

# Экстракционные препараты из ЛРС

- Галеновы препараты - специфическая группа ЛС лекарственных средств, представляют собой комплексы веществ более или менее сложного состава.
- Клавдий Гален (131—201 гг. н. э.) римский врач и фармацевт, (термин «галеновы препараты» появился в фармации спустя 13 веков после смерти Галена.

**Под препаратами из лекарственного растительного сырья (ЛРС) понимают готовые формы или субстанции, содержащие в качестве активных ингредиентов растительное сырье и/или комплекс биологически активных соединений, полученных из растительного сырья.**

## 1. Лекарственное растительное сырье

— высушенные, реже свежесобранные части ЛР (иногда целые растения), используемые для получения ЛС.

*Сборы лекарственные* — смеси нескольких видов измельченного, реже цельного ЛРС, иногда с добавлением солей, эфирных масел.

## 2. Суммарные неочищенные (галеновы),

содержат БАВ и сопутствующие вещества. (не содержат балластных веществ).

- *Настои и отвары* — ЖЛФ, - водные извлечения из ЛРС, или водные растворы сухих или жидких экстрактов (концентратов).
- *Настойки* — ЖЛФ - спиртовые (водно-спиртовые) извлечения из ЛРС, получаемые без нагревания и удаления экстрагента.
- *Экстракты* — концентрированные извлечения из ЛРС, представляющие собой подвижные, вязкие, жидкие или сухие массы.
  - жидкие экстракты (подвижные жидкости) (водные, спиртоводные, неводные, масляные)
  - густые экстракты (вязкие массы с содержанием влаги не более 25 %);
  - сухие экстракты (сыпучие массы с содержанием влаги не более 5 %).
- *Эликсиры* — ЖЛФ, прозрачная смесь спиртоводных извлечений из ЛРС с добавлением ЛВ, сахаров и ароматизаторов.

**3. Новогаленовые препараты** (максимально очищенные) — содержат комплекс БАВ (алкалоидов, кумаринов и т. п.) не содержат балластных и сопутствующих веществ.

фламин - сумма флавоноидов бессмертника песчанного

эрготал -сумма фосфатов алкалоидов спорыньи,

адонизид – сумма СГ горичвета весеннего) и др.

**4. Индивидуальные соединения** —

БАС, выделенные из растений обладают направленным действием, большинство из них используется для приготовления инъекционных препаратов

морфин, рутин, лизергин и др.

**5. Комплексные фитопрепараты**

Содержат вещества, выделенные из растений, синтетические, эндокринные и др.

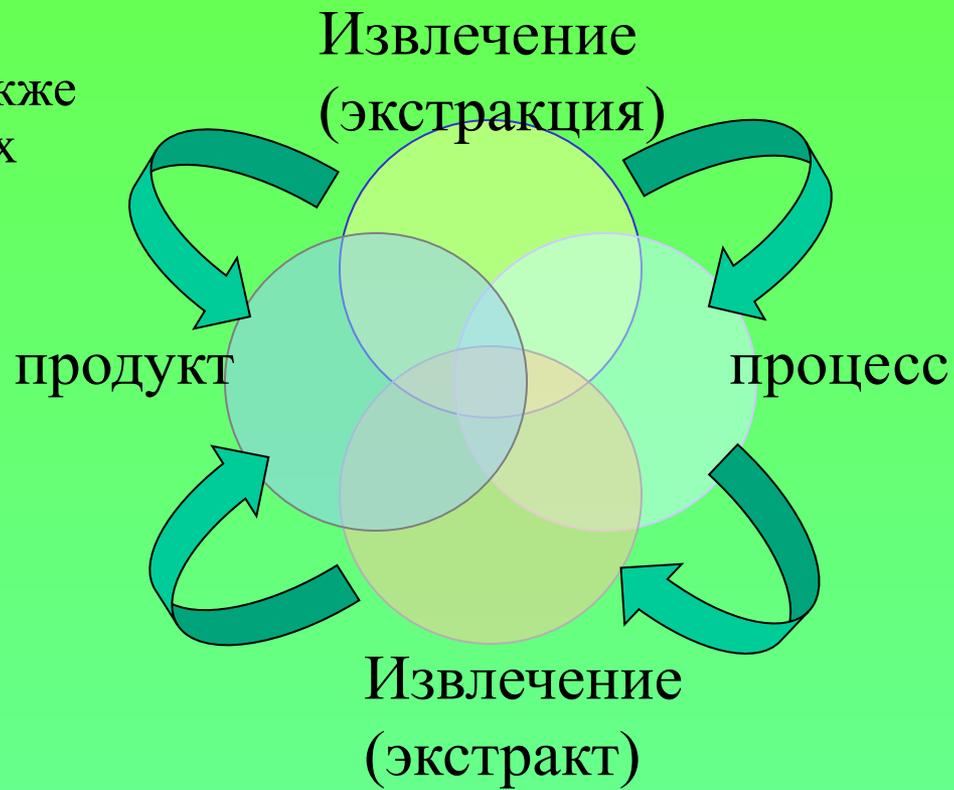
аллохол (сухие экстракты чеснока и крапивы, сгущенная желчь, активированный уголь),

бесалол (густой экстракт красавки, фенилсалицилат),

валокормид (настойки валерианы, ландыша, красавки, NaBr, ментол) и др.

Настои отвары – официальная ЛФ, изготовление регламентируется общей статьей ГФ Х1

**Настои и отвары** - жидкие ЛФ, представляющие собой водные извлечения из лекарственного растительного сырья (ЛРС), а также водные растворы сухих и жидких экстрактов (концентратов)



# Водные извлечения

По составу:

Индивидуальная ЛФ

В составе сложных  
жидких ЛП

По режиму  
изготовления:

настои

отвары

По физико-химической природе:

Комбинированные системы с жидкой ДС - сочетают истинные растворы, растворы ВМС, коллоидные растворы, иногда содержат эмульгированные и суспендированные компоненты

По применению:

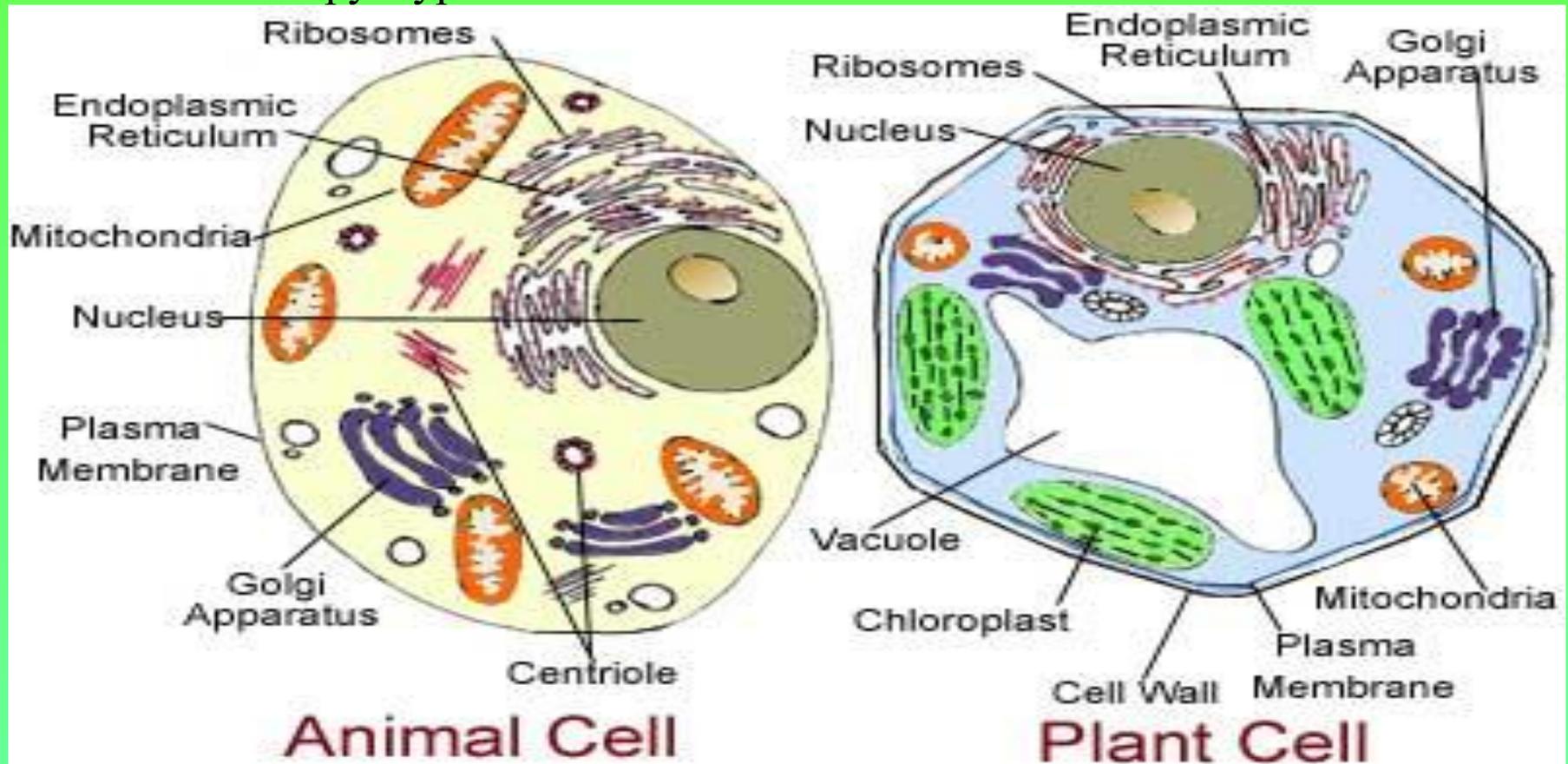
для внутреннего: микстуры

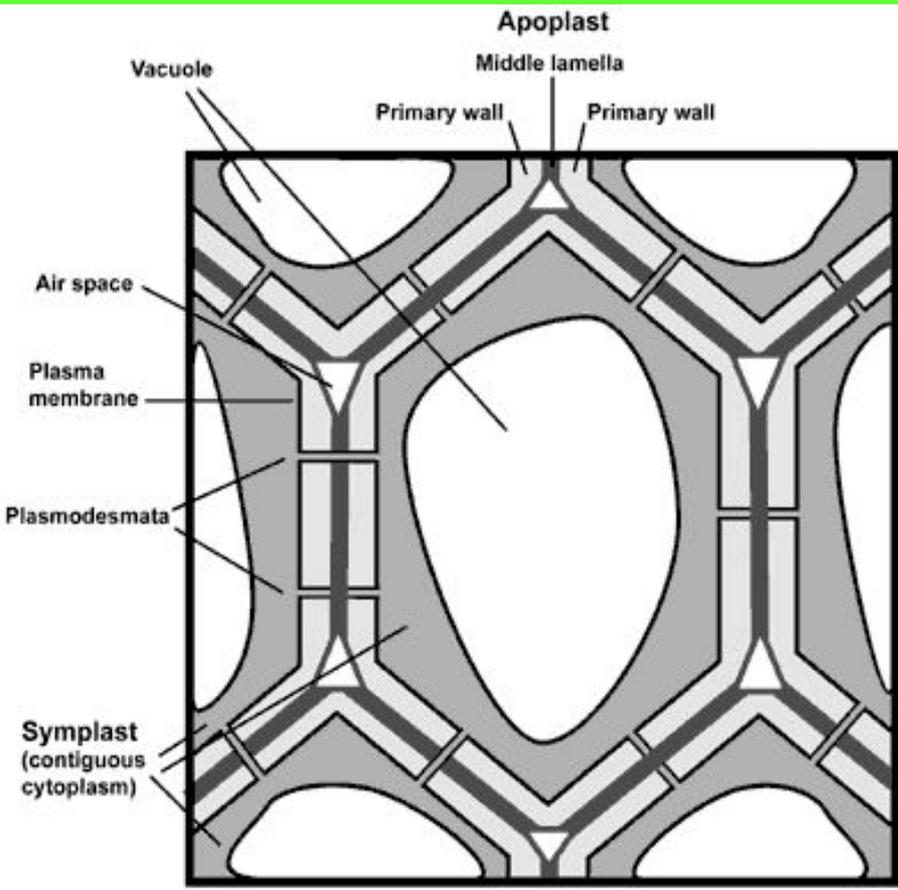
для наружного :  
полоскания, примочки,  
промывания, клизмы

# ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ПРОЦЕССА ЭКСТРАГИРОВАНИЯ

## Особенности экстрагирования биологически активных веществ из сырья с клеточной структурой

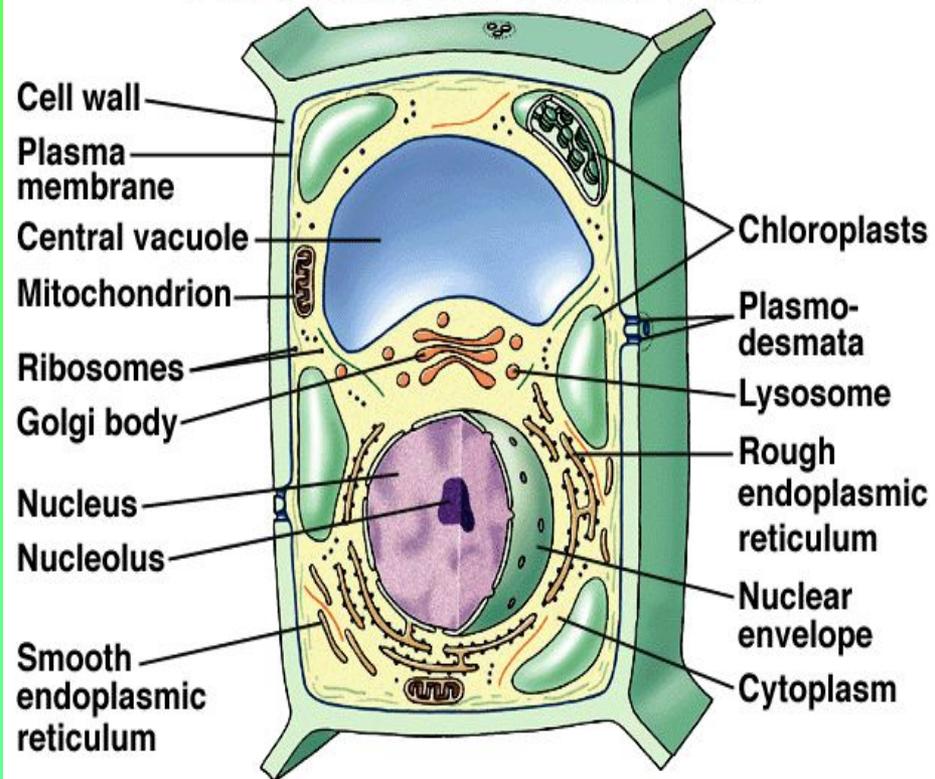
- Объектами получения многих биологически активных веществ (БАВ) в фармацевтической технологии являются лекарственные растения, ткани и органы животных. В отличие от не живых материалов им присуща клеточная структура.





© The McGraw-Hill Companies, Inc. Permission required for reproduction or display.

## An Idealized Plant Cell



## **В живых растительных клетках**

- основное сопротивление массопереносу оказывают мембраны.
- клеточная стенка - полупроницаема для БАВ (внутри клетки) и осмотически пропускает экстрагент внутрь.

**При экстрагировании растительного материала чаще всего работают с высушенным сырьем**

## **В мертвой клетке (высушенное сырье)**

мембрана и цитоплазма денатурированы

основное сопротивление оказывают клеточные стенки

Вследствие денатурации цитоплазмы клеточная стенка - пористая перегородка и пропускает вещества в обе стороны.

Процесс извлечения из клетки принимает характер диализа (диффузии веществ в молекулярно-ионном состоянии).

# Стадии процесса извлечения

1. смачивание РМ под действием капиллярных сил, заполнение межклеточного пространства и проникновение экстрагента в внутрь клетки через поры

РМ богаты г/фильными веществами, хорошо смачиваются водой.

«ЭНДООСМОС»

2. образование «первичного сока» (концентрированного раствора).

Растворимые в-ва - растворяются; неограниченно набухающие ВМС набухают и пептизируются; ограниченно набухающие ВМС набухают, образуя гели.

(некоторые растворимые соединения адсорбционно связаны с нерастворимыми компонентами внутриклеточного содержимого).

3 массообмен - *переход веществ из РМ в жидкую среду*

За счет высокой концентрации «первичного сока» в клетках создается осмотическое давление, вызывающее диффузионный обмен между содержимым клеток и внешней жидкостью с меньшим осмотическим давлением, обмен идет до момента уравнивания осмотического давления по обе стороны клеточных оболочек.

«ЭКЗООСМОС»

Порядок диффузии: НМС, ВМС, коллоидные к

Эндо- и экзоосмос протекают самопроизвольно до выравнивания концентрации растворов снаружи и внутри клетки.

При этом происходит молекулярная и конвективная диффузии

# Молекулярная диффузия

осуществляется за счет хаотического движения молекул и зависит от запаса кинетической энергии частиц (молекул).

Скорость молекулярной диффузии зависит:

- от температуры извлечения (при ее увеличении возрастает скорость движения молекул),
- величины поверхности разделяющей вещества,
- толщины слоя, через который проходит диффузия.
- времени (чем дольше диффузия, -тем большее количество вещества переходит из одной среды в другую).

Этот процесс можно выразить уравнением Фика - Шукарева:

$$dS/dt = -DF dc/dx$$

где: -  $dS/dt$  скорость диффузионного процесса,  $m^2/c$ ;

**D** - коэффициент молекулярной диффузии,  $m^2/сек$ ;

**F**-площадь диффузионного обмена (суммарная площадь измельченного РМ),  $m^2$ ;

$dc/dx$ -градиент концентрации (изменение концентрации вещества на расстоянии  $dx$ ),

(—) - диффузионный процесс направлен в сторону уменьшения концентрации.

# Механизм диффузии через клеточную мембрану, согласно теории равновесной сорбции:

- молекулы диффундирующего вещества сорбируются материалом мембраны,
- диффундируют через нее
- десорбируются с другой ее стороны.

скорость диффузии лимитируется градиентом концентрации и свойствами мембраны

диффузия приобретает характер свободной молекулярной диффузии (но ограниченной узкими просветами пор и длинной ходов капилляров выноса веществ к наружной поверхности)

## **внутренняя диффузия**

характеризуется *коэффициентом внутренней диффузии  $D_{вн}$* .

величина коэффициента внутренней диффузии в порах растительного материала  $10^{-12}$ - $10^{-11}$  м<sup>2</sup>/с что для тех же веществ на 2-3 порядка меньше величины коэффициента свободной молекулярной диффузии  $10^{-9}$ - $10^{-8}$  м<sup>2</sup>/с.

# *Конвективная диффузия*

- перенос вещества в результате причин, вызывающих перемещение жидкости: сотрясение, изменение температуры, перемешивание;
- осуществляется значительно быстрее и происходит за счет конвекции, т. е. переноса массы из одного места подвижной среды в другую.



**Таким образом, извлечение действующих веществ из лекарственного растительного сырья происходит за счет процессов диффузии, десорбции, растворения, диализа и вымывания, которые идут самопроизвольно и одновременно.**

## **Факторы, определяющие качество водного извлечения из ЛРС:**

1. Стандартность растительного сырья;
2. Измельченность сырья;
3. Соотношение сырья и экстрагента;
4. Кинетика экстракции;
5. Химическая природа БАВ;
6. Технологическая аппаратура.

## **Стандартность сырья**

- Стандартное сырье – ЛРС отвечающее всем требованиям НД на данный вид сырья,
- в % или ЕД не ниже указанного предела суммы экстрактивных веществ
- если в ЛРС содержание действующих веществ меньше указанного в НД, такое сырье для изготовления ЛС в аптеке не используется, а передается на фарм. предприятие для производства галеновых или индивидуальных препаратов;
- если в ЛРС содержание действующих веществ выше нормы, то во избежание отравления сырьем содержащим алкалоиды, сердечные гликозиды ведут пересчет

## **Измельченность сырья**

- Сырье должно быть измельчено в соответствии с требованиями частной статьи на данный вид ЛРС:
- Листья, цветки, трава - 5 мм, за исключением листьев толокнянки и брусники 1 мм;
- Стебли корни, корневища, кора 3 мм;
- Плоды, семена 0,5 мм
- Измельчают ножницами без остатка, просеивают сквозь сито с соответствующим диаметром отверстий, затем отсеивают от пыли через сито с отверстиями 0,2 мм

# Соотношение сырья и экстрагента

1. в рецепте указано количество сырья и экстрагента
2. если количество сырья и экстрагента не указано в рецепте, то соотношение сырья и экстрагента:
  - В общем случае 1:10;
  - Если ЛРС сильнодействующее (наперстянка, термопсис и т.п.) 1:400;
  - Корневища валерианы, трава горьцвета 1:30 (ландыш, спорынья, истод 1:30, хотя их нет в ГФ)

ЛРС – пористый материал, в нем после экстракции безвозвратно остается часть экстрагента, для того чтобы не уменьшать объем водного извлечения и не завышать содержание действующих веществ используют коэффициент водопоглощения

**КВП** – величина, которая показывает количество воды в мл удерживаемое 1 г ЛРС после отжатия в перфорированном стакане инфундирки

Если КВП не указан для конкретного вида ЛРС, то:

- для подземных органов 1,5 мл/г;
  - для кор, трав, цветков 2,0 мл/г;
  - для плодов, семян 3,0 мл/г
- 
- Расчет точного количества экстрагента по пр.№308
  - Обратит внимание на настои коня алтея разной концентрации

# Кинетика экстракции

Вид извлечения	Нагревание на кипящей водяной бане		Настаивание при комнатной температуре		“Cito!”	ЛРС
	до 1 л	1-3 л	до 1 л	1-3 л		
<b>Настой</b>	15 МИН	25 МИН	40 МИН	45 МИН	только до 1л только настой нагревание - 25 мин охлаждение - искусственно	Цветки, трава, листья, плоды – рыхлая гистологическая структура Корневища с корнями валерианы Корень алтея (без нагревания при комнатной температуре)
<b>Отвар</b>	30 МИН	40 МИН	10 МИН	10 МИН		Кора, подземные органы – плотная гистологическая структура Листья толокнянки и брусники

# Химическая природа БАВ

## АЛКАЛОИДЫ

- в РМ содержатся в виде МР оснований или таннатом;
  - Экстрагент подкисляют для образования легкорастворимых солей:
    - 0,83% хлористоводородная кислота (ГФ XI)
    - 1% лимонная, винно-каменная (ГФ X) кислоты
  - количество кислоты равно количеству алкалоидов, содержащихся в навеске сырья.
- ❖ настои травы термопсиса (1,5%) - экстрагент не подкисляют, (алкалоиды ХР растворимы в воде).

## СЕРДЕЧНЫЕ ГЛИКОЗИДЫ

- трава адониса, трава ландыша, листья наперстянки;
  - термолабильны – необходимо строгое соблюдение температурного и временного режимов:
- ❖ перегрев и продолжительное настаивание приводит к их деструкции,
- ❖ уменьшение времени охлаждения настоев снижает выход нерастворимых в воде дигитоксина и адонитоксина.

## САПОНИНЫ

- корни сенеги, истода, синюхи, солодки
- только отвары;
- экстрагент подщелачивают (если в пропись входят ЛВ щелочного характера  $\text{NaHCO}_3$ )
- Настаивание корней солодки более 30 мин приводит к потере действующих веществ (глицирризиновой кислоты) в отваре.

## АНТРАГЛИКОЗИДЫ

- корни ревеня, кора крушины, плоды жостера, листья сенны
- не нагревают более 30 мин, т.к. расщепляются оксиметилантрахиноны
- ❖ отвар листьев сенны процеживают после полного охлаждения – для освобождения от смолистых веществ (при охлаждении выпадают в осадок, обладают раздражающим действием на стенки ЖКТ);
- ❖ отвар корней ревеня процеживают без охлаждения во избежание уменьшения количества оксиметилантрахинонов.

## ДУБИЛЬНЫЕ ВЕЩЕСТВА

- кора дуба, корневище змеевика, листья толокнянки, листья брусники, корневище лапчатки, соплодия ольхи
- Отвары процеживают без охлаждения, поскольку растворимость дубильных веществ при охлаждении падает.
- ❖ отвары из листьев толокнянки и брусники - также содержат арбутин, который осаждается при охлаждении, адсорбируясь на осадке дубильных веществ.

## ЭФИРНЫЕ МАСЛА

- корневища аира, побеги багульника, корневища с корнями валерианы, цветки липы, листья мяты, цветки ромашки, трава тысячелистника, листья шалфея и эвкалипта
- только настои;
- готовят в инфундирках, плотно закрытых крышками, во избежание улетучивания эфирных масел;
- перемешивают не открывая крышку, круговыми движениями.

## СЛИЗИСТЫЕ ВЕЩЕСТВА

- Настои семян льна, корней алтея, клубней салепа,
- характеризуются вязкостью, обусловленной выходом в вытяжку ВМС.
- Готовят по индивидуальной технологии.

Слизь алтейного корня - сырье помимо слизи, содержит крахмал (10-38%), присутствие его в вытяжке увеличивает вязкость, подвергается синерезису, служит средой для развития микроорганизмов. Для извлечения тах слизи и *in* крахмала - сырье экстрагируют водой комнатной температуры 30 мин при частом взбалтывании.

Слизь льняного семени готовят в соотношении 1:30, не измельчают, слизь содержится в эпидермисе семенной оболочки и легко извлекается (иначе в вытяжку переходят белки, красящие вещества и жирное масло). Семена льна в подставке быстро обмывают холодной водой от пыли, затем обливают горячей водой (температура 95°C) и взбалтывают вручную или на вибрационном аппарате в течение 15 мин. Процеживают во флакон для отпуска.

Слизь блошного семени (*Mucilago seminis Plantaginis psyllii seu majoris*) готовят в соотношении 1 : 10 семена взбалтывают с горячей водой или кипятком. (применяют при лечении хронических, атонических и спастических запоров)

❖ Слизь салепа (Mucilago Salep) готовят в соотношении 1 : 100

1 г среднетонкого порошка клубней ятрышника в сухой склянке смачивают 1 мл спирта (зернит материал, способствует вытеснению воздуха и лучшему проникновению воды), полученную смесь взбалтывают с 10 мл холодной воды (для получения более однородной слизи), немедленно прибавляют 88 мл кипящей воды и взбалтывают до охлаждения жидкости.

нельзя сразу обдавать кипятком, так как при этом образуются комки слизи и разбухшего крахмала (импликация) и вода не может проникнуть к склеенным частицам.

слизь получается гуще и равномернее при взбалтывании (вручную 30 мин, на трясунке 15 мин).

слизь процеживают через марлю, после чего окончательно остужают.

При искусственном охлаждении слизь через непродолжительное время разделяется на два слоя: нижний — студенистый и верхний — водянистый (синерезис). Готовят только *ex tempore*, так как она быстро прокисает.

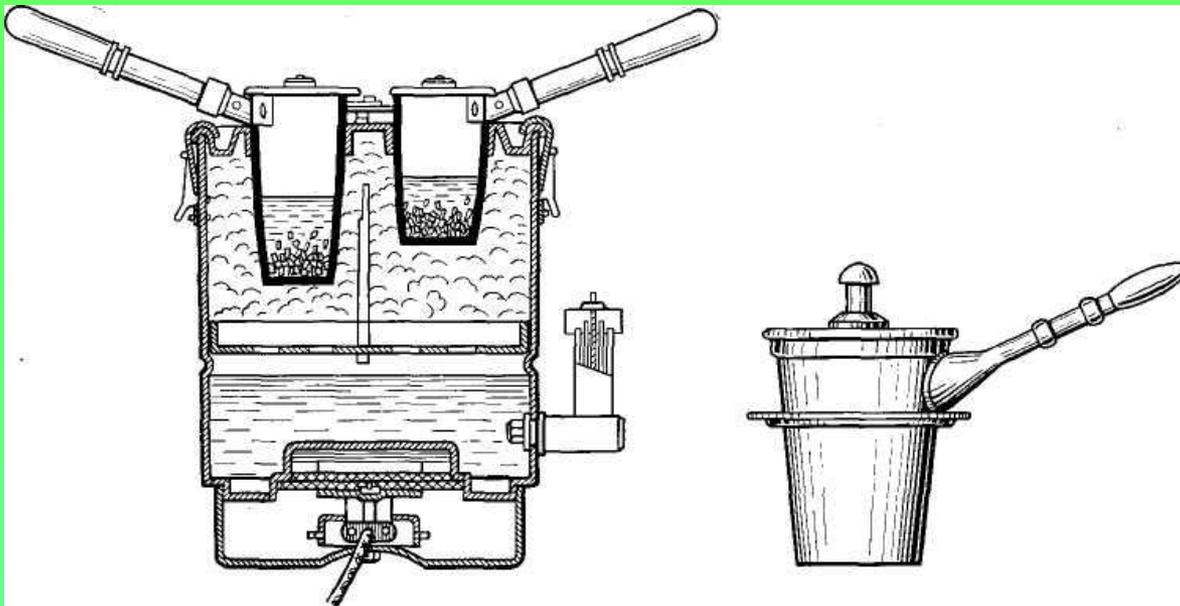
❖ Слизь семян айвы (Mucilago seminis Cydoniae) готовят в соотношении 1 : 50.

Извлечение проводят из цельных семян (слизь находится в эпидермисе) холодной водой путем встряхивания в течение 5 мин.

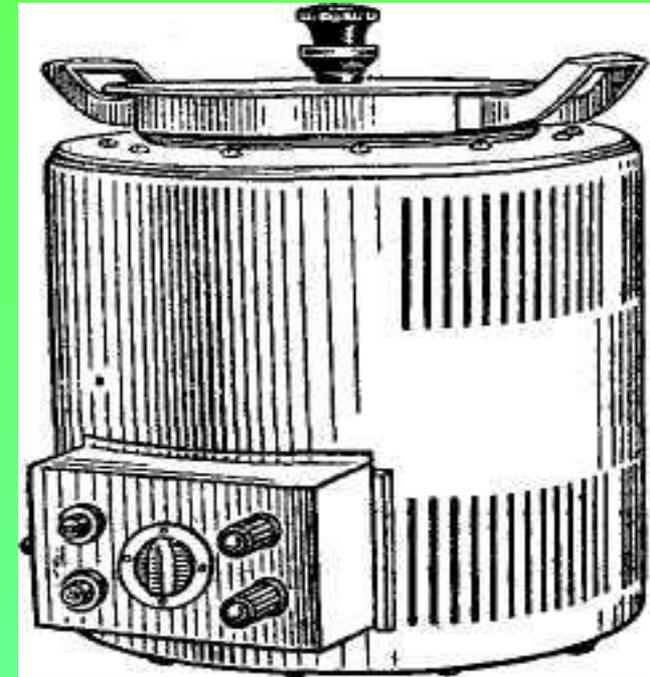
Раньше эту слизь готовили на розовой воде.

# Оборудование для изготовления ВОДНЫХ ИЗВЛЕЧЕНИЙ

Инфундирный аппарат и  
инфундирка



Инфундирный  
аппарат АИ-3000.



# Выбор оптимального варианта ТЕХНОЛОГИИ

Приготовление водного извлечения из ЛРС	Приготовление водного извлечения из концентратов	Приготовление водного извлечения из сырья с добавлением ЛВ
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Измельчение;</li> <li>2. Просеивание;</li> <li>3. Настаивание (нагревание и охлаждение);</li> <li>4. Процеживание и доведение до нужного объема;</li> <li>5. Упаковка с укупоркой;</li> <li>6. Оформление</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Растворение;</li> <li>2. Процеживание или фильтрование;</li> <li>3. Смешивание;</li> <li>4. Упаковка с укупоркой;</li> <li>5. Оформление</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Измельчение;</li> <li>2. Просеивание;</li> <li>3. Настаивание;</li> <li>4. Процеживание;</li> <li>5. Растворение ЛВ;</li> <li>6. Процеживание и доведение до необходимого объема;</li> <li>7. Смешивание;</li> <li>8. Упаковка с укупоркой;</li> <li>9. Оформление</li> </ol>

# Основные правила

- При изготовлении водных извлечений из ЛРС концентрированные растворы ЛВ не применяют.
- Твердые ЛВ растворяют в готовом водном извлечении при перемешивании и фильтруют во флакон для отпуска через тот же фильтр, который использовался для фильтрования водного извлечения.
- При необходимости объем ЛП доводят водой очищенной до указанного в прописи.
- Запрещается приготовление "концентрированных настоев" непосредственно из ЛРС (не достигается полнота извлечения действующих веществ).
- Приготовление многокомпонентных водных извлечений из ЛРС, содержащего одну и ту же группу БАВ, независимо от его гистологической структуры готовят в одной инфундирке одновременно в соответствии с требованиями ГФ (например, микстуру Кватера).
- При прописывании водного извлечения из ЛРС, требующего разнопланового режима экстракции, извлечения готовят отдельно из каждого вида сырья, используя максимальное количество экстрагента (не менее чем 10-кратное по отношению к сырью) и с учетом коэффициентов водопоглощения для каждого вида ЛРС.
- После приготовления и процеживания извлечений их объединяют.

Для ускорения приготовления водных извлечений и повышения их качества используются *стандартизированные экстракты-концентраты*:

- полностью растворимы в воде (в отличие от обычных экстрактов);
  - жидкие 1:2, сухие - 1:1 и 1:2;
  - получают из стандартного растительного сырья, (из единицы массы растительного материала получают 2 объемные части жидкого или единицу массы сухого экстракта);
  - максимально приближены по составу экстрагируемых веществ к водным извлечениям, (экстрагент – 20 -40% этанол);
  - стандартизованы химическими или биологическими методами.
- При использовании экстрактов-концентратов ЛВ вводят в сухом виде и в виде концентрированных растворов (исключено при приготовлении водных извлечений из ЛРС);
- Сухие экстракты-концентраты вводят в ЖЛФ как обычные порошки в количестве, соответствующем количеству растительного сырья, указанному в прописи;
- Жидкие экстракты-концентраты вводят в конце приготовления, после разбавления водой концентрированных растворов солей, во избежание образования осадков, в двойном количестве по отношению к количеству прописанного растительного сырья.