

**МАКСИМАЛЬНО
ОЧИЩЕННЫЕ
ФИТОПРЕПАРАТЫ И
ЛЕКАРСТВЕННЫЕ
ПРЕПАРАТЫ
ИНДИВИДУАЛЬНЫХ
ВЕЩЕСТВ
РАСТИТЕЛЬНОГО
СЫРЬЯ**

Максимально очищенные (новогалеиновые) препараты

- представляют собой отдельные биологически активные вещества из лекарственного растительного сырья или их комплекс в нативном состоянии, максимально освобожденный от балластных веществ.

Новогаленовые препараты

Максимально очищенные препараты выпускаются биологически или химически стандартизованными, т. е. с содержанием определенного количества единиц действия или действующих веществ в 1 г или 1 мл, в виде разнообразных лекарственных форм:

- ⦿ пероральный путь введения (таблетки, гранулы, капли);
- ⦿ ректальный путь введения (суппозитории, ректальные мази);
- ⦿ инъекционный путь введения (растворы в ампулах).

Для повышения стабильности к максимально очищенным препаратам добавляют небольшие количества антимикробных средств (спирт, хлораты, глицерин).

Преимущество

новогалеиновых препаратов

- не оказывают побочного действия за счет сопутствующих веществ (смола, таннидов и др.),
- природные биологически активные соединения менее токсичны и реже вызывают нежелательные побочные явления, особенно аллергические реакции по сравнению с их синтетическими аналогами,
- обладают высокой стабильностью,
- позволяют точно определить дозу, регулировать всасываемость и, следовательно, оказывать влияние на их терапевтическую эффективность,
- могут выпускаться в различных лекарственных формах, предназначенных для энтерального и парентерального способов введения.

Классификация МОФП

По степени очистки МОФП подразделяют на 2 группы:

- 1) экстрактивные комплексы биологически активных соединений, свободные от балластных и ряда сопутствующих веществ;
 - 2) препараты в виде индивидуальных действующих веществ, свободные от всех сопутствующих веществ.
- ⦿ Для первой группы наиболее характерен энтеральный способ применения, вторая группа предполагает, как правило, и инъекционный путь введения в организм человека.

Номенклатура новогаленовых препаратов

1. Препараты алкалоидов: эрготал, раунатин
2. Препараты фенольных соединений разных групп: ависан, ппсорален, бероксан, фламин, силибор
3. Препараты сердечных гликозидов: адонизид, кордигит, лантозид, коргликон, дигален-нео
4. Препараты стероидных сапонинов: диоспонин
5. Препараты тритерпеновых гликозидов: сапарал
6. Препараты антраценпроизводных: рамнил
7. Препараты полисахаридов: мукалтин, плантоглюцид

Применяют сердечные гликозиды разных видов наперстянок, строфанта и других. В листьях наперстянок пурпуровой и крупноцветковой содержатся нативные гликозиды: пурпуреагликозиды А и В; шерстистой — дигиланиды А, В, С. Эти сердечные гликозиды в процессе заготовки сырья частично гидролизуются под влиянием ферментов, теряют молекулу сахара и поэтому в высушенном сырье наряду с нативными содержатся вторичные гликозиды.

Установлено, что наибольшей биологической активностью в наперстянке пурпуровой и крупноцветковой обладает вторичный гликозид — дигитоксин, а в наперстянке шерстистой — нативный гликозид — дигиланид С (лантозид С) и вторичный гликозид — дигоксин.

Препараты алкалоидов

- *Аймалин (Ajmalinum, «Здоровье», Украина)*. Третичный индольный алкалоид, содержится в некоторых видах раувольфии, в основном в корнях раувольфии змеиной и рвотной. Белый или слегка желтоватого оттенка кристаллический порошок. Противоаритмическое. Выпускается в виде таблеток, покрытых оболочкой, по 0,05 г, в упаковке 20 шт. Список Б.
- *Винкристин (Vincristinum, Pierre Farbe Medicam, Франция, Eli Lilly Company, США)*. Алкалоид, содержащийся в растении барвинок розовый. Цитостатическое средство. Выпускается в виде порошка для приготовления инъекционного раствора в ампулах по 0,001 г, раствор для инъекций (1 мг/мл) в ампулах по 1 мл; лиофилизированный порошок для приготовления инъекционного раствора во флаконах по 0,0005 г, в комплекте с изотоническим раствором хлорида натрия в ампулах по 10 мл. Список А.
- *Глауверт (Glauventum, Pharm. Болгария)*. Алкалоид из надземной части растения мачок желтый. Противокашлевое средство. Выпускается в виде драже по 0,4 и 0,01 г, в упаковке 20 шт.
- *Глауцина гидрохлорид (Glaucini hydrochloridum, ПО «Чим-кентфарм», Казахстан, «Татхимфармпрепараты», КПХФО, Россия)*. Алкалоид из травы мачка желтого *Glaucium flavum crantzi*, сем. маковых (Papaveraceae). Угнетает кашлевой центр; обладает периферической адренолитической активностью. Выпускается в виде таблеток, покрытых оболочкой, по 0,05 г, в упаковке 20 шт. Список Б.

Препараты алкалоидов

- *Дезоксипеганина гидрохлорид (Desoxyreganini hydrochloridum, ПО «Узхимфарм», Узбекистан)*. Алкалоид, выделенный из растения *Reganum Nirmula*. Восстановление нервно-мышечной проводимости, нарушенной антидеполяризирующими миорелаксантами. 1% раствор в ампулах по 1 и 2 мл, в упаковке 10 шт., таблетки по 0,05 г и 0,1 г, в упаковке 10 шт. Список А.
- *Колхамин (Colchatinum, БХФЗ, Грузия)*. Алкалоид, выделенный из клубней луковиц безвременника великолепного (*Colchicum speciosum Stev.*) и безвременника белозевого (*Colchicum liparochiadys Woron*), сем. лилейных (Liliaceae). Антилитотическое средство. Таблетки по 0,002 г, в упаковке 100 шт. Список А.
- *Колхицин (Colchicinum Roussel Uclaf (группа Хехет, Франция))*. Трополоновый алкалоид, выделенный из безвременника, сем. лилейных. Противовоспалительное, способствующее выделению мочевины, цитостатическое, амиотическое средство. Таблетки по 0,001 г. Список А.
- *Ликорина гидрохлорид (Licorini hydrodhi, ПО «Узхимфарм», Узбекистан)*. Алкалоид, содержащийся в ряде растений сем. амариллисовых и лилейных. Бронхолитическое, отхаркивающее средство. Таблетки по 0,0002 г, в упаковке 50 шт. Список А.

Препараты алкалоидов

- *Лобелина гидрохлорид (Lobelinii hydrochl., «Дарница», КПХФО, Украина, «Санитас» Литва; ГНЦЛС, Украина)*. Алкалоид, содержащийся в растении *Lobelia inflata*, сем. колокольчиковых. Дыхательный аналептик. Вводят в вену и мышцы взрослым по 0,003 – 0,005 г (0,3-0,5 мл 1% раствора), детям в зависимости от возраста по 0,001-0,003 г (0,1-0,3 мл 1% раствора). 1% раствор для инъекций, в упаковке 10 шт. Список Б.
- *Лобесил (Lobesilum, ГНЦЛС, Украина)*. Алкалоид, содержащийся в растении *Lobelia inflata*, сем. колокольчиковых, Аналептик. Таблетки, покрытые оболочкой, по 0,002 г, в упаковке 50 шт. Список Б.
- *Лютенурин (Lutennurinum, Нижегородский ХФЗ, Россия; ПО «Чимкентбиофарм», Казахстан)*. Сумма алкалоидов, содержащихся в корневищах и корнях кубышки желтой. Эффективен в отношении трихомонад, патогенных в отношении грамположительных микроорганизмов, сперматоцидная грибов, бактериостатическое действие активность. Выпускается 0,5% линимент в упаковке по 50 г, суппозитории вагинальные по 0,003 г, в упаковке 10 шт. Список Б.

Препараты алкалоидов

- *Эргометрин (Ergometrini maleas, ПЭЗ НПО ВИЛЛАР, Россия; ГНЦЛС, Украина; Chemapol, Чехия)*. Алкалоид спорыньи. Применяется при маточных кровотечениях. Выпускается в виде 0,02% раствора для инъекций по 1 мл, в упаковке 5 или 10 шт.; таблетки по 0,0002 г» в упаковке 20 шт. Хранят 2 года. Список Б.
- *Табекс (Tabexum, Pharaiachim, Болгария)*. Выделен алкалоид, содержащийся в семенах раkitника *Cytisus Sabornum Thermopsis lanceolata, R. Fr.* Оказывает возбуждающее действие на ганглии вегетативного отдела нервной системы и родственные им образования. Таблетки, покрытые оболочкой, по 0,0015 г, в упаковке 100 шт. Хранят 2 года. Список Б.
- *Теофиллин (Theophyllinum, Курский комбинат лекарственных средств, Россия)*. Выделен алкалоид пуринового ряда, содержащийся в чайных листьях и в кофе. Применяется как сосудорасширяющее и диуретическое средство. Выпускают свечи по 0,2 г (на полиэтиленоксидной основе), в упаковке 10 шт. Хранят 4 года. Список Б.

Препараты флавоноидов

- *Кверцетин* — выделен из гидролизата ряда гликозидов (рутин и др.), получаемых из бутонов софоры японской. Выпускается и как индивидуальный препарат, и в комбинаций с другими лекарственными средствами (флакарбин) для лечения гипо- и авитаминозов Р, заболеваний, сопровождающихся нарушением проницаемости сосудов (лучевая болезнь, септический эндокардит, корь, скарлатина, сыпной тиф). Выпускается в виде таблеток.
- *Флакумин* — сумма флавонольных агликонов из гидролизата гликозидов, выделенных из листьев скумпии. Содержит кверцетин, кемпферол и мирицитин. Препарат предложен для лечения заболеваний печени и желчевыводящих путей, особенно при дискинезии. Выпускается в виде таблеток, покрытых оболочкой.
- *Рутин-3-рутинозид кверцетина* — получают из бутонов софоры японской, травы гречихи и др. Применяется аналогично кверцетину при заболеваниях, сопровождаемых повышенной проницаемостью капилляров: геморрагические диатезы, кровоизлияния на сетчатку глаз, геморрагический васкулит, лучевая болезнь, аллергические заболевания. Создан ряд препаратов на основе рутина (поливитамины), которые применяются в профилактике и лечении поражений капилляров при использовании антикоагулянтов, салицилатов, мышьяковистых препаратов.

Препараты флавоноидов

- *Конвафлавин* — смесь изорамнетиновых, кверцетиновых и кемпферольных гликозидов из листьев ландыша дальневосточного. Рекомендован как желчегонное и спазмолитическое средство для лечения острых и хронических заболеваний печени и желчных путей (холецистит, холонгит, хронический гепатит, хронический холецистит и др.). Производится в виде таблеток, покрытых оболочкой.
- *Калефлон* — смесь изорамнетиновых гликозидов из цветков календулы лекарственной. Калефлон оказывает противовоспалительное действие и стимулирует репаративные процессы в желудочно-кишечном тракте. Применяется при лечении язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, острых и хронических колитов в стадии обострения, в т. ч. с сопутствующим холецистоангиохолитом. Выпускается в виде таблеток, покрытых оболочкой, и в гранулах.
- *Эсфлазид* — сумма флавонольных моногликозидов листьев каштана конского и сапонины эсцина из его плодов. Рекомендован как вазотропное средство для лечения флебитов, тромбофлебитов, геморроя и др. Выпускается в виде таблеток.

Препараты флавоноидов

- ◉ *Камилофан* — сумма флавоновых гликозидов из плодов ромашки аптечной. Противовоспалительное, капилляроукрепляющее, мочегонное и бактерицидное средство. Предложен для лечения острых и хронических воспалительных заболеваний мочевыводящих путей, пиелонефрита беременных, хронического пиелонефрита в стадии латентного течения при длительности заболевания до 2-х лет и без признаков хронической почечной недостаточности. Выпускается в виде таблеток.
- ◉ *Экстракт шлемника байкальского жидкий* — получен из корней и корневищ шлемника байкальского, основным действующим веществом которого является байкалин, сопутствующими — байкалаин, вогонин, вогонозид, ороксиллин и другие флавоноиды. Выпускается в виде жидкого экстракта во флаконах.
- ◉ *Скутэкс* — представляет собой сухой экстракт из корней и корневищ шлемника байкальского в виде таблеток, покрытых оболочкой. Основными действующими веществами скутэкса являются флавоновые глюкоuronиды. Препарат проявляет ноотропные свойства, улучшает процессы обучения и памяти, уменьшает последствия гипоксической травмы при профилактическом применении и лечении развитой энцефалопатии в отдаленные периоды после получения травмы. Препарат назначают для лечения больных с астеническими и астенодепрессивными состояниями соматогенного и психогенного генеза, с энцефалопатиями разнообразного генеза.

Препараты кумаринов и хромонов

- *Келлин (Khellinum)*. Синонимы: Amicardine, Khellinorm, Vissamin, Ammikhelline. Суммарный препарат амми зубной, содержащий фуранохромоны и пиранокумарины. Применяется при лечении хронической коронарной недостаточности, бронхиальной астмы, а также при спазмах кишечника и желудка. Больным, страдающим стенокардией, назначают для предупреждения приступов; купирующего действия не оказывает. Келлин выпускается в виде таблеток по 0,02 г и свечей по 0,02 г, входит в состав препаратов «Келлатрин» и «Викалин».
- *Аммифуруин (Ammifurinum)*. Суммарный препарат амми большой, содержащий смесь трех фурукумаринов: изопимпинеллина, бергаптена и ксантоксина. Обладает фотосенсибилизирующей активностью и применяется для лечения витилиго и гнездовой плешивости. Выпускается аммифуруин в форме таблеток по 0,02 г л 2% раствора в смеси спирта этилового и ацетона.
- *Псорален (Psoralenum)*. Представляет собой смесь фурукумаринов псоралена и изопсоралена. Получают его из псоралеи костянковой сем, бобовых. Обладает фотосенсибилизирующим действием (аммифуруин, бероксан). В терапевтических дозах активизирует ряд ферментных систем, стимулируя образование кожного пигмента и рост волос. Псорален применяется при витилиго и гнездовой плешивости. Форма выпуска — порошок и таблетки по 0,01 г; флаконы по 15 мл 0,1% раствора для подкожного введения.
- *Псоберан (Psoberanura)*. Смесь фурукумаринов (псорален, бергаптен). Получают из листьев *Ficus carica* L. Выпускают в таблетках по 0,01 г, 0,1% раствор по 50 мл во флаконах.

Препараты кумаринов и хромонов

- *Даукарин (Daucarinum)*. Суммарный экстракт, получаемый из неизмельченных плодов моркови сортов Шантенэ, Нантская, Геранда и Гавриловская. Содержит кумарины и фурукумарины. Производство — по технологической схеме, аналогичной анетину. Назначается при лечении коронарной недостаточности, главным образом для предотвращения приступов стенокардии.
- *Аммифурин (Ammifurinum)*. Содержит смесь двух фурукумаринов псораленового ряда: изопилепинеллина, бергаптена, выделенных из плодов амми большой сем. зонтичных. Применяется для лечения витилиго и гнездовой плешивости. Выпускают в таблетках по 0,02 г и во флаконах оранжевого стекла по 50 мл. Хранят в защищенном от света месте. Список Б.
- *Бероксан (Berohanum)*. Содержит смесь двух фурукумаринов: ксантоксина, бергаптена, выделенных из плодов пастернака посевного сем. Апиасеae. Оказывает стимулирующее действие на образование пигмента кожных покровов и стимулирует рост волос. Выпускают в таблетках по 0,02 г и 0,25%, 0,5% растворы во флаконах оранжевого стекла по 50 мл. Хранят в сухом, прохладном, защищенном от света месте. Список Б.

ТЕХНОЛОГИЯ ПОЛУЧЕНИЯ НОВОГАЛЕНОВЫХ ПРЕПАРАТОВ

- ВР – 1. Санитарная подготовка производства
 - ВР – 1.1. Подготовка производственных помещений
 - ВР – 1.2. Обработка оборудования
 - ВР – 1.3. Санитарная подготовка технологической одежды
 - ВР – 1.4. Санитарная подготовка персонала
- ВР – 2. Подготовка сырья и экстрагентов
 - ВР – 2.1. Измельчение сырья
 - ВР – 2.2. Подготовка экстрагентов
- ТП – 3. Экстракция
- ТП – 4. Концентрирование
- ТП – 5. Очистка концентрированного извлечения (получение технического продукта)
- ТП – 6. Концентрирование и (или) сушка
- ТП – 7. Стандартизация
- УМО – 8. Фасовка, упаковка, маркировка

ВР – 1. Санитарная подготовка производства.

ВР – 2. Подготовка сырья и экстрагентов.

- Санитарная подготовка производства проводится аналогично предыдущим группам экстракционных препаратов.
- В производстве новогаленовых препаратов к выбору экстрагента в каждом отдельном случае подходят индивидуально, с учетом:
 - ✓ избирательности (селективности) извлечения определенной группы БАВ;
 - ✓ десорбирующей способности экстрагента;
 - ✓ незначительного извлечения сопутствующих веществ.

ВР – 2. Подготовка сырья и экстрагентов.

Наибольшее применение в производстве новогаленовых препаратов нашли следующие экстрагенты:

- ⊙ Вода.
- ⊙ Водные растворы кислот, солей, щелочей.
- ⊙ Этанол различной концентрации.
- ⊙ Органические растворители (дихлорэтан, ацетон, хлороформ, этиловый эфир, хлористый метил).
- ⊙ Смеси растворителей.
- ⊙ Состав этих смесей подбирается индивидуально по критерию максимальной растворимости в смеси БАВ.
- ⊙ Универсальный растворитель: 95 ч. хлороформа и 5 ч. этанола.

ТП – 3. Экстракция.

Из способов экстрагирования наибольшее применение получили способы, позволяющие в короткий срок получить концентрированные извлечения, такие как:

- Противоточная экстракция
 - противоточное многоступенчатое экстрагирование (реперколяция);
 - непрерывное противоточное экстрагирование.
- Циркуляционная экстракция (с применением летучих экстрагентов).
- Мацерация с циркуляцией или непрерывным перемешиванием (при данном способе извлечение получается концентрированным, но истощенность сырья невелика).

ТП – 4. Концентрирование.

- Полученные извлечения могут быть слишком разбавленные или содержать неиндифферентные для организма человека органические растворители, которые должны быть удалены. Поэтому достаточно часто полученные извлечения подвергаются концентрированию путем выпаривания в вакуум-выпарных аппаратах при температуре 40-50 °С (иногда до 70 °С).
- В процессе концентрирования происходит дополнительная очистка, т.к. примеси, оставшиеся в растворе выпадают в осадок.
- Концентрированные извлечения фильтруют и подвергают очистке.

ТП – 5. Очистка концентрированного извлечения и получение технического продукта.

Является отличительной стадией в производстве галеновых и новогаленовых препаратов.

Для очистки полученных извлечений от сопутствующих веществ и выделения необходимой суммы веществ нашли применение большое разнообразие приемов и способов. Наибольшее применение получили следующие способы:

- ◎ Фракционное осаждение БАВ или сопутствующих веществ:
 - смена растворителя,
 - денатурация,
 - высаливание,
 - спиртоочистка.
- ◎ Диализ и электродиализ.
- ◎ Жидкостная экстракция.
- ◎ Хроматография.

Фракционное осаждение БАВ

ТП – 5. Очистка концентрированного извлечения и получение технического продукта.

Смена растворителя.

- Сущность данного метода заключается в том, что растворитель, применяемый для извлечения, меняют на прямо противоположный (т. е. органический липофильный растворитель на неорганический гидрофильный и наоборот). При этом, как правило, примеси выпадают в осадок, а биологически активные вещества остаются в растворе.

Например:

- При извлечении БАВ неполярным или малополярным растворителем (хлороформ) очистка извлечения от липофильных веществ достигается удалением экстрагента и добавлением к остатку воды. При этом растворимость липофильных веществ понижается, и они выпадают в осадок, а БАВ остаются в растворе.
- При добавлении к этанольным извлечениям из листьев наперстянки этилового эфира, сапонины выпадают в осадок, а кардинолиды остаются в растворе.
- При добавлении к упаренному хлороформ-этанольному (95:5) извлечению из травы горичвета воды в осадок выпадают сопутствующие липофильные вещества, а сердечные гликозиды остаются в растворенном состоянии (Адонизид).

ТП – 5. Очистка концентрированного извлечения и получение технического продукта.

Денатурация.

Практически в любом извлечении из лекарственно-растительного сырья имеются белки. Это сложные органические соединения, которые очень чувствительны к воздействию разнообразных внешних факторов (нагревание, УФ-радиация, ультразвук и др.). Под воздействием указанных факторов белки видоизменяются, образуют осадки. Данный процесс необратим и называется денатурацией белков. Указанное явление используется для очистки извлечений от белков, при этом извлечение кипятят (БАВ должны быть термостабильны) и денатурированные белки выпадают в осадок.

ТП – 5. Очистка концентрированного извлечения и получение технического продукта.

Высаливание.

- Высаливание может проводиться с помощью значительных количеств насыщенного раствора сильного электролита. При этом такие высокомолекулярные соединения как белки, камеди, слизи, пектины выпадают в осадок. Механизм данного явления заключается в том, что при добавлении в извлечение раствора электролита образующиеся ионы гидратируются, отнимая воду от молекул биополимера. За этим следует слипание частиц и осаждение биополимера. Высаливание часто используется при очистке органопрепаратов белков (пепсина, инсулина).
- Различные соли обладают различным высаливающим действием, что объясняется способностью анионов и катионов к гидратации. Высаливающая способность электролитов зависит в основном от анионов. Анионы по своей высаливающей силе располагаются в следующий лиотропный ряд:
 $SO_4^{4-} > \text{цитрат}^- > \text{ацетат}^- > Cl^- > NO_3^- > CNS^-$
Для катионов имеется такой же лиотропный ряд:
 $Li^+ > Na^+ > K^+ > Pb^{++} > Cs^+$
- Наибольшей высаливающей способностью обладает лития сульфат, но большее распространение получил более дешевый натрия хлорид.

ТП – 5. Очистка концентрированного извлечения и получение технического продукта.

Спиртоочистка.

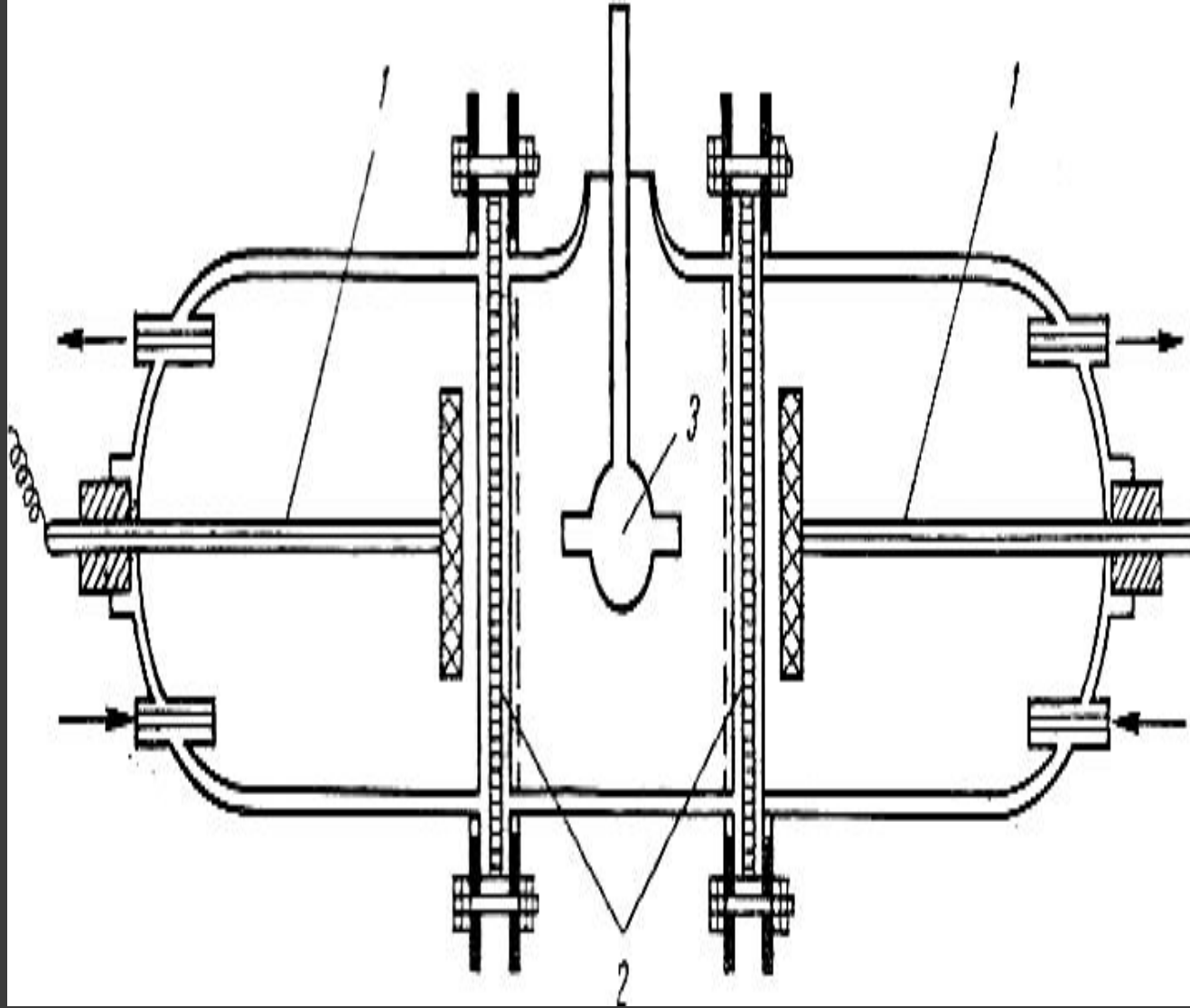
Спирт этиловый является сильно гидрофильным веществом, в связи с чем, при добавлении к раствору биополимеров он отнимает у них защитную гидратную оболочку, в результате чего ВМС выпадают в осадок. Частичная очистка от ВМС достигается уже в процессе экстрагирования сырья, если в качестве экстрагента используется спирт этиловый в концентрации не менее 70 %.

Диализ

ТП – 5. Очистка концентрированного извлечения и получение технического продукта.

- Диализ основан на свойстве молекул низкомолекулярных веществ проходить через полупроницаемые мембраны, при этом молекулы биополимеров не могут проходить через данные мембраны. Указанное явление используется для очистки извлечений из лекарственного растительного сырья от молекул ВМС. Для проведения процесса диализа используются полупроницаемые мембраны из желатина, целлофана, коллодия, производных целлюлозы и т. д.
- Процесс диализа, как правило, протекает очень медленно. Увеличить скорость электродиализа можно повышением температуры, увеличением площади диализа, приложением электрического тока. В последнем случае наблюдается явление электродиализа, которому подвержены в основном вещества, распадающиеся на ионы.

Установка для электродиализа



1 – электроды; 2 – мембраны; 3 – мешалка.

Установка для электродиализа

- Установка для электродиализа состоит из ванны с мешалкой (3), разделенной двумя полупроницаемыми перегородками на три отсека. В крайние отсеки опущены катод и анод (1), в средний отсек заливается диализируемое извлечение. Катионы под действием электрического тока движутся через полупроницаемые мембраны (2) к аноду, анионы – к катоду.
- В среднем отсеке остаются вещества, которые не проходят через полупроницаемые перегородки.
- В процессе работы или непрерывно производится отвод извлечения и растворов продиализированных веществ.

Жидкостная экстракция

ТП – 5. Очистка концентрированного извлечения и получение технического продукта.

Жидкостная экстракция

- В основе очистки извлечений способом жидкостной экстракции лежит диффузионный процесс, при котором одно или несколько БАВ извлекаются из одной жидкости другой, нерастворимой или ограниченно растворимой в первой.
- При жидкостной экстракции всегда имеются две фазы. Переход веществ из одной фазы в другую подчиняется законам массопередачи, растворимости и межфазного равновесия. Эффективность перехода веществ определяется законом Нернста, по которому при распределении вещества между двумя несмешивающимися фазами, образуется равновесие между концентрациями вещества в обеих фазах.

ТП – 5. Очистка концентрированного извлечения и получение технического продукта.

Жидкостная экстракция может быть:

- Ступенчатой, которая может быть одноступенчатой (один аппарат) и многоступенчатой (несколько аппаратов); кроме того, она может быть прямоточной и противоточной.
- Непрерывной.

Аппаратура для жидкостной экстракции может работать с использованием:

- сил гравитации. В гравитационных аппаратах (экстракторах) используется разность плотностей растворителей различных фаз;
- механического перемешивания или подводом какой-либо другой энергии для перемешивания жидкостей.

На принципе гравитации работают:

- Полые распылительные экстракторы.
- Насадочные экстракторы.
- Экстракторы с ситчатыми тарелками.

К экстракторам механического перемешивания относятся:

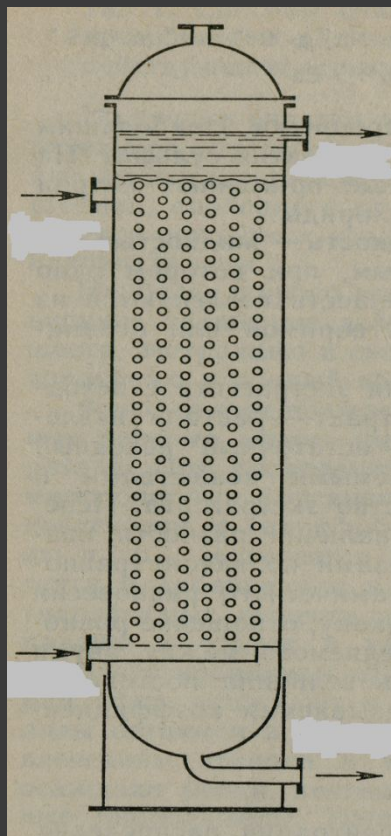
- Смесительно-отстойные экстракторы
- Роторно-дисковые экстракторы.
- Колонные экстракторы с мешалками.

***Экстракторы,
работающие на
принципе гравитации***

ТП – 5. Очистка концентрированного извлечения и получение технического продукта.

- *Гравитационные экстракторы* подразделяют на полые распылительные экстракторы, насадочные экстракторы и экстракторы с ситчатыми тарелками. Основными преимуществами данных экстракторов является простота конструкции, обусловленная отсутствием движущихся частей. Высокая интенсивность массопередачи в данных экстракторах достигается только в том случае, если жидкости обладают достаточной разностью плотностей (более 100 кг/м^3) и низким межфазным натяжением.
- Полые распылительные экстракторы представляют собой полую колонну, внутри которой имеются устройства для ввода тяжелой и легкой фаз. Колонна полностью заполняется тяжелой жидкостью, которая движется сплошным потоком сверху вниз и удаляется из корпуса колонны через гидравлический затвор. С целью создания возможно большей поверхности контакта фаз и, следовательно, для увеличения скорости массопередачи легкая жидкость вводится в аппарат через распылитель и в виде капель поднимается вверх. В верхней части экстрактора капли сливаются и образуют слой легкой фазы, которая отводится сверху колонны.
- Основным недостатком распылительных колонн является низкая интенсивностью массопередачи, что объясняется укрупнением капель дисперсной фазы и обратным перемешиванием, при возникновении которого капли дисперсной фазы увлекаются частицами сплошной фазы (или наоборот). В результате в колонне создаются местные циркуляционные токи, нарушающие их противоток.

Тяжелая жидкость



Легкая жидкость

Легкая жидкость

Тяжелая жидкость

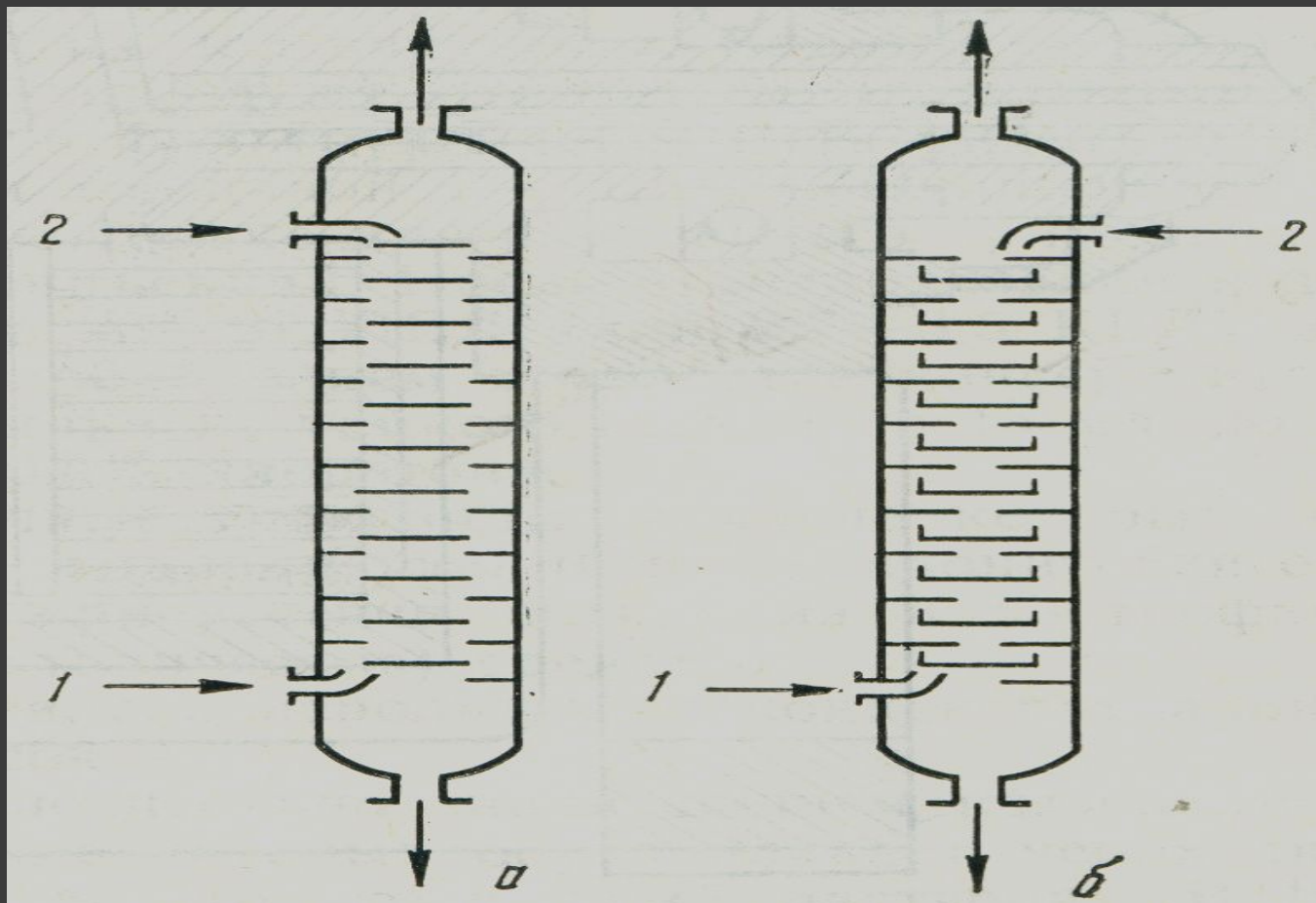
**Устройство колонного
полого
(распылительного)
экстрактора**

ТП – 5. Очистка концентрированного извлечения и получение технического продукта.

- *Насадочные экстракторы.* Для уменьшения обратного перемешивания в таких колоннах устанавливают перегородки различных конструкций (чередующиеся диски, кольца, тарелки с сегментными вырезами и др.). В экстракторах данной конструкции капли дисперсной фазы обтекают перегородки в виде тонкой пленки, омываемой сплошной фазой. Насадочные экстракторы представляют собой колонны, заполненные насадочными телами, в качестве которых используют керамические и стальные кольца или цилиндры. Насадка в экстракторах обычно располагается на опорных колосниковых решетках слоями высотой от 2 до 10 диаметров колонны. Насадка способствует более эффективному взаимодействию фаз в аппарате, так как, проходя через нее, капли многократно коалесцируют и вновь дробятся. Окончательная коалесценция капель и образование слоя диспергируемой фазы происходит в отстойной зоне колонны по выходе из слоя насадки.
- В насадочных и распылительных экстракторах осуществляется постоянная противоточная экстракция – исходный раствор непрерывно отдает распределяемое вещество движущемуся противотоком экстрагенту.

ТП – 5. Очистка концентрированного извлечения и получение технического продукта.

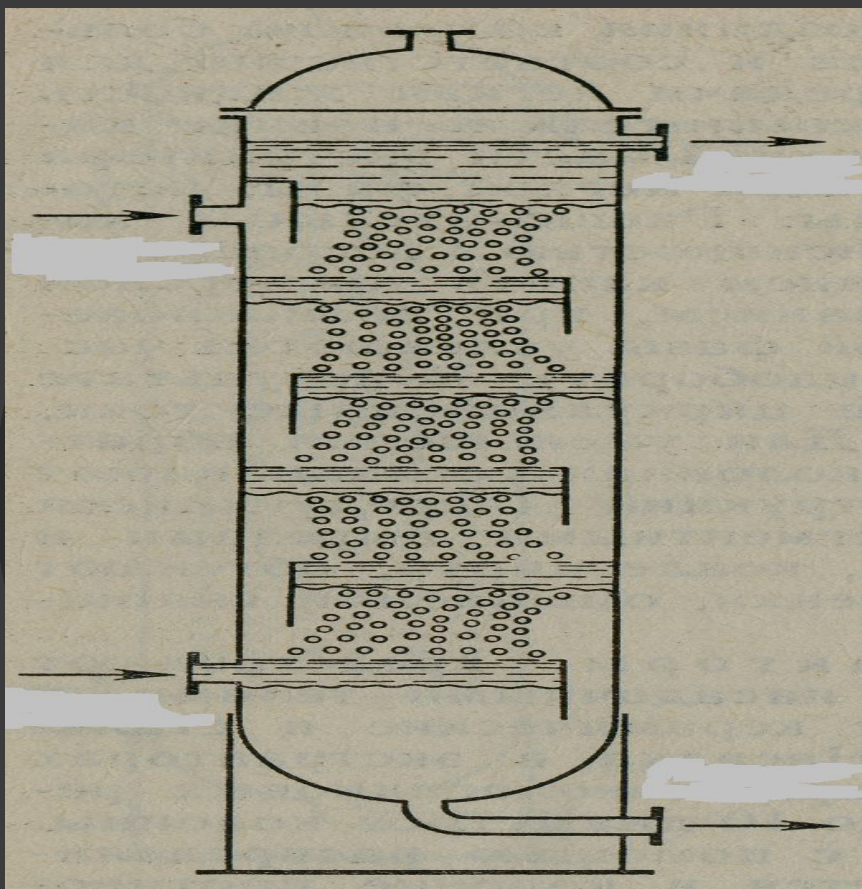
- ⦿ *Экстракторы с тарелками-перегородками.* Основной частью данного экстрактора также является колонка, в которой для уменьшения обратного перемешивания и с целью создания турбулентных потоков установлены перегородки, которые выполнены в виде дисков или колец. Массопередача веществ из одной фазы в другую осуществляется при обтекании перегородок дисперсной фазой в виде тонкой пленки (при коалесценции капель) и при движении капель дисперсной фазы в пространстве между перегородками.



1 – лёгкая жидкость, 2 – тяжелая жидкость,
а – колонка с дисковидными перегородками, б – колонка с тарелковидными перегородками

ТП – 5. Очистка концентрированного извлечения и получение технического продукта.

- *Экстракторы с ситчатыми тарелками* представляют собой колонны, разделенные тарелками на секции. Аппарат заполняется сплошной фазой (например, тяжелой жидкостью), которая протекает с тарелки на тарелку через переливные трубки. Диспергируемая фаза (в данном случае легкая жидкость), вводится противотоком к сплошной фазе и проходит через отверстия ситчатых тарелок, при этом многократно дробится на капли и струйки, после чего они в свою очередь распадаются на капли в межтарелочном пространстве. Капли под действием подъемной силы движутся в сплошной фазе и сливаются вновь, при этом образуется слой легкой фазы под каждой расположенной выше тарелкой (если диспергируется тяжелая фаза, слой этой жидкости образуется над тарелками). Когда гидростатическое давление слоя жидкости становится достаточным для преодоления сопротивления отверстий тарелки, жидкость, проходит через них и вновь диспергируется.



*Устройство
колонного
экстрактора с
ситчатыми
тарелками*

ТП – 5. Очистка концентрированного извлечения и получение технического продукта.

- *Перфоратор* представляет собой одну из конструкций аппарата для жидкой экстракции, работающего на гравитационном принципе с патрубками для вывода жидкости из нижней и верхней частей сосуда.
- Внутри сосуда находится труба, которая внизу заканчивается ситчатым воронкообразным расширением. Имеются и другие конструкции перфораторов (например, с ситчатыми дисками и др.). В перфоратор наливают хлороформ, после чего в трубу подают сгущенное извлечение из лекарственного растительного сырья, например, содержащего сердечные гликозиды. Извлечение стекает вниз в воронку и вследствие того, что оно легче хлороформа, и мелкими струйками поднимается вверх через весь слой хлороформа.
- В связи с тем, что хлороформа значительно больше, чем водного извлечения, а гликозиды легче растворимы в хлороформе, то происходит их перераспределение между водой и хлороформом. После того как водная фаза, скопившаяся над хлороформом, достигнет верхнего патрубка, она переливается во второй перфоратор для повторного извлечения.
- Жидкостная экстракция обычно производится в батарее из 4-5 перфораторов до полного извлечения гликозидов из водной жидкости. Перфорацией удастся освободиться от балластных веществ (белки, слизи и др.), поскольку они в хлороформе нерастворимы.
- Объединенное хлороформное извлечение содержит сумму выделяемых гликозидов.

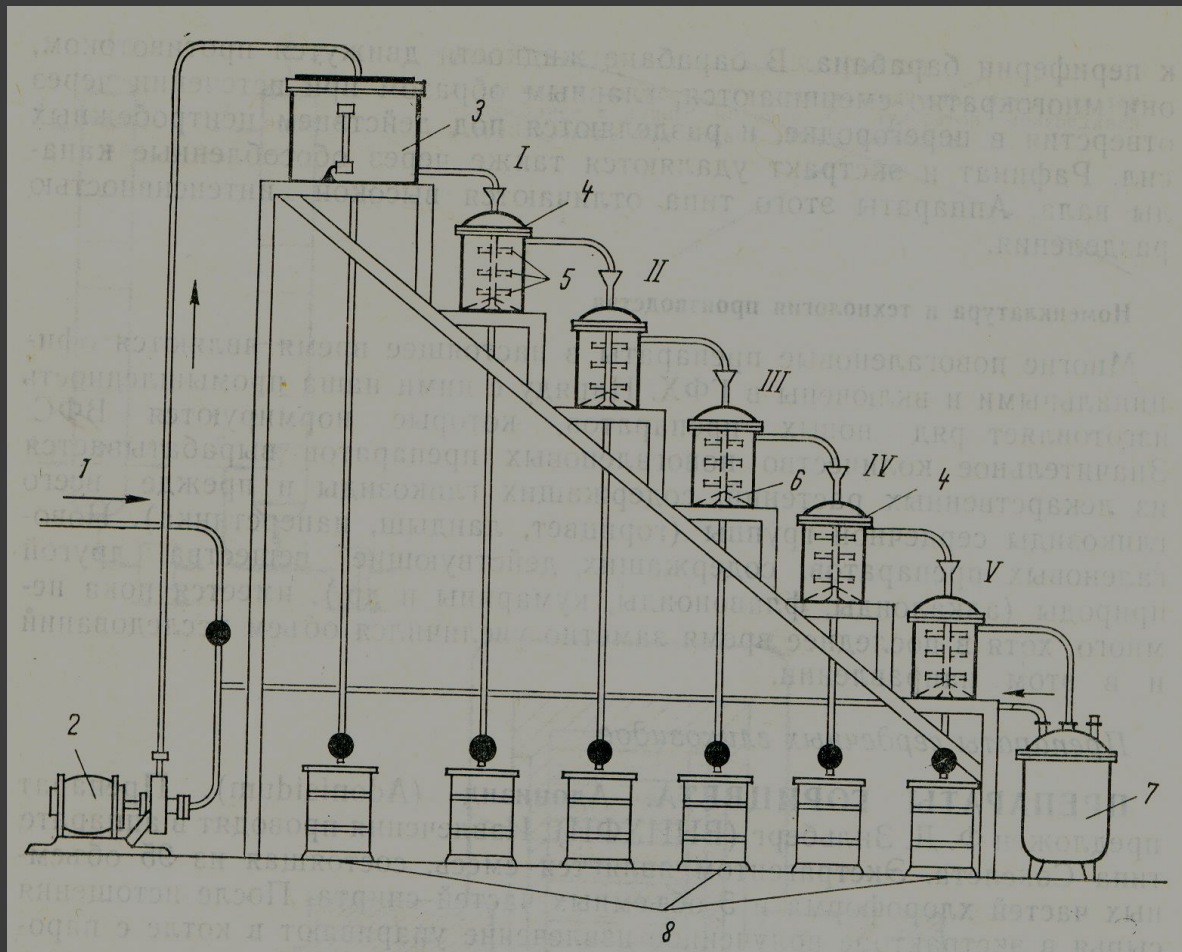


Схема перфорационной установки

1 – трубопровод, 2 – насос, 3 – бак, 4 –
крышка, 5 – решётка-аппарат, 6 –
перфорационная воронка, 7 – вакуум-
аппарат, 8 – сборник

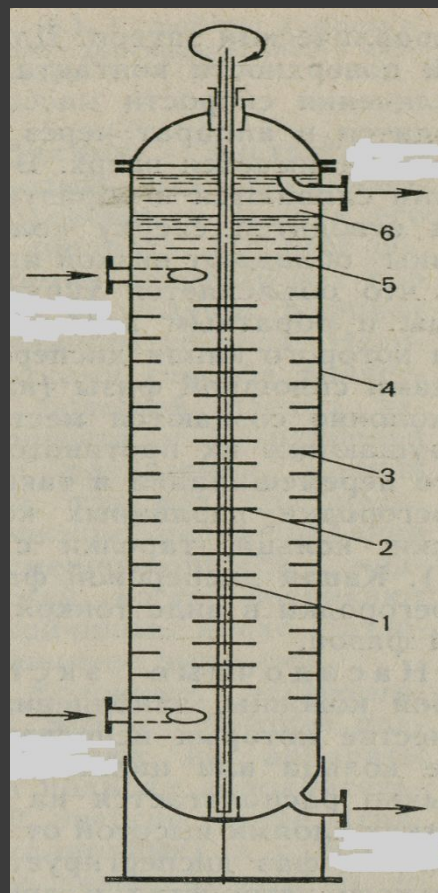
***Экстракторы, работающие на
принципе механического
перемешивания или с подводом
другой энергии***

ТП – 5. Очистка концентрированного извлечения и получение технического продукта.

- *Роторно-дисковые экстракторы* также выполнены в виде колонны, которая кольцевыми перегородками, укрепленными на ее стенках, разделена на секции. По оси колонны вращается ротор-вал (1), на который насажены плоские диски (2), размещенные симметрично относительно перегородок (3). Две соседние кольцевые перегородки и диск между ними образуют секцию колонны (4).
- Одна из фаз (например, легкая) диспергируется с помощью распределителя и, двигаясь противотоком с тяжелой фазой, многократно смешивается с ней (редиспергируется) в секциях колонны вращающимися дисками. Расслоение фаз происходит в верхней и нижней отстойных участках колонны (6), отделенных от смесительной перфорированными перегородками.

Тяжелая жидкость

Легкая жидкость



Легкая жидкость

Тяжелая жидкость

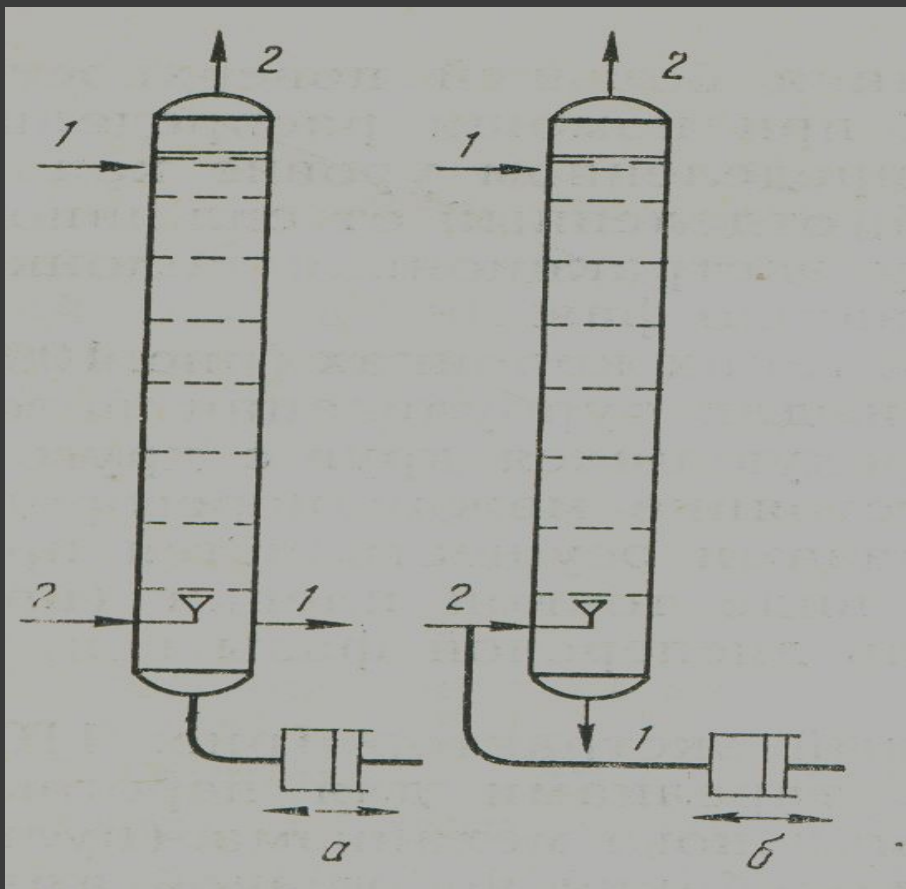
**Устройство
роторно-дискового
колонного
экстрактора**

ТП – 5. Очистка концентрированного извлечения и получение технического продукта.

- ◎ *Смесительно-отстойные экстракторы.* В аппарат загружают исходный раствор и экстрагент, их перемешивают до состояния, возможно более близкого к равновесному. Затем разделяют на два слоя: экстракт и рафинад (остаточный раствор).
- ◎ Экстракцию обычно проводят многократно: один и тот же раствор обрабатывают несколькими порциями экстрагента, каждый раз смешивая, расслаивая и выводя его из аппарата. Процесс обработки ведут до тех пор, пока не получат рафинад (или экстракт) заданного состава.
- ◎ Недостатками способа является большой расход экстрагента и затруднения при разделении жидких фаз, так как при механическом перемешивании несмешивающихся жидкостей часто возникают устойчивые, плохо разделяющиеся эмульсии.

ТП – 5. Очистка концентрированного извлечения и получение технического продукта.

- *Пульсационные экстрактор.* Введение дополнительной энергии в жидкости в пульсационных экстракторах осуществляется приданием им возвратно-поступательного движения — пульсации, которая увеличивает турбулентное движение потоков и степень дисперсности фаз, повышая тем самым эффективность массопередачи. Наиболее часто пульсация жидкостей как средство интенсификации массообмена используется в ситчатых и насадочных экстракторах. В качестве пульсатора применяют бесклапанный поршневой, плунжерный и мембранный насосы или же специальное пневматическое устройство.

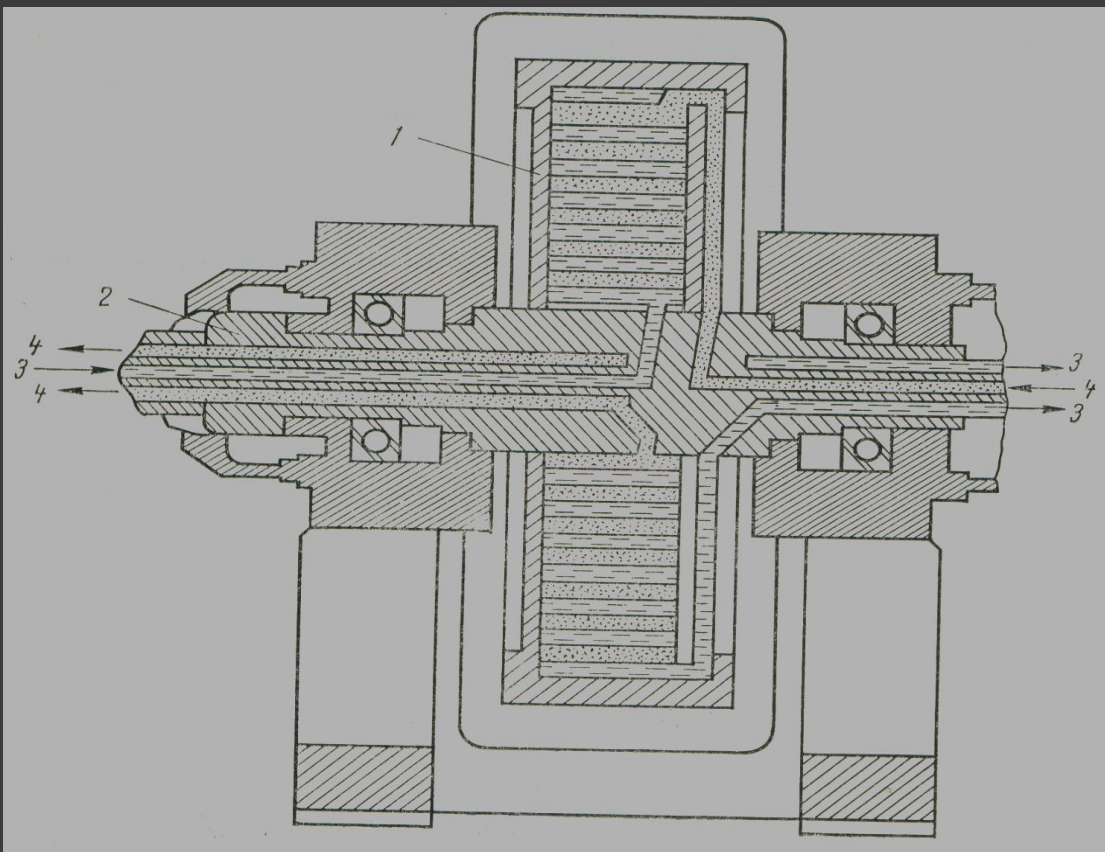


Пульсационный экстрактор

1 – тяжелая жидкость, 2 – легкая жидкость,
 а – пульсатор присоединен к днищу колонки, б – пульсатор присоединен к трубопроводу для подачи легкой жидкости

ТП – 5. Очистка концентрированного извлечения и получение технического продукта.

- *Центробежный экстрактор с горизонтальным валом.* Основной частью центробежного экстрактора с горизонтальным валом является цилиндрический барабан (1), вращающийся на горизонтальном валу (2) со скоростью 1500-500 об./мин). Внутренняя поверхность барабана разделена спиралевидной перфорированной перегородкой (3) на каналы (4) прямоугольного сечения. Жидкие фазы подаются с помощью насосов через вал по обособленным каналам, тяжелая жидкость подводится к периферии барабана. В барабане жидкости движутся противотоком, они многократно смешиваются, главным образом при истечении через отверстия в перегородке, и в конечном итоге разделяются под воздействием центробежных сил. Экстракт и рафинад удаляются через обособленные каналы.



1 – барабан, 2 – вал, 3 – тяжелая жидкость, 4 – легкая жидкость

**Центробежный
экстрактор с
горизонтальным
валом**

Хроматография

ТП – 5. Очистка концентрированного извлечения и получение технического продукта.

Хроматография – это процесс разделения смесей между двумя фазами, одной из которых является неподвижный слой, а другая имеет постоянное направление движения.

В основе хроматографического разделения лежит различное поведение разделяемых компонентов при их непрерывном перераспределении между двумя контактирующими фазами.

Хроматографические способы очистки позволяют:

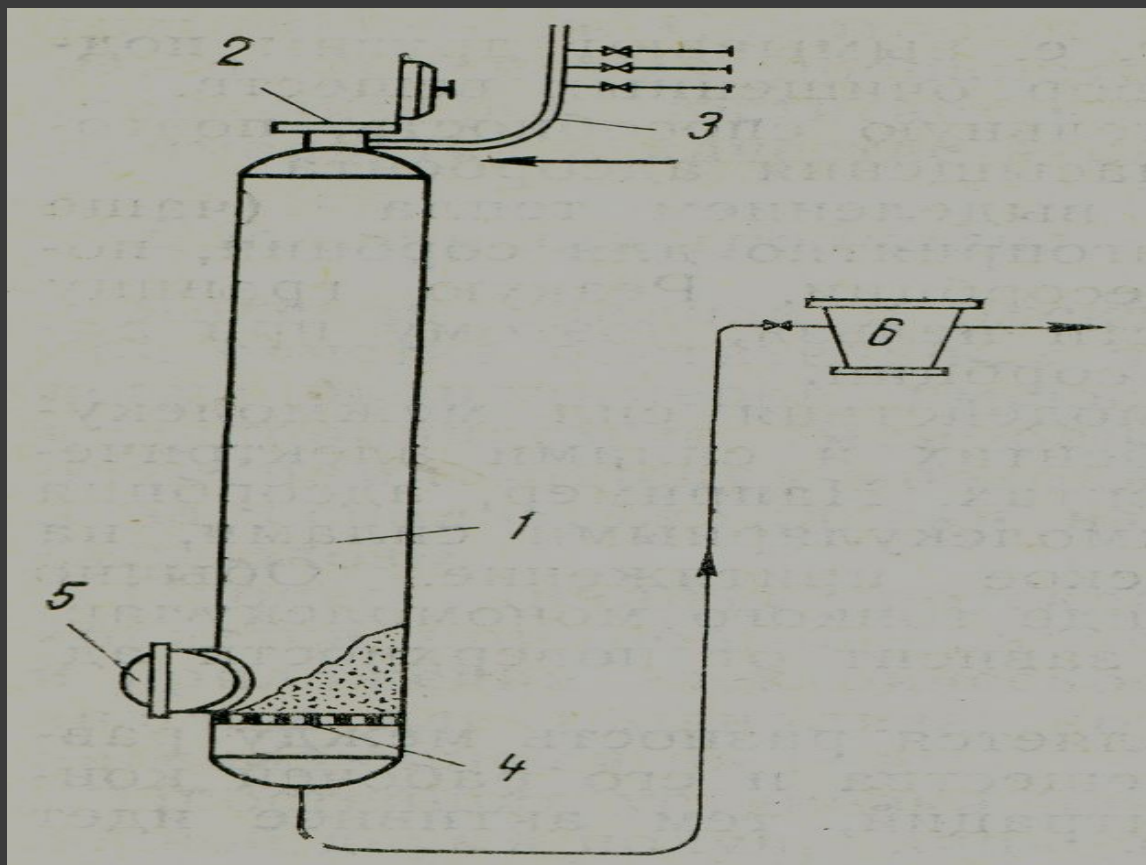
- Очистить извлечения от сопутствующих веществ.
- Разделить смесь веществ на отдельные фракции.
- Выделить вещества в чистом виде (индивидуальные препараты).

В производстве новогаленовых препаратов на стадии очистки наибольшее применение нашли следующие виды хроматографического разделения смесей:

- Адсорбционная хроматография (на колонках);
- Ионообменная хроматография.

ТП – 5. Очистка концентрированного извлечения и получение технического продукта.

- Адсорбционная хроматография. При адсорбционной хроматографии поглощение веществ из газов или растворов идет на поверхности сорбентов. Поверхность сорбента обычно очень велика, так как на ней имеется огромное количество пор. Так, поверхность 1 г активированного угля имеет площадь, равную 600-1000 м². Процесс адсорбции имеет селективность и позволяет адсорбировать определенные вещества из раствора.
- *Абсорбция* – поглощение вещества всем объемом твердой или жидкой фазы. Абсорбцию используют, например, при получении эфирных масел. При получении эфирных масел анфлеражем цветы помещают в закрытый сосуд над жиром, который всей своей массой абсорбирует эфирное масло.
- *Хемосорбция* – поглощение веществ с образованием химических соединений. К хемосорбции относится ионный обмен. *Гидрофобные* адсорбенты применяются для очистки гидрофильных извлечений от мало гидрофильных веществ (пигментов), т.к. они не адсорбируют гидрофильные компоненты. *Гидрофильные* адсорбенты используются для адсорбции гидрофильных веществ из гидрофобных растворителей – хлороформа, эфира, которые они не адсорбируют.



Адсорбер периодического действия

1 – вертикальный цилиндрический сосуд, 2 – горловина с крышкой, 3 – труба, через которую подается раствор на фильтрацию, 4 – решетка с углем, 5 – люк для выгрузки, 6 – контрольный тканевой фильтр для задержки кусочков угля.

ТП – 5. Очистка концентрированного извлечения и получение технического продукта.

- Процесс адсорбции протекает следующим образом: предварительно очищенное от ВМС извлечение (3) пропускают через колонку с адсорбентом (1). При этом на сорбенте адсорбируются или БАВ или примеси. Процесс адсорбции проводят до полного насыщения адсорбента. Если на колонке адсорбировались БАВ, то после ее полного насыщения вещества элюируют (смывают) другим подходящим растворителем и получают насыщенный раствор веществ (6). Если сорбировались примеси, то собирают очищенное извлечение, а адсорбент направляется на регенерацию (5).

ТП – 5. Очистка концентрированного извлечения и получение технического продукта

Ионообменная хроматография основана на реакции обмена ионами между неподвижным твердым ионообменным сорбентом и растворенным в растворителе веществом.

В зависимости от характера ионообменных групп иониты подразделяются на:

- Катиониты (К) (содержат кислотные группы различной силы – сульфогруппы, карбоксильные и оксифенильные).
- Аниониты (А) (содержат основные группы – аминогруппы различной замещенности).

Обычно при пропускании через ионообменную колонку извлечений на ней адсорбируются или осаждаются БАВ, которые за тем смывают с колонки путем пропускания растворов кислот или щелочей. С помощью ионообменных колонок можно очищать и выделять БАВ, имеющие основной или кислотный характер (например: серотонина гидрохлорид из коры облепихи выделяют путем ионообменной хроматографии на катионите КБ – 4П – 2).

- $[AlkH]Cl + NaKat \rightarrow [AlkH]Kat + NaCl$
- $[AlkH]Kat + NH_4OH \rightarrow Alk + [NH_4]Kat + H_2O$

где: NaKat – катионит в Na форме (солевой), NH_4Kat – катионит в NH_4 форме, Alk – алкалоид в виде свободного основания.

ТП – 6. Концентрирование и (или) сушка.

- Полученные очищенные извлечения могут быть слишком разбавленные или содержать неиндифферентные для организма человека органические растворители, которые должны быть удалены. Поэтому достаточно часто полученные извлечения подвергаются концентрированию путем выпаривания в вакуум-выпарных аппаратах при температуре 40-50 °С (иногда до 70 °С). Если необходимо получить сухой экстракционный препарат, то сгущенное извлечение или выделенную сумму веществ подвергают дальнейшей вакуумной сушке. При получении сухих суммарных очищенных препаратов также часто используется распылительная сушка.

ТП – 7. Стандартизация.

Все новогаленовые препараты стандартизуют по таким показателям, как и субстанции, полученные химическим синтезом. Некоторые показатели качества в свою очередь зависят от консистенции препарата (жидкий или твердый). Основными показателями являются:

- ⦿ содержание действующего вещества;
- ⦿ растворимость (если сухой порошок);
- ⦿ подлинность;
- ⦿ посторонние примеси;
- ⦿ остаточное количество органического растворителя;
- ⦿ пирогенность (если препарат предназначен для инъекционного пути введения);
- ⦿ микробиологическая чистота или стерильность (зависит от назначения препарата).

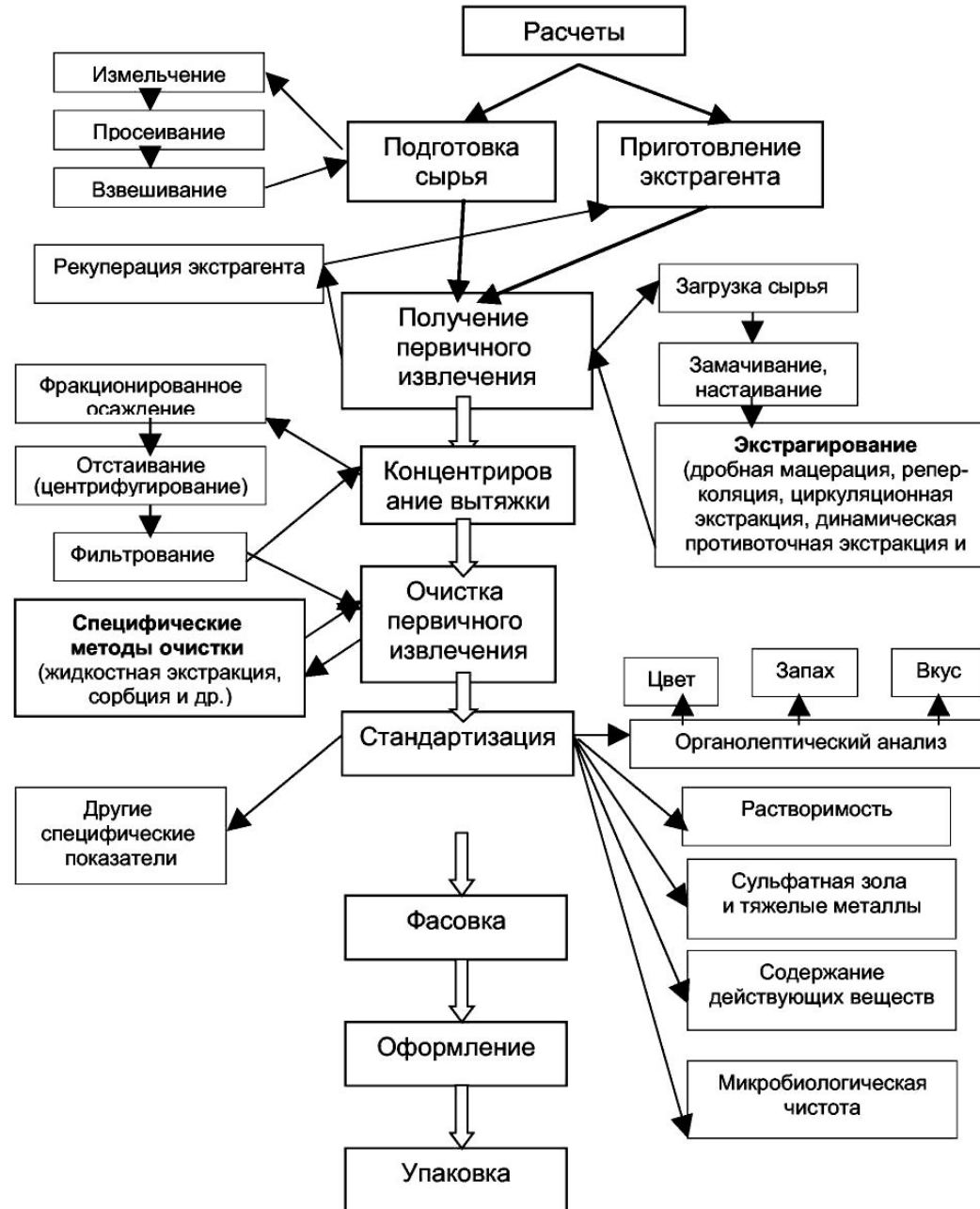
УМО – 8. Фасовка, упаковка, маркировка.

- ◎ Зависит от вида препарата (жидкий или сухой) и медицинского назначения выпускается в ампулах , флаконах (нейтрального или оранжевого стекла), блистерах и т.д.

ПО – 9. Переработка отходов.

- ◎ Как правило, заключается в рекуперации спирта этилового и других органических растворителей.

Общая технологическая схема получения
максимально очищенных фитопрепаратов



Коргликон(Corglyconum)

- Получают экстрагированием травы ландыша (*Convallaria majalis* L.) 80% этанолом. Полученную вытяжку подают в вакуум-выпарной аппарат и этанол полностью отгоняют при температуре 50-60°C. К горячему кубовому остатку при перемешивании прибавляют немного раствора алюмокалиевых квасцов. Хорошо отстоявшийся раствор фильтруют от смолы и передают на адсорбционную колонку, заполненную оксидом алюминия. К частично очищенному водному извлечению приливают хлороформ и перемешивают. Операцию очистки хлороформом повторяют до его обесцвечивания. Далее к водному извлечению приливают смесь хлороформа и этанола в соотношении 3:1. К отделенному хлороформно-спиртовому извлечению добавляют безводный натрия сульфат, перемешивают и дают отстояться. Осушенное извлечение упаривают при температуре 70-80°C. К кубовому остатку прибавляют безводный натрия сульфат и активированный уголь, оставляют на 2 ч, а затем фильтруют. Очищенный и осушенный кубовой остаток упаривают в вакууме до сухого остатка, который растворяют в воде и подают на адсорбционную колонку с оксидом алюминия.

Коргликон

- Очищенный водный раствор гликозидов извлекают хлороформно-спиртовой смесью (4:1), сушат безводным натрием сульфатом, отгоняют под вакуумом растворители. К кубовому остатку приливают этиловый эфир, быстро перемешивают, и эфир сливают. Остаток растворяют в ацетоне, добавляют активированный уголь и фильтруют. Фильтрат упаривают до консистенции густого экстракта и полученный экстракт растирают с безводным эфиром, фильтруют; на фильтре остается порошок коргликона, который сушат на воздухе.
- Применяют в виде 0,06% водного раствора, консервированного хлорбутанолгидратом.
- Выпускается в ампулах по 1 мл (11 — 16 ЛЕД). По быстроте действия близок к строфантину и применяется в тех случаях, когда показан строфантин. Список Б.
- Коргликон может служить типичным примером новогаленового препарата, прошедшего весьма глубокую очистку и разрешенного поэтому для внутривенного введения. Глубокую очистку проходят также инъекционные формы дигален-нео и раунатина.

Лантозид (Lantosidum)

- Получается из листьев наперстянки шерстистой (*Digitalis lanata* Erhr.). Лантозид оказывается эффективным в тех случаях, когда длительное назначение препаратов наперстянки пурпурной не дает результата. Кумулятивные свойства лантозида выражены меньше, чем у наперстянки пурпурной. Измельченное сырье экстрагируют 24% этанолом. В полученной вытяжке осаждают сопутствующие вещества добавлением 40% водного раствора ацетата свинца. Избыток из вытяжки удаляют с помощью достаточного количества раствора натрия сульфата. Отстоявшуюся и профильтрованную спиртоводную вытяжку переводят в реактор с мешалкой, где смешивают в течение 30 мин со смесью хлороформа и этанола (3+1 по объему).

Лантозид

- После полного разделения слоев нижний хлороформно-спиртовый, содержащий гликозиды, спускают и экстрагирование повторяют до полного извлечения гликозидов, обезвоживают прокаленным натрием сульфатом, фильтруют, после чего сгущают под вакуумом до сиропообразного остатка, который высушивают в вакуум-сушилке при 50-60° С. Полученный аморфный очень горький порошок, от желто-коричневого до зеленого цвета, растворяют в 70% этаноле из расчета, чтобы в 1 мл содержалось 9-12 ЛЕД (или 1,5-1,6 КЕД).
- Лантозид выпускается во флаконах оранжевого стекла по 50 мл. Список Б.
- Для перорального применения выпускаются также во флаконах адонизид, дигален-нео (помимо ампул).

Диоспонин (Diosponinum)

- Препарат из корней и корневищ диоскореи кавказской (*Dioscorea caucasica* Lipsky), содержащий сумму водорастворимых стероидных сапонинов.
- Схема производства: сырье экстрагируют 80% этанолом в батарее по принципу противоточной мацерации. Экстрагент отгоняют под вакуумом до 1/6 объема вытяжки. К кубовому остатку добавляют алюмокалиевые квасцы для осаждения осмолившихся веществ. После фильтрации вытяжку направляют в адсорбционную колонку с оксидом алюминия. Извлечение проводится обессоленной водой. Вытяжку дополнительно очищают жидкостной экстракцией хлороформом. После этого следует экстракция суммы сапонинов хлороформно-спиртовой смесью. После удаления под вакуумом экстрагента получается препарат в виде порошка.
- Выпускается в таблетках по 0,05-0,1 г. Применяется как гипохолестеринемическое средство при атеросклерозе.

**Лекарственные препараты
индивидуальных веществ
растительного
происхождения**

Технология препаратов индивидуальных веществ

Процесс получения препаратов индивидуальных веществ многостадийный и может быть представлен следующей схемой:

- подготовка сырья и экстрагента,
- экстрагирование лекарственного сырья,
- очистка полученного извлечения,
- выделение суммы индивидуальных веществ (или вещества),
- стандартизация.

Подбор экстрагента ЛП ИВ

- При получении извлечения большое внимание уделяется выбору экстрагента, как и в технологии других экстракционных препаратов. Его подбирают в зависимости от физико-химических свойств выделяемых индивидуальных веществ.
- Для экстрагирования лабильных сердечных гликозидов используют 90-95 % этанол, метанол (при получении целанида), которые обладают селективной способностью в отношении этих биологически активных соединений, и в то же время инактивируют ферменты, содержащиеся наряду с сердечными гликозидами в растительном материале и тем самым исключают гидролитическое расщепление гликозидов; ацетон; смесь метилена и этанола (в технологии дигитоксина); другие растворители.
- С целью сохранения нативности биологически активных веществ экстракция комплекса сердечных гликозидов, чувствительных к повышенной температуре, проводится на холоду, при строго регламентированном значении рН среды.

Экстракция

Экстрагирование проводят:

- дробной мацерацией по принципу противотока,
- мацерацией с циркуляцией экстрагента.

Иногда перед экстрагированием сырье специально обрабатывают (ферментация при производстве дигитоксина).

Концентрирование

- Из полученного извлечения экстрагент удаляют упариванием (отгонкой) в роторных испарителях, к которых вытяжка подвергается кратковременному контакту с поверхностью теплоносителя при сравнительно большой площади испарения и глубоком вакууме (остаточное давление $1333,22-1999,83 \text{ Н/м}^2$). Для уменьшения потерь органического растворителя на всех стадиях упаривания охлаждение паров осуществляют рассолом.

Очистка концентрированного извлечения ЛП ИВ.

- Очистка вытяжек проводится такими же щадящими методами, как при получении максимально очищенных препаратов, но все операции повторяются многократно. На первых стадиях очистки извлечения применяют фракционное избирательное осаждение действующих или сопутствующих веществ (часто путем смены растворителей), жидкостную очистку — экстракцию жидкость — жидкостью (в перфораторах), абсорбционную хроматографию (для очистки и разделения сердечных гликозидов), ионообменную хроматографию на смолах КАУ-1, КАУ-2 (для очистки водных вытяжек, содержащих алкалоиды)
- Очищенные вытяжки (элюаты) упаривают под вакуумом при остаточном давлении 6666,1 - 10665,76 Н/м² и получают, как правило, суммарный препарат, представляющий собой смесь нескольких индивидуальных веществ.

Разделение веществ

- Для разделения суммы индивидуальных веществ проводят многократную перекристаллизацию до выделения из суммы одного вещества.

Стандартизация продукта

- Стандартизуют готовый продукт по содержанию действующих веществ или активности в ЕД.

Препараты гликозидов

Дигитоксин (Digitoxinum)

- получают при ферментации листьев, экстрагировании из них действующих веществ, очистке вытяжки, выделении суммы гликозидов, получении дигитоксина, стандартизации.
- Предварительная ферментация листьев увеличивает выход дигитоксина в 4 раза. С этой целью измельченные листья наперстянки замачивают водой (37-40°C) и оставляют при этой температуре на 40-48 ч. Листья после ферментации помещают в реактор с мешалкой и трижды экстрагируют смесью метилена хлористого и этанола.
- Полученную вытяжку упаривают под вакуумом при температуре 50°C. Концентрированный экстракт обрабатывают формамидом и проводят очистку (жидкостную экстракцию), обрабатывая вытяжку бензолом 5 раз, смесью бензола и хлороформа (3:2) до 10 раз. Вытяжку упаривают под вакуумом, остаток растворяют в хлороформе. Хлороформный раствор сердечных гликозидов переносят на колонку с алюминия оксидом для их распределения: в верхнем участке — гитоксин, в нижнем — дигитоксин.

Дигитоксин (Digitoxinum)

- Дигитоксин элюируют с алюминия оксида метанолом под контролем УФ-лампы. Дигитоксин имеет голубое свечение, гитоксин — коричневое. Элюат, содержащий дигитоксин, упаривают под вакуумом досуха. Остаток растворяют в ацетоне, упаривают иод вакуумом, добавляют бензол и оставляют для кристаллизации дигитоксина. Перекристаллизацию повторяют несколько раз при комнатной температуре. Кристаллы промывают этанолом и высушивают на воздухе.
- Дигитоксин — белый кристаллический порошок, практически нерастворимый в воде, мало растворим в этаноле и хлороформе, очень мало в эфире. 1,0 г должен содержать 8000-10 000 ЛЕД, В.Р.Д. внутрь - 0,0005 г, В.С.Д. - 0,001 г. Формы выпуска, таблетки по 0,0001 г и свечи по 0,00015 г Хранение по списку А, и прохладном, защищенном от света месте.

Дигоксин (Digoxinum)

- получают из листьев наперстянки шерстистой. Дигоксин представляет собой вторичный гликозид. Его получают путем ферментативного и щелочного гидролиза целанида.
- В качестве экстрагента используют 90 % метанол. Вытяжку подвергают многократной очистке путем смены растворителя, экстракции жидкость — жидкостью и хроматографирования на алюминия оксиде.
- Из очищенного раствора на холоду выпадает кристаллический осадок, представляющий собой сумму гликозидов (дигиланиды А, В, С),— технический продукт. Его растворяют в этаноле при нагревании с углем активированным и оставляют на холоду для кристаллизации. Выпавшие кристаллы представляют собой смесь нативных гликозидов дигиланиды А, В, С.
- Стандартизацию проводят биологическим путем. 1,0 г препарата должен содержать 14000 ЛЕД.
- Это белый кристаллический порошок, мало растворим в воде и этаноле, растворим в метаноле. Чувствителен к свету. Хранят по списку А.

Целанид (Celanidum)

- Целанид выделяют из смеси гликозидов методом жидкостной экстракции. Готовят две фазы – тяжелую - с плотностью, равной 1,3150 (дихлорэтан и хлороформ), и легкую - с плотностью 0,9460 (метанол и вода). Смешивают обе фазы в соотношении 1:1 и растворяют кристаллы гликозидов — дигиланидов А, В, С. В тяжелой фазе остаются дигиланиды А и В, в легкую переходит дигиланид С. Эту фазу фильтруют через стеклянный фильтр № 3, промывают холодной водой (5-10°C) и кристаллизуют, затем многократно перекристаллизовывают из этанола и сушат под вакуумом .
- Целанид в 1,0 г должен содержать 14000-16000 ЛЕД.
- Это белый кристаллический порошок, очень мало растворим в воде и этаноле. При приеме внутрь В.Р.Д. — 0,0005 г, В.С.Д. — 0,001 г, внутривенно В.Р.Д. — 0,0004 г, В.С.Д. — 0,0008 г. Формы выпуска: таблетки по 0,00025 г и растворы для инъекций 0,02 % и 0,05 %. Хранение по списку А в герметически закрытых банках оранжевого стекла.

Биогенные стимуляторы

Биогенные стимуляторы

К числу главных факторов, вызывающих образование биостимуляторов, относятся:

- низкая температура (2 – 4 °С выше нуля);
- сохранение в темноте (частей растений);
- интенсивная работа мышц;
- облучение рентгеновскими лучами.

Биогенные стимуляторы будучи введены в больной организм (путем пересадок консервированных тканей или инъекций экстрактов) активизируют в нем жизненные процессы.

Усиливая обмен веществ, они повышают физиологические функции организма; в случае болезни организма – повышают его сопротивляемость и регенеративные свойства, способствуют выздоровлению.

Химическая природа биогенных стимуляторов

При биостимуляции наблюдается:

уменьшение величины рН вследствие увеличения кислых продуктов;

повышение окисляемости и йодопоглотительной способности, что связано с накоплением непредельных соединений;

увеличение аминного азота, особенно глутаминовой и аспарагиновой кислот.

В результате понижения температуры нарушаются окислительные и гидролитические процессы, происходит накопление сложной смеси аминокислот и продуктов их дезаминирования.

Благодаря окислительному дезаминированию, процессе консервирования тканей из аспарагиновой кислоты образуются яблочная, фумаровая и янтарная кислоты; из фенилаланина – коричная; из тирозина – параоксикумаровая и ряд других кислот.

Преимущества ПБС

повышают неспецифическую резистентность организма;
не обладают кумулятивными и анафилактическими свойствами;
не вызывают привыкания;
усиливают антитоксическую функцию печени;
отсутствие тератогенных, эмбриотоксических и канцерогенных проявлений.

Ассортимент препаратов биогенных стимуляторов разнообразен, их получают из тканей растительного, животного и минерального происхождения (биосед, экстракт алоэ жидкий для инъекций и во флаконах, пелоидин, пелоидодистиллят для инъекций, ФиБС для инъекций, гумизоль, экстракт плаценты, стекловидное тело и др.).

Совмещенная технология получения ПБС из свежих растений



Биогенные препараты растительного происхождения

Экстракт алоэ жидкий (*Extractum Aloes fluidum*).

Готовят из биостимулированных (по В.П. Филатову) листьев алоэ древовидного (*Aloe arborescens* Mill.), выращиваемого в теплицах Закавказья или Средней Азии. Исходное растение должно быть старше 2-летнего возраста. Срезают нижние листья, оставляя самые верхние – недоразвитые. Для биостимулирования листья помещают в темноте при температуре 4–8 °С на 10–12 сут. Затем их моют, обсушивают, удаляют зубчики и пожелтевшие концы и измельчают на вальцах. Полученную массу заливают троекратным количеством очищенной воды, настаивают 2 ч при комнатной температуре. Затем содержимое кипятят 2 мин, фильтруют, охлаждают, измеряют количество (объем) и определяют его окисляемость (пробу фильтрата титруют 0,01 н раствором калия перманганата в присутствии кислоты серной).

Биогенные препараты растительного происхождения

В соответствии с данными анализа фильтрат разбавляют водой так, чтобы его окисляемость равнялась 1500 мг кислорода на 1 л фильтрата. Затем добавляют натрия хлорид (7 г на 1 л фильтрата), снова кипятят 2 мин и фильтруют.

Водный экстракт алоэ жидкий – прозрачная жидкость от светло-желтого до красновато-желтого цвета. Применяется внутрь при язвенных болезнях желудка и двенадцатиперстной кишки, бронхитах и других заболеваниях по 1 чайной ложке 3 раза в день. Курс лечения 30–45 дней. В течение года его повторяют 3–4 раза. Выпускают во флаконах по 100 мл. Хранят в обычных условиях.

Биогенные препараты растительного происхождения

Экстракт алоэ жидкий для инъекций (Extractum Aloes fluidum pro injectionibus). Водный экстракт из биостимулированных по В.П. Филатову) свежих или высушенных листьев алоэ. Технология идентична получению экстракта алоэ жидкого.

При приготовлении препарата для инъекций полученный прозрачный экстракт (со значением pH 5,0–6,8) разливают в ампулы по 1 мл, стерилизуют при температуре 120 °С в течение 1 ч. Химический состав: дикарбоновые кислоты жирного ряда, дикарбоновые оксикислоты того же ряда, непредельные ароматические кислоты с большой молекулярной массой.

Применяют препарат при прогрессирующей близорукости, конъюнктивитах, иритах, помутнении стекловидного тела и др. Вводят под кожу по 1 мл ежедневно. Курс лечения 30–50 инъекций.

Выпускают в ампулах по 1 мл. Хранят в защищенном от света месте.

Биогенные препараты растительного происхождения

Таблетки алоэ, покрытые оболочкой (Tabulettae Aloes obductae). Таблетки желтого цвета, содержащие по 0,05 г измельченного консервированного листа алоэ древовидного, Применяют с целью неспецифической терапии в комплексном лечении прогрессирующей близорукости и при мистическом хориоретините. Доза для взрослых по 1 таблетке 3–4 раза в день за 30 мин до еды. Курс лечения 1 мес.

Выпускают в таблетках, в упаковке 20 шт. Хранят в сухом, прохладном месте.

Биогенные препараты растительного происхождения

Линимент алоэ (Linimentum Aloes). Состав: сока алоэ древовидного (консервированного из биостимулированных листьев) – 78 частей; масла касторового – 10,1 части; эмульгатора – 10,1 части; масла эвкалиптового – 0,1 часть; кислоты сорбиновой – 0,2 части; натрий карбоксиметилцеллюлозы – 1,5 части. Однородная густая масса белого или светло-кремового цвета с характерным запахом. Применяют наружно при ожогах, для лечения пораженной кожи при лучевой терапии. Выпускают по 30–50 г во флаконах оранжевого стекла. Хранят в защищенном от света месте при температуре не выше +10 °С.

Биогенные препараты растительного происхождения

Сок алоэ (Succus Aloes). Готовят из свежесобранных листьев (или деток). Состав: сока алоэ – 80 мл; спирта этилового 95% – 20 мл; хлоробутанолгидрата – 0,5%.

Слегка мутная жидкость светло-оранжевого цвета, горькая на вкус. Под влиянием света и воздуха темнеет.

Применяют наружно в виде примочек или орошений при лечении гнойных ран, ожогов, воспалительных заболеваний кожи. Внутрь назначают при гастритах, энтероколитах, запорах по 1 чайной ложке 2–3 раза в день за 20–30 мин до еды.

Выпускают во флаконах по 100 мл. Хранят в прохладном, защищенном от света месте.

Биогенные препараты растительного происхождения

Биосед (Biosedum). Водный экстракт из биостимулиров (по В.П. Филатову) из свежей травы очитка большого. Определенное количество лекарственного сырья измельчают на пастообразователе «Волтарь-5». Затем отжимают с помощью серийного пресса ВПРД-5. Отжатое от сока сырье (жом) экстрагируют водой (1:10) при температуре 95–98 °С в течение 15 мин, повторяя операцию 4 раза. Сок и извлечение объединяют, отстаивают, фильтруют. Полученный препарат – прозрачная жидкость, светло-желтого цвета со слабым своеобразным запахом, рН 5,0–6,5. Разливают ампулы по 1 мл, стерилизуют при температуре 110 °С 30 мин. Получают препарат и в виде сухого сока, тогда для сушки применяют распылительную сушилку РСЛ-10.

Биогенные препараты растительного происхождения

Биосед (Biosedum) (продолжение)

Химический состав: около 17 веществ флаваноидной природы, фенолкарбоновые кислоты, кумарины.

Применяют как вспомогательное средство для стимуляции обменных и регенеративных процессов в офтальмологической, стоматологической, хирургической и терапевтической практике (при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки).

Вводят под кожу или внутримышечно ежедневно взрослым по 1–2 мл в сутки. В стоматологической практике (при пародонтозе) применяют в виде аппликаций, электрофореза, инъекций в ткани десен.

Выпускают в ампулах по 1 мл, в упаковке по 10 шт. Хранят защищенном от света месте при комнатной температуре.

Стандартизация ПБС

В настоящее время для стандартизации пользуются биологическими тестами.

В основе методов определения биологической активности тканевых препаратов лежит способность биогенных стимуляторов активизировать обменные процессы в организме, повышать его жизнедеятельность.

Этот принцип нашел свое выражение в таких тестах, как ускорение бродильной активности дрожжей, интенсивность размножения их на твердой или жидкой среде» ускорение прорастания семян растений, изменение каталитической активности крови, фермента уреазы. Определяют также окисляемость препаратов и рН растворов.

Стандартизация ПБС

Дрожжевой нефелометрический тест заключается в следующем. В стеклянные пробирки наливают по 1 мл испытуемого препарата в соответствующем разведении (в качестве контроля используют воду), добавляют 5 мл раствора Рингера и 2 мл суспензии культуры дрожжей с экстинцией по фотоколориметру, равной 0,05.

Опытные пробирки выдерживают в термостате при 27 – 28 °С в течение 16 – 18 ч.

После того как в контрольных пробирках экстинция на ФЭКе достигает 0,100, рост дрожжей прекращается погружением пробирок в кипящую воду.

По охлаждению производят замер величины экстинции опытных пробирок.

Стандартизация ПБС

Определение бродильной энергии заключается в учете количества углекислого газа, выделяющегося при брожении. Учет производится весовым способом.

Для этого используют 4 конических колбы емкостью 150 – 200 мл, снабженные вентилями Мейселя и затворами Бунзена. Вентиль устроен так, что выделяющийся газ при брожении должен пройти через слой кислоты серной, оставить там водяные пары и выйти наружу через затвор Бунзена.

В бродильные колбы заливают по 30 мл 17% раствора сахара и 10 мл дрожжевой взвеси (10,0 г прессованных дрожжей в 100 мл дистиллированной воды).

В две колбы приливают 10 мл препарата, в две – воду, закрывают пробками с затворами и взвешивают с точностью до 0,01 г. Колбы выдерживают при температуре 22–27°C 12 ч, после чего снова взвешивают, и по убыли в массе колб рассчитывают степень активации, выраженную в процентах по отношению к контролю.

Стандартизация ПБС

Определение биологической активности препарата по усилению регенерации эпителия роговицы изолированного глаза лягушки.

В центре роговицы двух парных изолированных глаз лягушки при помощи круглого трепана с диаметром режущей короны 1,5–2,0 мм счерчивают участок эпителия, затем острым скальпелем под контролем бинокулярной лупы в области этого участка удаляют эпителий роговицы до болдиновской капсулы.

Получают дефекты круглой формы одинаковой величины. Один глаз помещают в испытуемый препарат, другой – в физиологический раствор при комнатной температуре на 8–16 ч. В течении этого времени происходит частичное закрытие дефекта, наползающим эпителием. Затем глаза переносят в 0,005% раствор нейтрального красного на 45–60 мин (раствор красителя готовят на жидкости Рингера без добавления соды). Роговицы окрашенный глаз при помощи остроконечных ножниц вырезают по периметру (лимбу) и переносят на предметное стекло. Контур дефектов с помощью рисовального аппарата переносят на бумагу и измеряют их площадь планометром. Сравнивают дефекты опытного и контрольного глаза; отношение площади дефекта опытного глаза к контрольному выражает степень ускорения или замедлений; процессов эпителизации под влиянием испытуемого препарата.

Стандартизация ПБС

Дрожжевой нефелометрический тест заключается в следующем. В стеклянные пробирки наливают по 1 мл испытуемого препарата в соответствующем разведении (в качестве контроля используют воду), добавляют 5 мл раствора Рингера и 2 мл суспензии культуры дрожжей с экстинцией по фотоколориметру, равной 0,05.

Опытные пробирки выдерживают в термостате при 27 – 28 °С в течение 16 – 18 ч.

После того как в контрольных пробирках экстинция на ФЭКе достигает 0,100, рост дрожжей прекращается погружением пробирок в кипящую воду.

По охлаждению производят замер величины экстинции опытных пробирок.

Стандартизация ПБС

Определение окисляемости. Методику определения окисляемости можно рассмотреть на экстракте алоэ жидком, 2 мл вытяжки разбавляют дистиллированной водой до 100 мл. 20 мл этого раствора переносят в колбу на 200 мл, содержащую 100 мл свежeproкипяченной дистиллированной воды, прибавляют 5 мл 25 % раствора серной кислоты и 20 мл 0,1 н раствора калия перманганата и кипятят на сетке 10 мин, считая с момента закипания жидкости. К горячему раствору прибавляют, 20 мл 0,01 н раствора щавелевой кислоты и жидкость титруют до изменения окраски 0,01 н раствора калия перманганата, после чего определяют окисляемость – количество миллиграммов кислорода в 1 л препарата. 1 мл 0,01 н раствора калия перманганата соответствует 0,008 мл кислорода, Окисляемость должна быть 300 мл кислорода.

Препараты из свежих растений

Препараты из свежих растений

Лекарственные средства из свежего растительного сырья можно подразделить на две группы:

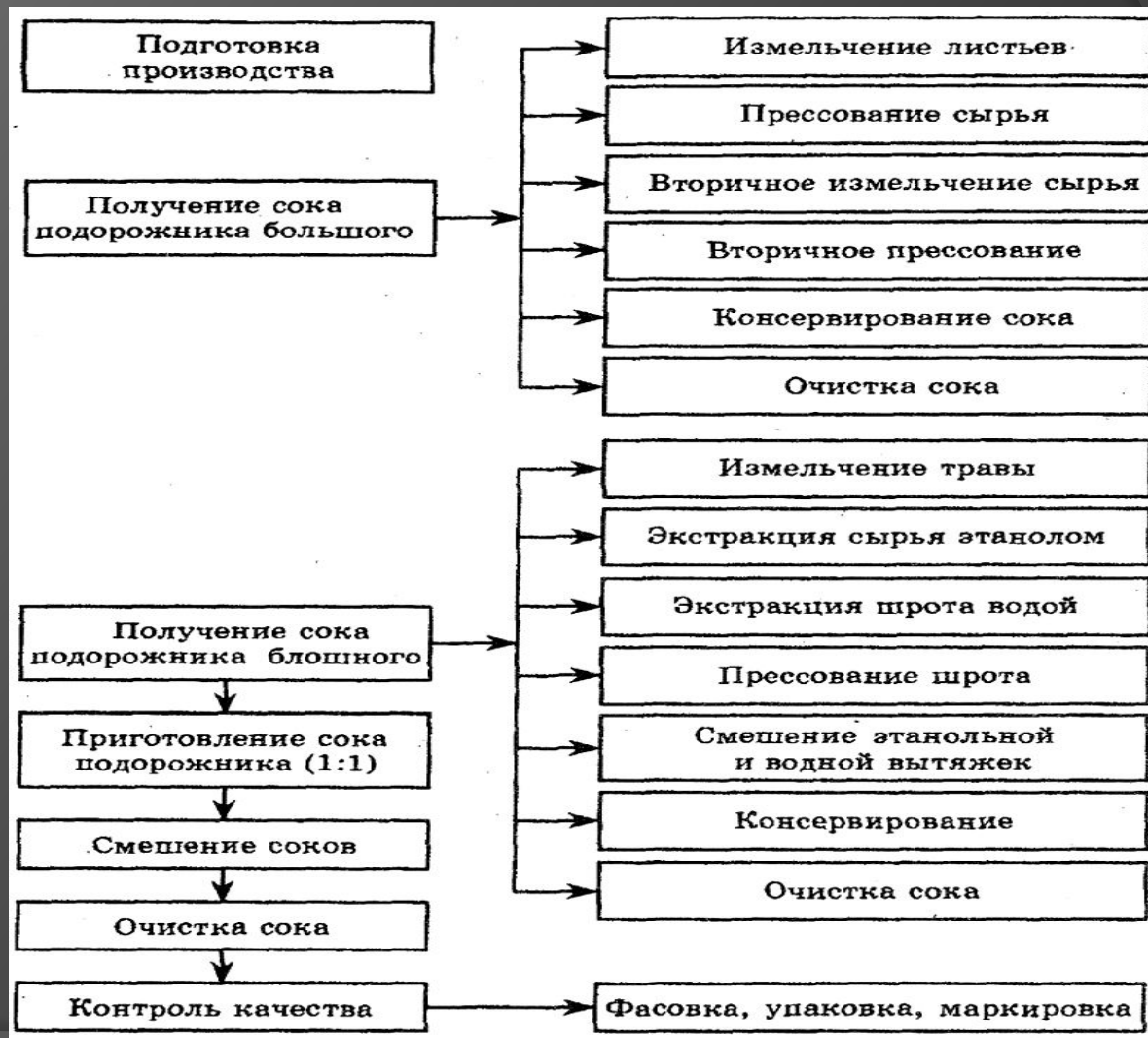
- экстракционные препараты (фитонцидные препараты),
- соки.

Технологический процесс получения соков

Состоит из следующих стадий:

- Вымытый и высушенный на воздухе свежесобранный растительный материал измельчают на траворезках, вальцовых дробилках или волчках до получения кашицеобразной смеси.
- Измельчённую массу подвергают прессованию под высоким давлением на гидравлических прессах. При небольшом количестве сока в материале до прессования его настаивают со спиртом.
- Очистка сока. Полученные соки содержат большое количество белков, ферментов, слизи и поэтому неустойчивы. Для очистки их обрабатывают 95 % спиртом, осаждающим белковые, слизистые и пектиновые вещества. Если терапевтическими активными веществами служат гликозиды, то для более глубокой очистки от примесей ферментов сок нагревают при 77–78°C в течение 30 мин. Затем сок отстаивают и фильтруют. Иногда осадок удаляют центрифугированием.
- Отфильтрованный сок подвергают стандартизации. Для консервации к нему добавляют спирт до концентрации 15–20%, хлорэтон (1,1,1-трихлор,2-метилпропанол-2) до концентрации 0,5%. Содержание сильнодействующих веществ должно быть регламентировано.

Технологический процесс получения соков



Номенклатура соков

Наименование сока	Лекарственное сырьё	Действующие вещества	Применение
Суккудифер (<i>Succudifer</i>)	Листья наперстянки ржавой	Сердечные гликозиды (карденолиды), активность 1 мл сока равна 6 ЛЕД	При сердечной недостаточности
Сукрадбел (<i>Sucradbel</i>)	Корни красавки	Тропановые алкалоиды	Спазмолитическое средство, болезнь Паркинсона
Сукдиоскакил (<i>Sucdioskakilum</i>)	Плоды восточной хурмы	Витамины, дубильные вещества, йод	При тиреотоксикозе
Сок ландыша (<i>Suc. Convallariae</i>)	Листья ландыша	Сердечные гликозиды (карденолиды), активность 1 мл сока равна 24 ЛЕД	При сердечной недостаточности
Сок подорожника (<i>Suc. Plantaginis</i>)	Листья подорожника большого и блошного	Витамины, дубильные вещества, гликозид ринатин (аукубин), полисахариды	Спазмолитическое и противовоспалительное средство
Сок аронии черноплодной (<i>Suc. Aroniae melanocarpae</i>)	Плоды аронии черноплодной	Витамины, органические кислоты, пектиновые вещества	Антигипертензивное средство
Сок алоэ (сабура) (<i>Suc. Aloës</i>)	Листья алоэ	Антрахиноновые гликозиды	При гастритах и хронических запорах. Наружно при ожогах, гнойных ранах, дерматитах
Сок каланхоэ (<i>Suc. Kalanchoës</i>)	Листья и зелёные части стебля каланхоэ перистого	Полисахариды, катехины, дубильные вещества, аскорбиновая кислота, микроэлементы	Противовоспалительное средство, улучшающее регенерацию тканей

Экстракционные препараты из свежих растений

Из свежих растений извлечения биологически активных веществ получают в тех случаях, когда данное сырье малосочное и прессование оказывается недостаточно эффективным. В данном случае необходимо тонкое измельчение сырья, так как живая клетка находится в состоянии тургора и протоплазма, обладая свойством полупроницаемости, не пропускает наружу БАВ. Поэтому для извлечения последних клеточные стенки необходимо разрушить. Это достигается путем использования специальных машин-волчков, устроенных по типу механизированных мясорубок и вальцов, так как свежее сырье содержит до 80 % влаги и обладает высокой упругостью. На данных машинах растительный материал вначале раздавливают, а затем истирают. Для получения экстракционных препаратов из свежего сырья применяют метод мацерации крепким (90 %) этиловым спиртом – по принципу старых алкоголатур. Процесс экстракции продолжается 14 суток и должен интенсифицироваться частым и энергичным перемешиванием содержимого мацерационных сосудов. Затем мацераты отфильтровывают, остатки отжимают на прессе и отжатый сок присоединяют к извлечению. Отстаивают 7 суток при температуре не выше 8°С, отфильтровывают от выпавшего коллоидного осадка, затем отфильтровывают еще раз через фильтр Сальникова. Полученные фильтраты пригодны к применению.

Экстракционные препараты из свежих растений

Применяют также метод бисмацерации, при этом измельченное сырье первый раз заливают 96% этанолом и настаивают 7 суток; второй раз – 20 % этанолом на 3 суток. Объединенные извлечения отстаивают, фильтруют и получают настойки с содержанием 40–50% этанола. Их стандартизуют по тем же показателям, что и настойки, получаемые из высушенных растений. В современной номенклатуре имеются сложные препараты, в которые наряду с извлечениями из свежих растений вводятся многие другие лекарственные средства.

Экстракционные препараты из свежих растений

Настойка валерианы (Tinctura Valerianae). Готовится на 70 % этаноле в соотношении 1:5 из свежих корней валерианы лекарственной (*Valeriana officinalis* G) сем. Валериановых (*Valerianaceae*) методом перколяции. Это прозрачная жидкость красновато-бурого цвета с характерным запахом и сладковато-горьким пряным вкусом. Химический состав: эфирное масло, валериановая кислота, борнеол, сложный эфир борнеола и изовалериановой кислоты, следы алкалоидов, органические кислоты, дубильные вещества, сахара.

Применяют вовнутрь взрослым по 20–30 капель на прием 3–4 раза в день. Выпускают во флаконах по 30–50 мл.

Экстракционные препараты из свежих растений

Кардиовален (Cardiovalenum). В состав препарата входят в весовых частях: спиртовое извлечение из свежей травы желтушника (разбавленное спиртом до активности 150 ЛЕД в 1 мл) – 17 (или эризид в том же количестве и той же активности); адонизид активностью 85 ЛЕД в 1 мл – 30; настойка из свежих корней и корневищ валерианы – 46,9; жидкий экстракт боярышника – 2,1; камфора – 0,4; спирт 96% – 1,6; бромид натрия – 2,0; хлорэтон – 0,25. Светло-бурая жидкость солоновато-горького вкуса, с ароматическим запахом камфоры и валерианы. 1 мл содержит 45–50 ЛЕД. Список Б. Оказывает комбинированное действие на сердечно-сосудистую и нервную системы.

Экстракционные препараты из свежих растений

Акофит (Asorphytum). Под этим названием понимаются три прописи (№ 1, 2 и 3), состоящие преимущественно из разведенных настоек и растворов неорганических веществ. Настойки приготавливаются специально для этого препарата (полупродукты) и перед смешением разбавляются 48 % спиртом по принципу гомеопатических разведений. Соли растворяются в этом же спирте.

Акофит применяется для лечения радикулитах разной этиологии и тяжести заболевания, а также при изменениях в позвоночнике типа деформирующего спондилеза, при люмбаго, плекситах, нейромиозитах поясничной локализации

Экстракционные препараты из свежих растений

Ангиноль (Anginolum). Комплексные препараты, предложенные ВИЛР и состоящие из разведенных настоек растительного происхождения и растворов неорганических ингредиентов. Применяется при лечении различных форм ангины.

Холелитин (Cholelytinum). Смеси настоек различных разведений 48% спиртом. Назначается в основном при лечении желчнокаменной болезни.

Благодарю за внимание