего в определенных условиях опыта остановку сердца в систоле у большинства подопытных стандартных лягушек. Под одной кошачьей или голубиной единицей действия (1 КЕД, 1 ГЕД) подразумевают дозу стандартного препарата из расчета на 1 кг массы тела, вызывающую в определенных условиях опыта остановку сердца кошки или голубя

Задание №33. Рассчитайте необходимое количество сырья и 96 % этанола для приготовления 250 мл настойки валерианы.

4. Из 30 кг листьев ландыша с содержанием сердечных гликозидов 18 ЛЕД получено 300 л настойки, отвечающей требованиям ГФ Х (15 ЛЕД в 1 мл.). Составьте материальный баланс по действующим веществам и вычислите выход, трату и расходный коэффициент.

Задания №34-37. Составить лабораторный регламент и начертить технологическую и аппаратурную схемы производства одной из предложенных настоек (по заданию преподавателя).

Задание №34. Настойка боярышника (1:10) на 70 % спирте;

Задание №35. Настойка календулы (1:5) на 70 % спирте;

Задание №36. Настойка зверобоя (1:5) на 40 % спирте;

Задание №37. Настойка полыни (1:5) на 70% спирте.

Дополнительные данные:

Пример частной технологии настойки пустырника

Настойка пустырника готовится в соотношении 1:5 на 70% этиловом спирте.

№	Наименование исходного сырья	Технические и торговые данные	Числовые показатели
1	Трава пустырника	Для приготовления настойки пустырника	Экстрактивных веществ, извлекаемых 70% спиртом, не менее 1,4 %
2	Спирт этиловый 96%	- «» -	Плотность 0,804-0,811 г/см ³
3	Вода очищенная	- «» -	Плотность 1,0 г/см ³

Схема приготовления настойки пустырника 1:5 на 70% спирте по методу ускоренной мацерации.

Подготовка сырья и экстрагента.

Сырья: 10 г; Экстрагента: 70% этанола 50 мл; Соотношение 1:5

1-я мацерация (1-е настаивание) → 1 слив 1/4 часть от объема готового продукта; 2-я мацерация (2-е настаивание) → 2 слив 1/4 части от объема готового продукта; 3 мацерация → 3 слив 1/4 части от объема готового продукта;

4 мацерация → 4 слив 1/4 части от объема готового продукта с отжатием сырья.

Отстаивание вытяжки в течение 7 суток в темном прохладном месте. Фильтрация готового продукта. Стандартизация.

Подготовка растительного сырья: Нужно количество растительного сырья, измельченного до установленной степени и предварительно набухшего за счет замачивания в течение 6-12 часов с 1-2 кратным количеством экстрагента, равномерно укладывают в перколятор, сточное отверстие которого прикрывают изнутри рыхлым кусочком ваты и слегка утрамбовывают.

Подготовка экстрагента: Для приготовления заданного количества настойки спирт рассчитывают с учетом коэффициента спиртопоглощения по формуле:

$$X = a + PK,$$

где X - количество экстрагента, в мл; a - количество приготавливаемой настойки, в мл; P - количество исходного сырья, в г; K - коэффициент поглощения (для травы пустырника K = 2).

Водно-спиртовой раствор требуемой концентрации готовится путем разведения крепкого спирта, по формуле:

$$X = Y \frac{a}{b};$$

где Y - количество спирта требуемой концентрации, в мл; X - количество

спирта, необходимое для разведения, в мл; а - концентрация разведенного спирта, в % ;

б - концентрация разводимого спирта, в %.

В загруженный перколятор подается необходимое количество экстрагента (до образования "зеркала") и настаивается 24 часа. Затем получают слив готовой настойки, объем которой должен составлять 1/4 часть от общего объема готового продукта. В перколятор наливают 1,5 кратное количество экстрагента и через час проводят 2 слив настойки в таком же количестве. Вновь заливают 1 кратное количество экстрагента, через 1 час производят 3 слив и вновь подают в перколятор 0,5 кратное количество спирта. Через час получают 4 слив. Сырье отжимают.

Все четыре слива и отжим объединяют вместе, полученную вытяжку оставляют для отстаивания до следующего занятия в плотно закупоренных склянках оранжевого стекла при температуре не выше +8°C (на 7 суток) для осаждения балластных веществ (спиртоочистка).

Определение конца экстрагирования (истощения материала) производится: а) по обесцвечиванию жидкости; б) по отсутствию разницы удельного веса и чистого экстрагента; в) по отрицательному результату пробы на действующие вещества.

Контрольные вопросы по теме занятия

1. Дайте определение галеновых препаратов как лекарственных средств. Какова их эволюция. Дайте их классификацию.
2. В чем заключается сущность процесса экстрагирования? Что является движущей силой процесса диффузии (массопередачи)?
3. Дайте сравнительную характеристику молекулярной диффузии и конвективного переноса вещества. Раскройте физический смысл закона Фика для диффузионного процесса и уравнения Эйнштейна для коэффициента диффузии.
4. Каковы особенности экстрагирования высушенного и свежего растительного сырья?
5. Назовите основные факторы, влияющие на процесс экстрагирования. Как эти факторы влияют на полноту и скорость экстрагирования?
6. Что такое потери на диффузии и каковы возможности их уменьшения?
7. Дайте определение растворителей и экстрагентов, их номенклатуру. Какие требования предъявляются к растворителям и экстрагентам?
8. Перечислите методы экстрагирования, применяемые в галеновом производстве?
9. Что такое мацерация? Как она осуществляется? Каковы ее преимущества и недостатки? Какие способы динамизации (ускорения) процесса мацерации вы знаете? Дайте их краткую характеристику.
11. Что такое перколяция? Каковы ее преимущества и недостатки? Какие конструкции перколяторов вы знаете? Дайте их сравнительную характеристику.
12. Дайте определение настоек как лекарственной формы. Как они классифицируются? Как они применяются? В чем преимущества и недостатки настоек? Приведите номенклатуру настоек.

13. Из каких стадий и операций складывается технология настоек?
14. Из каких операций состоит стадия подготовки исходного растительного сырья и экстрагента? Какие соотношения сырья и экстрагента применяются в производстве настоек? Какие концентрации спирта применяются в производстве настоек, Приведите примеры.
15. В каких машинах проводится измельчение растительного сырья? Дайте их краткую характеристику.
16. Как и для чего проводится просеивание растительного сырья? Дайте характеристику просеивающих устройств.
17. С какой целью и как проводится предварительное намачивание (набухание) растительного сырья? В каких аппаратах?
18. Какие общие способы получения настоек вы знаете? В каких случаях они применяются?
19. Как осуществляется очистка вытяжки в производстве настоек?
20. Какие настойки получаются растворением. В каких случаях? Какая аппаратура при этом применяется?
21. По каким показателям проводится стандартизация настоек? Каковы условия хранения настоек? Почему?
22. Какими способами проводится разделение жидких гетерогенных систем в фармацевтическом производстве?
23. В каких аппаратах и в каких условиях обычно проводится отстаивание? Что является движущей силой процесса отстаивания?
24. В каких аппаратах проводится фильтрование? Дайте сравнительную характеристику. Дайте краткую характеристику фильтрующих материалов.
25. В каких аппаратах проводится центрифугирование и в каких случаях? Дайте их сравнительную характеристику.

Классификация и стандартизация настоек. Упаковка, дозирование и фасовка жидких лекарственных форм

ЦЕЛЬ ЗАНЯТИЯ: Закрепить теоретически материал по теме. Научиться самостоятельно проводить очистку и стандартизацию настоек, а также рекуперацию спирта из отработанного сырья и составлять материальный баланс по этанолу и проводить расчет технико-экономических показателей.

Правильность проведения технологического процесса, соблюдение технологического режима является залогом получения стандартной продукции.

Настойки стандартизуются по ряду показателей, описанных в ГФ XIII издания, (том 2, стр. 124): по количественному содержанию действующих веществ, по концентрации этанола, сухому остатку, содержанию тяжелых металлов. Если настойки не содержат сильнодействующие вещества, то определяется общее содержание экстрактивных веществ. Если настойки содержат сильнодействующие вещества, то обязательно определяется их количественное содержание: количество алкалоидов определяют

количественным и качественным анализом, содержание сердечных гликозидов определяется биологическим способом и выражается в единицах действия. Горечи в настойках (настойка горькая, настойка полыни) также определяются биологическим способом (дегустацией в сравнении с эталонами). Хранят настойки в хорошо закупоренных флаконах, в защищенном от света, прохладном месте (+15-25° С).

Рекуперация этанола из отработанного сырья осуществляется двумя путями: вытеснением этанола водой, отгонкой этанола с водяным «острым» или «глухим» паром, или их сочетанием. В рекуперате также определяется содержание спирта. После анализа рекуперат возвращается в следующий цикл производства данного наименования настойки для разбавления 96% этилового спирта.

Контрольные задания

Задание №38. Сколько л 96% этанола следует добавить к 200 л рекуперата с температурой кипения 93°С, чтобы получить 70% этанол для производства настойки пустырника? Сколько литров 70% этанола получится в результате смешения и какую массу будет иметь этанол?

Задание №39. При получении настойки валерианы из 250 г сырья было получено 1250 мл настойки с содержанием этанола 65% и 1500 мл рекуперата с температурой кипения 92,5°С. Составить материальный баланс по абсолютному спирту, рассчитать выход, трату и расходный коэффициент.

Контрольные вопросы по теме занятия

1. Как классифицируются экстракционные препараты? Каковы особенности их технологии? Что является движущей силой процесса экстрагирования?
2. Какие методы экстрагирования вы знаете? В чем особенности их проведения?
3. Дайте определение настойкам как лекарственной форме. Как они классифицируются? Какими способами получают настойки?
4. В каком соотношении берется сырье и экстрагент в производстве настоек? Спирт какой концентрации используется в производстве настоек?
5. В каких случаях настойки получают растворением сухих и густых экстрактов? Дайте номенклатуру этих настоек?
6. Как проводится очистка вытяжки в производстве настоек?
7. По каким показателям проводят стандартизацию настоек?
8. Объясните условия хранения настоек.
9. Как проводится рекуперация спирта из отработанного сырья? Дайте сравнительную характеристику этих способов.

Сухие, густые и жидкие экстракты. Экстрагенты, используемые для извлечения активных веществ. Способы сушки, используемые для приготовления сухих экстрактов

Цель занятия: Научиться самостоятельно рассчитывать и составлять рабочие прописи на производство жидких экстрактов, подбирать оптимальный способ экстрагирования с учетом факторов, влияющих на скорость и полноту экстрагирования, проводить стандартизацию жидких экстрактов.

Экстракты представляют собой концентрированные вытяжки из лекарственного растительного сырья, полученные путем частичного или полного удаления экстрагента. В зависимости от природы используемого экстрагента различают экстракты водные, спиртовые, эфирные, масляные. По консистенции экстракты делятся на жидкие, густые и сухие.

Жидкие экстракты – это концентрированные водно-спиртовые извлечения из растительного сырья. Концентрация действующих веществ в единице объема жидкого экстракта равна концентрации их в единице массы исходного сухого растительного сырья (по ГФ XIII, том 2, стр 134). При изготовлении жидких экстрактов из одной части сырья получают одну объемную часть экстракта (1:1) при условии полного извлечения из сырья действующих веществ. На фармацевтических предприятиях жидкие экстракты готовят по массе (из 1 кг сырья получают 1 кг экстракта). Если же экстракты содержат действующие вещества, определяемые количественно, то вместо доведения до стандартного объема (или массы) их доводят до концентрации действующих веществ, соответствующей таковой в исходном сырье.

В качестве экстрагента при производстве жидких экстрактов обычно используют 40-70% этанол, реже в других концентрациях. Применяют жидкие экстракты самостоятельно в виде капель или в составе сложных лекарств.

Экстракты-концентраты - это особая группа экстрактов, которая служит исходным материалом для приготовления аптечных извлечений путем простого растворения в воде (настоев и отваров). Поэтому для их получения применяют этанол низкой концентрации (20-30%) и реперколяционный метод экстрагирования.

В промышленности выпускаются:

жидкие экстракты - концентраты (Extracta standartisata fluida в соотношении 1:2): горицвета; валерианы; пустырника;

сухие экстракты-концентраты - (Extracta standartisata sicca в соотношении 1:1 или 1:2): термопсиса (1:1); горицвета (1:1); наперстянки (1:1); ландыша (1:2); а лтея (1:1)

Полиэкстракты также являются отдельной группой экстрактов. Они получают последовательным экстрагированием одного и того же лекарственного растительного сырья разными экстрагентами, затем экстрагенты удаляют, а сухие остатки объединяют. При этом исходят из предпосылки, что в

растительном сырье все экстрактивные вещества обладают терапевтическим действием и что нельзя одним экстрагентом извлечь их полностью.

Используемая по теме занятия латинская терминология

Трава водяного перца	Herba Polygonii hydropiperis
Трава тысячелистника	Herba Millifolii
Кукурузные рыльца	Styli et stigmata Maidis
Трава пастушьей сумки	Herba Bursae pastoris
Листья крапивы	Folia Urticae Extractum
Экстракт	
Экстракты жидкие	Extracta fluida
Экстракты густые	Extracta spissa
Экстракты сухие	Extracta sicca
Экстракты водные	Extracta aquaosa
Экстракты спиртовые	Extracta spirituosa
Экстракты масляные	Extracta oleosa
Экстракты эфирные	Extracta aetheraea
Экстракты-концентраты	Extracta standartisata

Контрольные задания

Задание №40. В результате двух загрузок было получено 2 жидких экстракта магнолии. В 120 л первого содержится 0,13% алкалоидов, в 200 л второго экстракта – 0,08% алкалоидов. Как привести продукт к норме (стандартное содержание алкалоидов – 0,10 %)? В каком случае объем стандартного экстракта получится больше: при разведении или при укреплении?

Задание №41. Сколько времени потребуется на сбор первой порции перколята при получении жидкого экстракта 1:1 (методом перколяции) из 280 г сырья, если рассчитанная скорость перколяции составляет 0,08 мл/мин?

Задание №42. Рассчитайте количество 96% этанола для получения 180 л жидкого экстракта валерианы 1:2 на 70% спирте, если коэффициент поглощения этанола сырьем составляет 1,3.

Задания №43-48. Составить лабораторный регламент и начертить технологическую схему производства одного из предложенных жидких экстрактов .

Задание №43. Из травы водяного перца на 70% спирте;

Задание №44. Из листьев крапивы на 40% спирте;

Задание №45. Из кукурузных рыльцев на 70% спирте;

Задание №46. Из травы пастушьей сумки на 70% спирте;

Задание №47. Из травы тысячелистника на 40% спирте;

Задание №48. Из плодов боярышника на 70% спирте.

Контрольные вопросы по теме занятия

1. Дайте определение экстрактов. Как они классифицируются по консистенции и природе применяемого экстрагента? Приведите примеры по номенклатуре.
2. Что такое жидкие экстракты? В чем их преимущества и недостатки? В каком соотношении они готовятся? Что используется в качестве экстрагента?
3. Какова общая технологическая схема получения жидких экстрактов?
4. Каковы общие способы получения жидких экстрактов? Какие экстракты получают растворением? Почему? Приведите примеры.
5. Как проводится перколяция в производстве жидких экстрактов? Чем она отличается от перколяции в производстве настоек?
6. Что такое реперколяция? В чем ее преимущества по сравнению с перколяцией? Какие варианты реперколяции существуют?
7. Получение жидких экстрактов методом ускоренной дробной мацерации.
8. Как проводится очистка вытяжки?
9. По каким показателям проводится стандартизация жидких экстрактов?
10. Как хранятся и применяются жидкие экстракты?
11. Что такое экстракты-концентраты? Как они классифицируются? Как они применяются? Каким способом и на спирте какой концентрации готовят экстракты-концентраты? Приведите примеры жидких экстрактов-концентратов и сухих экстрактов-концентратов.
12. Что такое полиэкстракты? Как они получают?
13. Что такое выпаривание? В каких случаях применяется вакуумное выпаривание? Почему?
14. В каких аппаратах и в каких условиях проводится выпаривание в фармацевтическом производстве?
15. Каков принцип работы шарового выпарного аппарата? В чем заключаются его недостатки и преимущества?
16. Каков принцип работы трубчатых вакуум-выпарных аппаратов с естественной и принудительной циркуляцией упариваемой жидкости? В чем их преимущества и недостатки?
17. В чем заключаются особенности пленочных выпарных аппаратов? Каков принцип их работы? Каковы их преимущества и недостатки? В каких случаях они применяются?
18. Из каких элементов состоят вакуум-выпарные установки?
19. Как работает многокорпусная выпарная установка? Каковы ее преимущества?
20. Какие побочные явления сопутствуют процессу выпаривания? Как они устраняются или предотвращаются?

Получение густых и сухих экстрактов. Стандартизация.

Цель занятия: Научиться рассчитывать и составлять рабочие прописи на получение густых экстрактов по экстрактивным веществам, выбирать наиболее эффективные способы получения вытяжки, научно обосновывать подбор экстрагента, правильно проводить стандартизацию. Сушка. Теоретические основы сушки. Кинетика сушки.

Густые экстракты - это сгущенные концентрированные вытяжки из лекарственного растительного сырья, в отдельных случаях освобожденные от балластных и частично от сопутствующих веществ, представляющие собой вязкие массы с содержанием влаги не более 25-30%. Они могут применяться в различных лекарственных формах как связывающие (*constituens*), лечебные (*adjuvans*) и улучшающие вкус (*corrigens*) компоненты, т.к. большей частью они содержат горькие, горько-ароматические или сладкие вещества.

Однако они имеют ряд недостатков, в том числе:

- трудно отвешиваются;
- требуют герметичной упаковки, т.к. они либо высыхают и комкуются, либо отсыревают и плесневеют.

Сухие экстракты – это сыпучие массы с содержанием влаги не более 5%. В качестве экстрагента используют воду горячую или холодную, иногда с добавлением аммиака или этанола различной концентрации.

Концентрация действующих веществ в сухих экстрактах в несколько раз больше, чем в исходном сырье, поэтому они, как правило, требуют введения наполнителей (лактозы, глюкозы и др.).

В производстве густых и сухих экстрактов используются практически все способы экстрагирования, в том числе циркуляционное экстрагирование в установке типа Сокслет (в производстве густого экстракта мужского папоротника).

Для очистки полученной вытяжки применяются: спиртоочистка, смена растворителя, адсорбция с кипячением и без него. Выпавшие в осадок балластные вещества отфильтровывают.

Стандартизуют густые и сухие экстракты по следующим показателям: содержание экстрактивных или действующих веществ, содержание влаги, содержание тяжелых металлов не должно превышать 0,1%.

Некоторые густые и сухие экстракты применяются также для приготовления простых и сложных настоек (сухие экстракты крушины, рвотного корня, сабура, густой экстракт солодки), жидких экстрактов (сухой экстракт крушины). Их растворяют в рассчитанном количестве этилового спирта нужной концентрации.

Контрольные вопросы по теме занятия

1. Дайте определение экстрактов. Дайте их классификацию по консистенции и применяемому экстракту. Приведите примеры по номенклатуре.
2. Назовите общие стадии технологического процесса получения густых и сухих экстрактов.
3. Какими способами получают вытяжки в производстве, сухих и густых экстрактов? Расскажите в чем заключается суть дробной мацерации? Какая аппаратура при этом применяется?
4. Для чего в некоторых случаях применяют кипящую воду?
5. Для чего в некоторых случаях в воду добавляют аммиак, хлороформ?
6. В чем заключаются особенности перколяции и реперколяции? Какая аппаратура при этом применяется?
7. В чем заключаются особенности циркуляционного экстрагирования? Какие густые экстракты этим способом получают? Что используют в качестве экстрагента? Как стандартизуют полученный экстракт? Как его доводят до нормы?
8. В чем заключаются особенности и преимущества непрерывного противоточного экстрагирования? Какая аппаратура применяется? Каково ее устройство и принцип работы?
9. Как проводится сгущение вытяжки? Какая аппаратура при этом применяется? Какие выпарные установки вы знаете? Принцип действия?
10. Какие типы сушилок вы знаете? Каковы их устройство и принцип работы?
11. Как проводится сушка вытяжки после ее предварительного сгущения? Какие сушилки применяются для этого? Каковы их устройство и принцип работы? Каковы их преимущества и недостатки?
12. Как проводится сушка вытяжки без предварительного сгущения? Какие аппараты применяются для этого? Каковы их устройство и принцип работы? Каковы их преимущества и недостатки?
13. Как проводится стандартизация густых и сухих экстрактов?
14. Расскажите частную технологию густого экстракта водяного трилистника; густого экстракта мужского папоротника; густого экстракта корня солодки; густого экстракта полыни.
15. Что такое сушка? Покажите с помощью диаграммы и формулы кинетику сушки. Из каких периодов складывается процесс сушки?
16. Какие типы сушилок вы знаете?
17. Какие типы сушилок относятся к конвективным (воздушным)? В чем заключается принцип их работы и конструктивные особенности?
18. Какие сушилки относятся к контактными? В чем заключается принцип их работы и конструктивные особенности?
19. Какие специальные способы сушки вы знаете? Как они осуществляются?

Лекарственные средства, получаемые из природного сырья. Получение максимально-очищенных (новогаленовых) фитопрепаратов. Стандартизация

Цель занятия: Закрепить теоретический материал по теме. Разобраться в методике циркуляционного экстрагирования в установке типа Сокслет.

Новогаленовыми называют экстракционные препараты, содержащие сумму действующих веществ, специфичную для данного растительного лекарственного сырья, максимально очищенные от балластных и сопутствующих веществ.

Классифицируют новогаленовые препараты по веществам, содержащимся в них, а также по использованному исходному сырью.

В их производстве используются различные способы экстрагирования, начиная мацерацией и кончая непрерывным противоточным экстрагированием.

Очистка вытяжек от балластных и сопутствующих веществ производится как можно бережнее, без применения сильных химических реагентов или высокотермических процессов, с таким расчетом, чтобы препарат сохранял свою нативность, т.е. природное состояние действующих веществ, находящихся в растении.

Способы очистки делятся на 2 группы:

а) способы первичной очистки, т.е. фракционное осаждение, когда балластные вещества (белки, пектины, слизи) осаждают, затем отфильтровывают. Здесь выделяют:

- денатурацию;
- спиртоочистку;
- смену растворителя
- высаливание солями сильных электролитов
- осаждение солями тяжелых металлов;

б) способы глубокой очистки, которые позволяют освободить вытяжку от сопутствующих веществ:

- диализ и электродиализ;
- экстракция в системе жидкость-жидкость (жидкостная экстракция);
- сорбция (адсорбция, хемосорбция и др.).

Выпускают новогаленовые препараты строго стандартизованными. Они могут применяться для инъекций.

Контрольные задания

Задание № 56. Рассчитать количество травы черногорки, биологическая активность которой 66 ЛЕД в 1 г, для приготовления 100 мл адонизида.

Задание № 57. Рассчитать количество листьев наперстянки шерстистой, биологическая активность которой 60 ЛЕД в 1 г, для приготовления 100 мл лантозида.

Задание № 58. Рассчитать количество экстрагента (24% этанола) для приготовления 100 мл лантозида из 25 г листьев наперстянки способом противоточной экстракции.

Контрольные вопросы по теме занятия

1. Дайте определение экстракционных препаратов, и их классификацию. Приведите примеры.
2. Какие методы экстрагирования вы знаете? Как и в каких аппаратах они проводятся?
3. Что такое новогаленовые препараты? В чем их преимущества и недостатки? Как они классифицируются? Приведите примеры.
4. Какова общая схема получения новогаленовых препаратов? Какие способы экстрагирования применяются в их производстве?
5. Какие способы первичной очистки вы знаете?
6. В чем заключается механизм спиртоочистки, высаливания, осаждения солей тяжелых металлов, денатурации, смены растворителя?
7. Какой способ позволяет очистить вытяжку от хлорофилла, сапонинов? Как происходит очистка?
8. Каковы способы глубокой очистки вытяжек?
9. Каков механизм жидкостной экстракции? Как и в каких аппаратах она проводится? В каких случаях?
10. Какие виды сорбции вы знаете? Каков их механизм? Какие виды сорбции применяются широко и в каких случаях?
11. Какие адсорбенты применяются для очистки вытяжек? В каких аппаратах?
12. Что такое хемосорбция? Что используется в качестве сорбентов?
13. Каков механизм диализа как способа очистки? В каких случаях и в каких аппаратах он проводится. Как можно его ускорить?
14. Почему нежелательны дубильные вещества в новогаленовых препаратах, содержащих сердечные гликозиды? Как от них избавиться?
15. Какие экстрагенты применяются в производстве новогаленовых препаратов? Какие смеси? Почему?
16. Как проводится стандартизация новогаленовых препаратов? Какова форма их выпуска?
17. Каковы особенности частной технологии препаратов горичвета, наперстянки, подорожника большого спорыньи, ландыша и др.?
18. Каковы преимущества препаратов индивидуальных веществ? Какова их номенклатура?
19. Какова общая схема получения препаратов индивидуальных веществ?
20. Чем руководствуются при выборе экстрагента в производстве этой группы вытяжек?
21. Какими способами выделяют суммы действующих веществ из полученных вытяжек?
22. Каковы особенности очистки извлечений из растительного сырья?

Препараты биогенных стимуляторов и свежих растений

Цель занятия: Научиться рассчитывать и составлять рабочие прописи на приготовление препаратов биогенных стимуляторов на примере экстракта алоэ, соков, выбирать наиболее эффективные способы получения вытяжки, научно обосновать применяемые способы очистки и стабилизации, правильно осуществлять технологический процесс.

Биогенные стимуляторы - это вещества, образующиеся в изолированных тканях животных и растений, находящихся в условиях, неблагоприятных для их существования.

Первые исследования в этой области выполнены в конце 30-х годов XX века академиком В.П.Филатовым, предложившим и название для этой группы веществ - "биогенные стимуляторы". Биогенные стимуляторы активизируют в организме жизненные процессы, повышают сопротивляемость и регенеративные свойства, что способствует выздоровлению.

По мере развития учения о биостимуляторах стало накапливаться все больше данных, свидетельствующих о том, что эти вещества могут возникать не только в изолированных "переживающих" тканях, но и в изолированных организмах, подвергающихся неблагоприятным воздействиям внешней или внутренней среды. К числу факторов, вызывающих образование биостимуляторов относятся: низкая температура, облучение рентгеновскими лучами, интенсивная работа мышц и др.

Уже на первых этапах развития исследований по тканевой терапии было установлено, что биостимуляторы представляют собой сложный комплекс веществ, в который входят кислоты ароматического ряда, непредельные дикарбоновые кислоты, гуминовые кислоты, ненасыщенные ароматические соединения (кислоты коричная и оксикоричная, кумарин).

Биогенные стимуляторы обладают некоторыми общими физико-химическими свойствами: они растворимы в воде, частично перегоняются с водяным паром, термостойки, поэтому выдерживают стерилизацию при температуре 120°C.

К числу препаратов биогенных стимуляторов растительного происхождения относятся экстракт из листьев алоэ, эмульсии из листьев алоэ, содержащие сок растения, касторовое и эвкалиптовое масла и эмульгатор, сок и мазь каланхоэ, препарат "Биосед" из очатка большого. Определенный интерес представляют препараты из лиманной грязи - ФиБС, пелоидин, пелоидодистиллят, торфот и др.

Основные способы получения препаратов биогенных стимуляторов:

- экстрагирование исходного сырья с последующей очисткой;
- отгонка действующих веществ с водяным паром.

Выпускаются препараты биогенных стимуляторов в виде растворов, расфасованных во флаконы по 100 мл (экстракт алоэ), по 500 мл (пелоидин для инъекций), а также в ампулах по 1 и 2 мл для внутримышечных инъекций (экстракт алоэ, пелоидодистиллят, ФиБС, Биосед, Гумизоль, Торфот).

Галеновые и новогаленовые препараты приготавливают обычно из высушенного растительного сырья, т.к. из него можно делать запасы для бесперебойной работы в течение года. Однако при высушивании растительного сырья в нем вследствие воздействия внутренних энзиматических процессов, испарения, действия кислорода воздуха и других факторов происходят не только количественные, но и качественные изменения в составе действующих веществ. Так, например, фитонцидная активность наблюдается лишь в препаратах, приготовленных из свежего сырья. Поэтому препараты, полученные из свежего растительного сырья, обладают более выраженным терапевтическим действием.

По способу получения препараты из свежих растений можно условно разделить на две большие группы:

а) соки свежих растений (несгущенные и сгущенные). Они обычно получают из сочного растительного сырья;

б) извлечения, так они получают путем экстрагирования свежего растительного сырья правильно подобранными экстрагентами. К ним относятся препараты гликозидов, препараты фитонцидов и препараты витаминов.

Так как клетки свежего растительного сырья находятся в состоянии тургора, то выделение из него биологически активных веществ имеет свои технологические особенности и требует применения специфического оборудования. Так, для выделения первичного сока из свежего растительного сырья необходимо разрушить клетки измельчением в мясорубках типа «Волчок», либо раздавливанием сырья двукратным пропусканием его через вальцовую дробилку или провести плазмолиз сильными дегидратирующими (водоотнимающими) агентами (этанол в концентрации 70 % и выше). Так как измельченное сырье получается в виде кашицеобразной массы, то для извлечения применяют способы мацерации и дробной мацерации. Для предотвращения ферментативного разложения действующих веществ иногда необходимо вводить инактиваторы ферментов. В вытяжку (извлечение) переходит большое количество балластных веществ, которые снижают качество препарата, поэтому они требуют специальных способов очистки (спиртоочистка, кипячение, адсорбция с кипячением и без него и др.). Приготовленные препараты следует хранить в темном прохладном месте.

Используемая по теме занятия латинская терминология

Сок желтушника	Succus Erysimi
Сок подорожника	Succus Plantaginis
Сок алоэ	Succus Aloes
Сок каланхоэ	Succus Kalanchoes
Плоды клюквы	Fructes Oxycocci
Плоды черной смородины	Fructes Rubi Nigri
Листья чая	Folia Theae
Репчатый лук	Allium cepa
Чеснок	Allium sativum

Контрольные задания

Задание №59. Составить лабораторный регламент и начертить технологическую и аппаратурную схемы производства экстракта алоэ путем экстрагирования специально подготовленного сырья – листьев алоэ древовидного

Задание № 60. Составить лабораторный регламент и начертить технологическую и аппаратурную схемы производства сока несгущенного (алоэ или белокочанной капусты), исходя из типовой схемы производства соков

Контрольные вопросы по теме занятия

1.Каковы предпосылки возникновения тканевой терапии. Каковы ее основные положения?

2.Какие факторы влияют на синтез биогенных стимуляторов в изолированных тканях растений и животных? Какие факторы используют для специальной подготовки исходного сырья в производстве препаратов биогенных стимуляторов?

3.Какова химическая природа биогенных стимуляторов? Каковы их физико-химические свойства?

4.Какова номенклатура препаратов биогенных стимуляторов?

5.Какие основные способы применяются в производстве препаратов биогенных стимуляторов?

6.В чем заключаются особенности получения жидкого экстракта алоэ? Как стандартизуют данный препарат?

7.Из какого сырья получают биосед? Укажите особенности получения препарата и его применения.

8.Укажите препараты, получаемые из лиманной грязи, перечислите особенности их технологии.

9.В чем заключаются различия и особенности производства пелоидина и пелоидодистиллята?

10.В виде каких лекарственных форм выпускаются препараты биогенных стимуляторов? Как они применяются? Как они хранятся?

11.Объясните особенности подготовки и экстрагирования свежего растительного сырья. Чем вызваны трудности в производстве препаратов из свежего растительного лекарственного сырья?

12.Дайте классификация препаратов, получаемых из свежего растительного сырья, их номенклатуру и краткую характеристику.

13.Как измельчают свежее растительное сырье и какие машины используют для этой цели?

14.В чем заключаются особенности получения настоек из свежего растительного сырья и по каким признакам и показателям их стандартизуют?

15.Какова общая технологическая схема производства соков?

16.Какие методы очистки применяются в производстве соков?

17.Как стабилизируют соки? Почему?

18.В чем заключаются особенности технологии сока подорожника?

**Органопрепараты. Гормоны щитовидной и паращитовидной желез.
Гормоны надпочечников (кортизоны и адреналин). Инсулин. Технология
его получения. Пролонгированные формы инсулина. Препараты
ферментов. Препараты неспецифического действия. Классификация.
Получение Стандартизация.**

Цель занятия: Изучить номенклатуру и особенности технологии препаратов из животного и микробиологического сырья. Изучить особенности получения, выделения и очистки ферментных препаратов из микробиологического сырья.

Препараты, получаемые из животного сырья (органов, тканей, желез, крови, мочи), известны как **органотерапевтические или органопрепараты**.

В зависимости *от исходного сырья* различают препараты гипофиза, поджелудочной железы, щитовидной железы, семенников и т.д.

По *способу получения и степени очистки* их разделяют:

- на высушенные, обезжиренные и измельченные железы и органы;
- на экстракционные препараты для внутреннего применения, прошедшие первичную очистку;
- на экстракционные для инъекций, которые делятся на максимально очищенные препараты и препараты индивидуальных веществ.

По *характеру биологической (фармакологической) активности* органопрепараты делятся на 6 больших групп:

- препараты гормонов;
- препараты ферментов;
- препараты витаминов;
- препараты аминокислот;
- препараты неспецифического действия;
- фосфорсодержащие препараты.

При этом из одного и того сырья могут быть выделены препараты, относящиеся к разным фармакологическим группам, например, из поджелудочной железы получают инсулин (гормональный препарат) и ферментные препараты (трипсин, панкреатин, дезоксирибонуклеаза и др.).

Производство органопрепаратов сосредоточено на мясокомбинатах, непосредственно у источников сырья. Объясняется это тем, что эндокринные железы как сырье крайне нестойки и быстро теряют свои действующие вещества. Поэтому их нужно извлекать немедленно после убоя животного и сразу направлять на переработку. Иногда изъятые железы могут быть подвергнуты *консервированию* для длительного хранения, когда нет возможности обработать сразу большое количество исходного сырья. При этом применяют следующие способы:

- замораживание при температуре от -8°C до -12°C и даже ниже. В замороженном состоянии ткань желез превращается в массу, внутри которой химические процессы настолько ослабевают, что практически гормоны не претерпевают никаких изменений;

- засаливание безводным хлоридом натрия;
- погружением в безводный этанол или ацетон;
- лиофилизация. Этот способ является наиболее перспективным.

В производстве органопрепаратов применяются такие способы экстрагирования, как *многократная мацерация*. В качестве экстрагентов применяют водные растворы кислот, щелочей, этанола, ацетона и др. с определенным значением рН. При этом требуется строгое соблюдение всех параметров технологического процесса: точного значения рН среды, продолжительности операций, температурного режима и др.

В последние годы благодаря ряду существенных преимуществ широко внедряется в фармацевтическое производство биотехнологический способ получения ферментных препаратов (микробиологический синтез). В качестве продуцентов ферментов используются бактерии, микроскопические грибы, актиномицеты. Большинство ферментов промышленного производства относится к внеклеточным, т.е. накапливаются в культуральной жидкости, что значительно облегчает их выделение и очистку.

К препаратам ферментов микробиологического синтеза относятся террилитин, солизим, стрептолиаза, аспарагиназа, пенициллиназа и др. Однако в нативном состоянии большинство ферментов весьма нестабильны, а также могут вызывать в организме нежелательную иммунную реакцию. Перечисленные недостатки в значительной степени могут быть устранены путем иммобилизации, которая осуществляется либо химическим путем (образуются ковалентные связи между препаратом и полимером, выполняющим функцию матрицы-носителя), либо физическим путем (включение ферментов в микрокапсулы, нанокапсулы, липосомы). Благодаря иммобилизации не только повышается стабильность ферментов и снижается риск возникновения иммунных, антигенных и других реакций в организме, но и появляется возможность пролонгировать действие препаратов, а также обеспечивать их локальное высвобождение в очаге поражения.

Контрольные задания

Задание № 61. Составить лабораторный регламент на производство на один из предложенных ниже органопрепаратов, начертить технологическую и аппаратную схемы: - адиурекрин; - инсулин; - питуитрин.

Задание № 62. Предложить оптимальные способы первичной и глубокой очистки полученной вытяжки, а также указать основные показатели их стандартизации.

Контрольные вопросы по теме занятия

1. Дайте определение органопрепаратов.
2. Каковы особенности производства препаратов из животного сырья? Каковы особенности подготовки исходного сырья?
3. Как классифицируются органопрепараты по технологическому признаку

и характеру фармакологически активных веществ?

4.Каковы общие методы производства органопрепаратов? Каковы требования к производству органопрепаратов? Какие растворители применяются в производстве органопрепаратов в качестве экстрагента?

5.Какие методы применяются для очистки органопрепаратов от балластных веществ (жиров, белков)? От низкомолекулярных веществ? Какие методы применяются для выделения индивидуальных веществ из вытяжек, полученных из животного сырья?

6.Какова общая технологическая схема производства препаратов высушенных желез? Каковы формы их выпуска? Приведите примеры.

7.Какова общая технологическая схема производства экстракционных препаратов, прошедших первичную очистку? В виде каких лекарственных форм они выпускаются? Приведите примеры.

8.Какова общая технологическая схема производства экстракционных препаратов, прошедших глубокую очистку, а также выделение индивидуальных веществ? Каковы формы их выпуска? Приведите примеры.

9.Как стандартизуются органопрепараты? Каковы формы выпуска органопрепаратов?

10.Как классифицируются препараты гормонов? Какова технологическая схема получения тиреоидина, адиурекрина и питуитрина? В чем заключаются различия и особенности в их производстве?

11.Дайте частную технологию препаратов гормонов гипофиза, поджелудочной железы, половых гормонов.

12.Как классифицируются препараты ферментов? В чем заключаются особенности технологии ферментных препаратов из животного сырья? Какова их номенклатура и форма выпуска?

13.Перечислите препараты витаминов, получаемые из животного сырья. В чем заключаются особенности их технологии?

14.Перечислите препараты аминокислот, получаемые из животного сырья. В чем заключаются особенности их технологии?

15.Перечислите препараты неспецифического действия, получаемые из животного сырья. В чем заключаются особенности их технологии?

16.Дайте номенклатуру и частную технологию препаратов ферментов слизистой желудка, поджелудочной железы, семенников крупного рогатого скота. В чем заключаются особенности их технологии?

17.Какова номенклатура ферментных препаратов из растительного и микробиологического сырья, особенности их производства? Каковы преимущества микробиологического синтеза ферментов?

18.Дайте общую технологическую схему производства ферментных препаратов микробиологического синтеза (биотехнологического способа производства целевых продуктов): с обработкой биомассы, с обработкой культуральной жидкости. Охарактеризуйте применяемое технологическое оборудование.

19.Для чего предназначена иммобилизация ферментов? Каковы преимущества иммобилизации?

20. Какие способы иммобилизации применяются в производстве ферментных препаратов микробиологического синтеза? В каких случаях они применяются?

21. Какова номенклатура иммобилизованных ферментов? В виде каких лекарственных форм они выпускаются?

Вопросы для подготовки к экзамену

1. Основные группы лекарственных средств по своему происхождению.
2. Основные требования к производствам готовых лекарственных форм.
3. Стандартизация и классификация готовых лекарственных форм.
4. Основные источники сырья готовых лекарственных форм.
5. Что такое «доза»? Виды доз в зависимости от силы действия и степени токсичности.
6. Основные термины и понятия технологии готовых лекарственных форм.
7. Консерванты в технологии готовых лекарственных форм.
8. Классификация лекарственных форм по способу введения, агрегатному состоянию.
9. Современные требования к лекарственным формам.
10. Контроль качества лекарственных форм.
11. Загрязнения частицами и методы предотвращения этого загрязнения.
12. Требования, предъявляемые к оборудованию, условия контроля чистоты оборудования.
13. Процесс производства. Валидация. Сроки валидации и ревалидации.
14. Санитария на предприятии. Гигиена персонала.
15. Здания и помещения. Классификация чистых помещений.
16. Сырье, используемое для производства. Способы его получения и переработки. Классификация сырья. Общие вопросы производства готовых лекарственных форм.
17. Сушка в химико-фармацевтической промышленности.
18. Процессы измельчения и классификации, типы измельчающих устройств.
19. Сита, ситовые механизмы.
20. Основные требования, предъявляемые к производствам готовых лекарственных форм.
21. Стерилизация. Термическая и химическая стерилизация. Способы сохранения стерильности оборудования.
22. Подготовка тары, упаковочного материала.
23. Понятия стерилизация и стерильность, асептика, асептические условия.
24. Организация аптек и производств готовых лекарственных форм.
25. Нормирование качества лекарств.
26. Типы настоек. Соотношение сырья и экстрагента. Классификация и стандартизация настоек.

27. Способы приготовления настоек. Мацерационный и перколяционный способы их производства.
 28. Технологическая схема производства настоек.
 29. Экстракты. Сухие, густые и жидкие экстракты.
 30. Экстрагенты, используемые для извлечения активных веществ.
 31. Способы приготовления экстрактов (перколяция, реперколяция, бисмацерация).
 32. Способы сушки, используемые для приготовления сухих экстрактов.
 33. Упаковка, дозирование и фасовка жидких лекарственных форм.
- Стандартизация настоек.
34. Линименты и мази как лекарственные формы, основные их достоинства и недостатки.
 35. Технология приготовления линиментов.
 36. Мази, их основные типы. Гидрофобные, гидрофильные и силиконовые мазевые основы, способы их получения.
 37. Мази суспензии. Технология их получения на примере цинковой мази.
 38. Основное оборудование, используемое в производстве мазей.
- Способы гомогенизации.
39. Мази-эмульсии. Эмульсии прямого и обратного типа. Эмульгаторы, используемые для их получения. Способы диспергирования мазей-эмульсий.
 40. Мази - сочетания дисперсных систем.
 41. Упаковка и фасовка мазиобразных продуктов.
 42. Таблетки как готовая лекарственная форма. Основные их преимущества и недостатки.
 43. Виды выпускаемых таблеток и их классификация.
 44. Основные технологические стадии в производстве таблеток.
 45. Подготовка ингредиентов к таблетированию.
 46. Сухое и влажное гранулирование. Сушка гранулята.
 47. Роль скользящих, разрыхляющих, связующих веществ и наполнителей.
 48. Ротационные и эксцентриковые таблеточные машины, их сравнительная характеристика и принцип действия.
 49. Покрытие таблеток оболочками.
 50. Многослойные таблетки, таблетки с нерастворимым скелетом, тритурационные таблетки.
 51. Драже. Дражировочные котлы. Технологическая схема дражирования.
 52. Особенности производства микродраже, спансул.
 53. Способы пролонгирования действия лекарственных средств.
 54. Капсулы какместилища лекарственных средств. Мягкие и жесткие капсулы.
 55. Приготовление желатиновой основы. Формирование и запайка капсул.
 56. Технологическая схема производства желатиновых капсул.
 57. Жемчужницы или перлы, особенности их производства.

58. Основные требования, предъявляемые к капсулам.
59. Суппозитории как готовая лекарственная форма. Основные их преимущества и недостатки. Основные технологические операции в их производстве.
60. Суппозиторные основы, их приготовление. Введение в основу лекарственных веществ и формирование.
61. Технологическая схема приготовления суппозиторий.
62. Время полной деформации и время растаивания суппозиторий.
63. Аэрозоли как готовая лекарственная форма. Основные их преимущества и недостатки.
64. Типы ингаляционных аэрозолей. Пропелленты, используемые в производстве аэрозолей.
65. Типы стекол, используемых для производства ампул и области их применения.
66. Ампулы как емкости и их изготовление.
67. Процесс ампулирования (вскрытие ампул, мойка, заполнение, запайка, бракераж).
68. Приготовление жидкостей для ампулирования.
69. Способы стабилизации растворов, используемых для ампулирования.
70. Контроль качества.
71. Новогаленовые препараты. Их преимущества по сравнению с настойками.
72. Способы получения новогаленовых препаратов.
73. Препараты биогенных стимуляторов.
74. Органопрепараты.
75. Гормоны щитовидной и паращитовидной желез.
76. Гормоны надпочечников (кортизоны и адреналин).
77. Инсулин. Технология его получения. Пролонгированные формы инсулина.
78. Препараты ферментов.
79. Препараты неспецифического действия

Список рекомендуемой литературы

1. Краснюк, И.И. Технология лекарственных форм: учеб. для студентов учреждений сред. проф. образования, обучающихся по специальности 060301.51 "Фармация" и 060301.52 «Фармация» (специальность – фармацевт с углубл. подготовкой) по дисциплине "Фармацевт. технология" / И. И. Краснюк, Г. В. Михайлова, Л. И. Мурадова. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2013. - 560 с.

2. Технология изготовления лекарственных форм: учебное пособие для студентов очной и заочной формы обучения по специальностям 36.05.01 – Ветеринария, 36.03.01 – Ветеринарно-санитарная экспертиза, аспирантов по направлению подготовки 36.06.01 – Ветеринария и зоотехния и слушателей ФПК /Ф.А. Медетханов, А.П. Овсянников, Д.Д. Хайруллин, Л.А. Муллакаева. - Казань: Центр инновационных технологий, Казанская ГАВМ, 2016. – 123 с.

3. Технология лекарственных форм: Учебник в 2-х томах. Том 1/ Т. С. Кондратьева, Л. А. Иванова, Ю. И. Зеликсон и др.; Под ред. Т. С. Кондратьевой. — М.: Медицина, 1991. — 496 с.

4. Мокрушин, В.С. Основы химии и технологии биоорганических и синтетических лекарственных веществ: учебное пособие / Мокрушин В.С., Вавилов Г.А.. — Санкт-Петербург : Проспект Науки, 2017. — 496 с. — ISBN 978-5-903090-23-5. — Текст : электронный // Электронно-библиотечная система IPR BOOKS : [сайт]. — URL: <https://www.iprbookshop.ru/79977.html>

5. Мухамадияров Р.А. Анализ фитосборов и других лекарственных форм с измельченными и порошкованными растительными компонентами : учебное пособие / Мухамадияров Р.А., Шпанько Д.Н., Егорова И.Н.. — Кемерово : Кемеровская государственная медицинская академия, 2008. — 92 с. — Текст : электронный // Электронно-библиотечная система IPR BOOKS : [сайт]. — URL: <https://www.iprbookshop.ru/6106.html>

6. Мягкие лекарственные формы в условиях крупного фармацевтического производства (мази, пластыри, медицинские карандаши): учебное пособие к лабораторным занятиям о фармацевтической технологии для студентов 4 курса фармацевтического факультета. — Оренбург : Оренбургская государственная медицинская академия, 2007. — 77 с. — Текст: электронный // Электронно-библиотечная система IPR BOOKS: [сайт]. — URL: <https://www.iprbookshop.ru/21828.html>

7. Сборник консультационных материалов для студентов 5 курса. Аттестация практических умений. Изготовление экстемпоральных лекарственных форм / . — Оренбург : Оренбургская государственная медицинская академия, 2007. — 128 с. — Текст : электронный // Электронно-библиотечная система IPR BOOKS : [сайт]. — URL: <https://www.iprbookshop.ru/21866.html>

МЕТОДИЧЕСКИЕ УКАЗАНИЯ
К САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЕ
по дисциплине
«Технология готовых лекарственных форм»

Составитель:

Рублева Людмила Ивановна – кандидат химических наук, доцент кафедры
«Общая, физическая и органическая химия» ГОУВПО «ДОННТУ»

Ответственный за выпуск:

Волкова Елена Ивановна – заведующий кафедрой «Общая, физическая и органическая химия» ГОУВПО «ДОННТУ», кандидат химических наук, доцент.