

**ГОУ ВПО «Северо-Осетинский государственный университет
им. К.Л. Хетагурова»**

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ

**Кафедра технологии лекарственных форм и организации
фармацевтического дела**

**ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ
ТЕХНОЛОГИЯ**

**ЛЕКЦИЯ
ЭКСТРАКЦИЯ.**

**Лектор: Профессор РАЕ,
доцент кафедры технологии
лекарственных форм и организации
фармацевтического дела,
кандидат фармацевтических наук
Морозов Вячеслав Алексеевич**



Галеновые препараты необходимо рассматривать как специфическую группу лекарственных средств. Они получили свое название по имени знаменитого римского врача и фармацевта Клавдия Галена (131-201 н.э.). Который впервые выдвинул положение, что в лекарственном сырье (растительного или животного происхождения), помимо полезных веществ, т.е. веществ, оказывающих лечебное действие, содержатся еще второстепенные или бесполезные вещества. Так возникла идея об извлечениях из тканей растений и животных, в которые переходят в основном действующие вещества.

Галеновые препараты не являются химически индивидуальными веществами, а представляют комплекс веществ сложного состава. В этом их отличие от химико-фармацевтических препаратов), которые являются индивидуальными веществами. Особую подгруппу составляют новогаленовые препараты, представляющие собой извлечения (экстракты и настойки), освобожденные от балластных веществ.



Клавдий Гален
(131–201 гг. н.э.).

Общая классификация суммарных (галеновых) препаратов и их взаимосвязи

Извлечения		Растворы и смеси	
освобожденные от сопровождающих веществ (полностью или почти полностью)	не освобожденные или частично освобожденные от сопровождающих веществ	содержащие комплексы веществ	содержащие индивидуальные вещества

Новогаленовые препараты
(все группы)

Органопрпараты:
гормонов
ферментов
аминокислот
неспецифического действия

Настойки:

простые
сложные

Экстракты:

жидкие
густые
сухие

концентраты

Медицинские масла

Препараты:

свежих растений
фитонцидов
витаминов
биостимуляторов

Органопрпараты:

гормонов
ферментов
витаминов
фосфоросодержащие
неспецифического действия

Настойки:

→ сложные
→ простые

Экстракты:

→ жидкие

! Сиропы ← Сиропы

Ароматные воды

Ароматные спирты

↓

Мыльные спирты

↑

Мыла

↓

Мыльно-крезоловые препараты

Ароматные спирты

↓

Растворы



Принятая в современной практике отечественной фармации классификация фитопрепаратов





Суммарные (нативные), или галеновые, препараты.

Наряду с биологически активными веществами содержат сопутствующие вещества. При производстве галеновых препаратов освобождаются от балластных веществ. К этой группе относятся настои и отвары, настойки, экстракты, эликсиры.

Настои и отвары – жидкие лекарственные формы, представляющие собой водные извлечения из лекарственного растительного сырья, а также водные растворы сухих или жидких экстрактов (концентратов).

Настойки – жидкая лекарственная форма, представляющая собой спиртовые и водно-спиртовые извлечения из лекарственного растительного сырья, получаемые *без нагревания и удаления экстрагента*.

Экстракты – концентрированные извлечения из лекарственного растительного сырья, представляющие собой подвижные, вязкие, жидкие или сухие массы. Различают *жидкие экстракты* (подвижные жидкости); *густые экстракты* (вязкие массы с содержанием влаги не более 25 %); *сухие экстракты* (сыпучие массы с содержанием влаги не более 5 %).

Эликсиры – жидкая лекарственная форма, представляющая собой прозрачную смесь спиртоводных извлечений из лекарственного растительного сырья с добавлением лекарственных веществ, сахаров и ароматизаторов.

Бальзамы – мази, содержащие ароматические соединения (масло эфирное, смола, бензойная и коричная кислоты, альдегиды и др.) и имеющие характерный «бальзамический» запах. Современные бальзамы – экстракционные композиции, получаемые изпряно-эфиромасличного и смолосодержащего растительного сырья. В группе бальзамов выделяют подгруппу бальзамов жидких пероральных; это густые жидкости с большим содержанием спирта, пряно-ароматическим запахом и жгучим пряным вкусом.

Суммарные максимально очищенные, или новогаленовые (неогаленовые), препараты.

Фитопрепараты, содержащие комплекс биологически активных веществ, максимально очищенных не только от балластных, но и сопутствующих веществ. Содержат комплекс алкалоидов, кумаринов и т. п. К этому классу относятся такие препараты, как фламин (сухой экстракт цветков бессмертника песчаного, содержащий сумму флавоноидов), эрготал (сумма фосфатов алкалоидов спорыньи), адонизид (из травы горицвета весеннего) и др.



Препараты индивидуальных веществ, выделяемых из растений (алкалоиды, гликозиды, кумарины и др.).

Биологически активные соединения, выделенные из растений: морфин, рутин, лизергин и др. Эти соединения обладают направленным действием, большинство из них используется для приготовления инъекционных препаратов.

Комплексные (комбинированные) препараты (содержат наряду с лекарственными веществами, полученными из растений, химические, химико-фармацевтические субстанции, витамины, сиропы, гормоны и т.д.).

Наряду с веществами, выделенными из растений, содержат синтетические, эндокринные и другие вещества: аллохол (на основе сухих экстрактов чеснока и крапивы с добавлением сгущенной желчи, активированного угля), бесалол (содержит густой экстракт красавки и фенилсалицилат), валокормид (на основе настойки валерианы, ландыша, красавки с добавлением натрия бромид и ментола) и др.

Экстра́кция (от лат. *extraho* – извлекаю) – процесс избирательного поглощения компонентов из жидкой смеси или твердого вещества другой жидкостью.

Физический смысл экстракции состоит в переходе извлекаемого компонента исходной фазы (жидкой или твердой) в фазу жидкого экстрагента при их взаимном соприкосновении. Извлекаемые компоненты переходят из исходного раствора в растворитель вследствие разности концентраций за счет диффузии. Поэтому экстракция относится к диффузионным процессам.

Процессом **массопередачи** в общем случае называют перенос вещества в направлении достижения равновесия. Большинство видов массопередачи происходит вследствие процесса диффузии. Перенос, передвижение вещества могут осуществляться в одной, двух или нескольких фазах.

В зависимости от агрегатного состояния компонентов, участвующих в процессе, различают **экстракцию из твердых тел** (выщелачивание) и **экстракцию из жидкостей**.

К экстракции из твердых тел относится извлечение биологически активных веществ из лекарственного растительного сырья при получении фитохимических препаратов (настоек, экстрактов и др.).

Экстракция из жидкостей также применяется в химико-фармацевтических производствах. Так, при помощи экстракции выделяют биологически активные вещества из ферментных растворов, проводят очистку новогаленовых препаратов и т. д.



Как при экстракции из твердого тела, так и при экстракции из жидкости имеются две фазы:

- 1) твердая и жидкая;**
- 2) две жидкие.**

Чтобы в процессе экстрагирования между указанными фазами происходил обмен компонентами, фазы должны находиться в тесном контакте. Для осуществления этого контакта применяются аппараты - экстракторы.

Экстрагирование высушенного и измельченного сырья, имеющего клеточную структуру, является сложным физико-химическим процессом. За счет смачивания и капиллярных сил экстрагент через микропоры проникает в растительные ткани, вытесняет воздух и заполняет клеточные пространства. При этом протекает десорбция и растворение различных веществ, происходит набухание растительного материала за счет осмоса, проникновения растворителя, связанного с разностью концентраций, внутрь клеток. Через микропоры оболочек клеток идет диализ низкомолекулярных веществ, через макропоры оболочек - диффузия.

По характеру диффузии различают три основных этапа экстракции:

- диффузия экстрактивных веществ изнутри клеток к их поверхности;
- диффузия веществ через ламинарный подслои, окружающий частицу и возникающий за счет сил трения (сил вязкости) экстрагента при протекании через слой сырья;
- конвективный перенос экстрактивных веществ от наружной поверхности ламинарного подслоя в общий поток растворителя. Конвективная (принудительная) диффузия тем эффективнее, чем интенсивнее гидродинамический режим (перемешивание, циркуляция).

Процесс массопередачи при установившемся режиме описывается уравнением:

$$dM = K \times F \times (C_1 - C_2) \times d\tau, \quad (1)$$

где: K — коэффициент массопередачи, м/с;
 F — поверхность растительного материала, через которую проходит массообмен, м²;
 τ — время экстракции, с;
 C_1 — концентрация вещества в твердой фазе, кг/м³;
 C_2 — концентрация вещества в жидкой фазе, кг/м³;
 M — масса вещества, кг.

Коэффициент массопередачи (K) рассчитывается по формуле [Минина С. А., Громова Л. И., 1985]:

$$K = \frac{1}{\frac{R}{D_s} + \frac{\delta}{D} + \frac{1}{\beta}}, \quad (2)$$

где: D_s — коэффициент внутренней диффузии вещества, м²/с;
 D — коэффициент молекулярной диффузии вещества в жидком ламинарном подслое, м²/с;
 R — средний радиус размера частицы растительного материала (половина размера частицы, если она не круглая), м;
 δ — толщина среднего диффузионного слоя вокруг частицы (ламинарный подслои), м;
 β — коэффициент массоотдачи (конвективной диффузии).

Из-за наличия ряда пористых перегородок внутри клетки коэффициент внутренней диффузии примерно в 10 раз меньше, чем коэффициент молекулярной диффузии в жидкости.

Коэффициент молекулярной диффузии (D) определяют на основании экспериментальных данных по формуле Эйнштейна:

$$D = \frac{K_0 \times T}{\eta}, \quad (3)$$

где: K_0 — постоянная, не зависящая от температуры и зависящая от молекулярной массы вещества.

Низкомолекулярные вещества имеют значительно более высокие значения коэффициента диффузии;

T — абсолютная температура, К;

η — вязкость экстрагента, Па × с.

Таким образом, коэффициент диффузии увеличивается с повышением температуры и уменьшается с увеличением вязкости среды. Величина его возрастает при уменьшении размера частиц (молекулярной массы).



Таким образом, коэффициент диффузии увеличивается с повышением температуры и уменьшается с увеличением вязкости среды. Величина его возрастает при уменьшении размера частиц (молярной массы).

Рис. Объёмная модель меристематической растительной клетки (Led-better, Porter, 1970). 1 — клеточная стенка; 2 — плазмолемма; 3 — микротрубочки; 4 — ядро; 5 — ядрышко; 6 — митохондрия; 7 — пластида; 8 — вакуоль; 9 — аппарат Гольджи; 10 — эндоплазматическая сеть; 11 — рибосомы; 12 — микротела; 13 — плазмодесма.

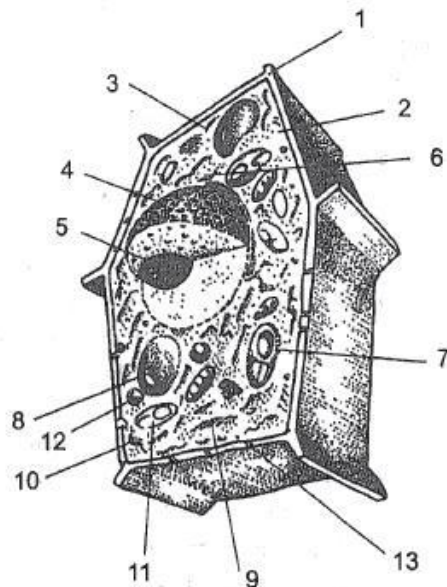


Рис. Продольный разрез части сосудистого пучка в околоплоднике мака. М — млечные трубки; СП.с. — спиральные сосуды; ЛВ — лубяные волокна.

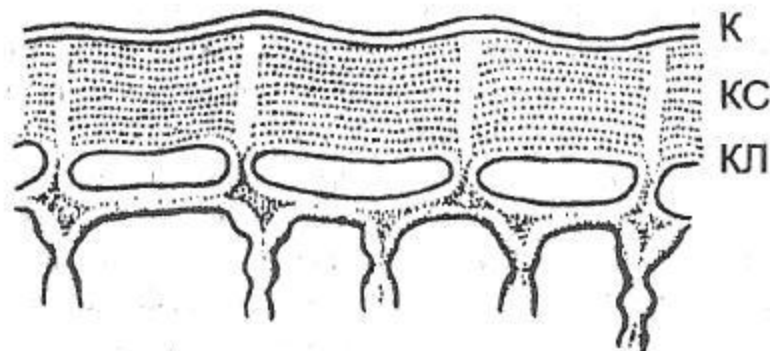
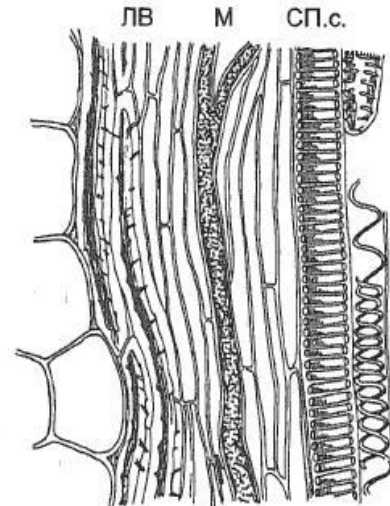


Рис. Поперечный разрез кожицы: К — кутикула; КС — кутикулярные слои; КЛ — клетчатка.

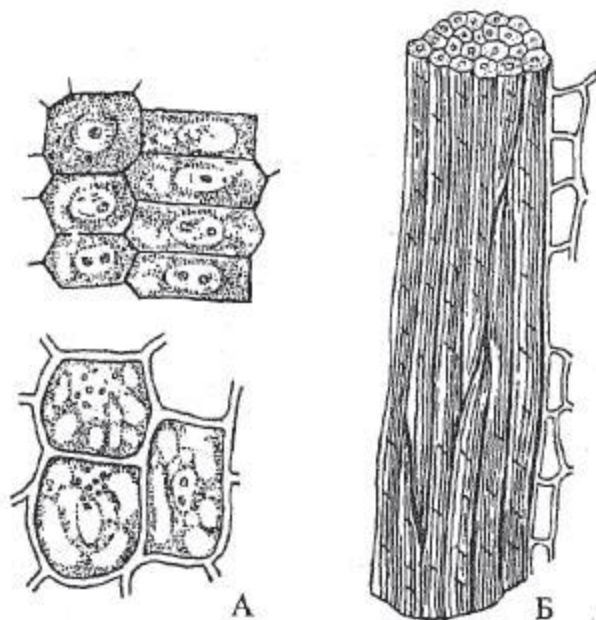


Рис. Виды клеток. А — молодые паренхимные клетки; Б — прозенхимные клетки.

Таблица **Время установления динамического равновесия в зависимости от характера измельчения сырья**

Лекарственное сырьё, действующие вещества	Методы измельчения	Время установления динамического равновесия, ч
Корни горичника, кумарины	Эксцельсиор	8
	Вальцевание	5
Корни алтея, полисахариды	Корнерезка	8
	Вальцевание	4
Соцветия ромашки, азулены и полисахариды	Эксцельсиор	5
	Вальцевание	3
Галлы турецкие, танин	Эксцельсиор	6
	Вальцевание	3

Таблица Свойства растворителей, используемых в качестве экстрагентов

Растворитель	Диэлектрическая проницаемость	Температура кипения, °С	Плотность при 20 °С, г/см ³	Поверхностное натяжение при 20 °С, Н/м×10 ³	Вязкость при 20 °С, мПа·с
Вода очищенная	78,2	100,0	1,00	72,75	1,00
Спирт метиловый	37,9	64,6	0,793	22,99	0,60
Спирт этиловый	25,2	78,39	0,789	22,03	1,20
Ацетон	20,7	56,24	0,790	23,70	0,32
Спирт пропиловый	19,7	97,2	0,804	22,90	2,23
Дихлорэтан	10,3	83,5	1,26	32,20	0,89
Метилен хлористый	9,1	40,00	1,33	27,50	0,45
Этилацетат	6,0	77,15	0,90	23,75	0,49
Хлороформ	4,7	61,26	1,49	27,14	0,57
Эфир этиловый	4,2	34,5	0,71	16,49	0,23
Бензол	2,3	78,50	0,88	28,87	0,65
Углерод четырёххлористый	2,2	76,80	1,595	25,68	0,97
Гексан	1,9	68,74	0,659	1,41	0,31

Таблица Время полного набухания некоторых видов растительного сырья

Наименование сырья	Время набухания, мин
Листья красавки и трифоли	50
Листья ландыша	90
Трава горицвета и плоды боярышника	150
Плоды* солянки и можжевельника	180
Трава эфедры и анабазиса	250
Соевые бобы	280
Хвоя еловая	400

*Плоды использованы в неизмельчённом виде.

Экстракция организованного сырья (методы)

Статические методы
(экстрагент порциями)

Динамические методы
(экстрагент и/или

Периодические
(сырье порциями)

Периодические
(сырье порциями)

Непрерывные
(сырье порциями)

Одноступенчатые
(мацерация)

Многоступенчатые

Прямоточные
(ремацерация)

Противоточные
метод Чулкова и др.

Одноступенчатые
(перколяция)

Многоступенчатые
(реперколяция)

Прямоточные

Противоточные
(акт. противоток)

Незаконченный

Законченный цикл

При изготовлении настоек из одной весовой части растительного сырья получают 5 объемных частей готового продукта, сильнодействующего сырья — 10 частей. В отдельных случаях настойки готовят (1:10) из сырья, не содержащего сильнодействующих веществ (настойка арники, календулы, боярышника) и в других соотношениях.

Настойки могут быть *простыми*, получаемыми из одного вида сырья, и *сложными*, представляющими смесь извлечений из нескольких растений, иногда с добавлением лекарственных веществ. Для получения настоек чаще используют высушенный растительный материал, в некоторых случаях — свежее сырье.

Способы приготовления

Для приготовления настоек используют способы:

- мацерация и ее разновидности;
- перколяция;
- растворение густых и сухих экстрактов.

Наименование	Исходное сырье и спирт	Основные сведения о препарате
Экстракт боярышника жидкий (Exstratum Crataegi fluidum)	Плоды, 70%	Флавоноиды. Для стимуляции и регуляции сердечно-сосудистой системы
Экстракт валерианы жидкий (Exstratum Valerianae fluidum)	Корни и корневища, 70%	Эфирное масло 0,5—2%; свободная изовалериановая кислота, дубильные вещества, алкалоиды. Седативное, спазмолитическое средство
Экстракт водяного перца жидкий (Exstratum Polygoni hydropiperis fluidum)	Трава, 70%	Флавоноиды, витамин К. Кровоостанавливающее средство
Экстракт крушины жидкий (Exstratum Frangulae fluidum)	Кора, 70%	Производные антрацена. Слабительное
Экстракт кукурузных рылец жидкий (Exstratum Stigmatis fluidum)	Рыльца кукурузные, 70%	Флавоноиды, витамины К и др. Желчегонное средство (холециститы, холангиты, гепатиты с задержкой желчеотделения)
Экстракт левзеи, или маральего корня, жидкий (Exstratum Leuzeae fluidum)	Корневища и корни, 70%	Лингнаны. Стимулирующее средство для больных с функциональными заболеваниями нервной системы и при переутомлении
Экстракт пассифлоры жидкий (Exstratum Passiflorae fluidum)	Трава, 70%	Алкалоиды. Седативное средство при неврастении, бессоннице
Экстракт пастушьей сумки жидкий (Exstratum Bursae pastoris fluidum)	Трава, 70%	Витамины К и др. Кровоостанавливающее при маточных, почечных и легочных кровотечениях
Экстракт пустырника жидкий (Exstratum Leonuri fluidum)	Трава, 70%	Эфирное масло, сапонины, дубильные вещества, алкалоиды. Успокаивающее средство при повышенной нервной возбудимости, сердечно-сосудистых неврозах, в ранних стадиях гипертонической болезни
Экстракт родиолы жидкий (Exstratum Rhodiola fluidum)	Корни, 40%	Гликозиды фенолоспиртов. Тонизирующее средство
Экстракт чабреца жидкий (Exstratum Thymi serpilli fluidum)	Корневища, 30%	Эфирное масло, содержащее тимол и карвакрол. Входит в состав отхаркивающего препарата — пертуссина
Экстракт элеутерококка жидкий (Exstratum Eleutherococci fluidum)	Корневища, 40%	Сапонины тритерпеновые. Средство, стимулирующее ЦНС
Экстракт чистеца буквицецветного жидкий (Exstratum Stachydis betonicaeflorae fluidum)	Надземные части, 40%	Усиливает сокращение матки. Применяется при субинволюции матки после родов и аборт, при функциональных маточных кровотечениях (воспалительного характера), кровотечениях на почве фибромисм

Все существующие способы экстрагирования классифицируют на: **статические** и **динамические**.

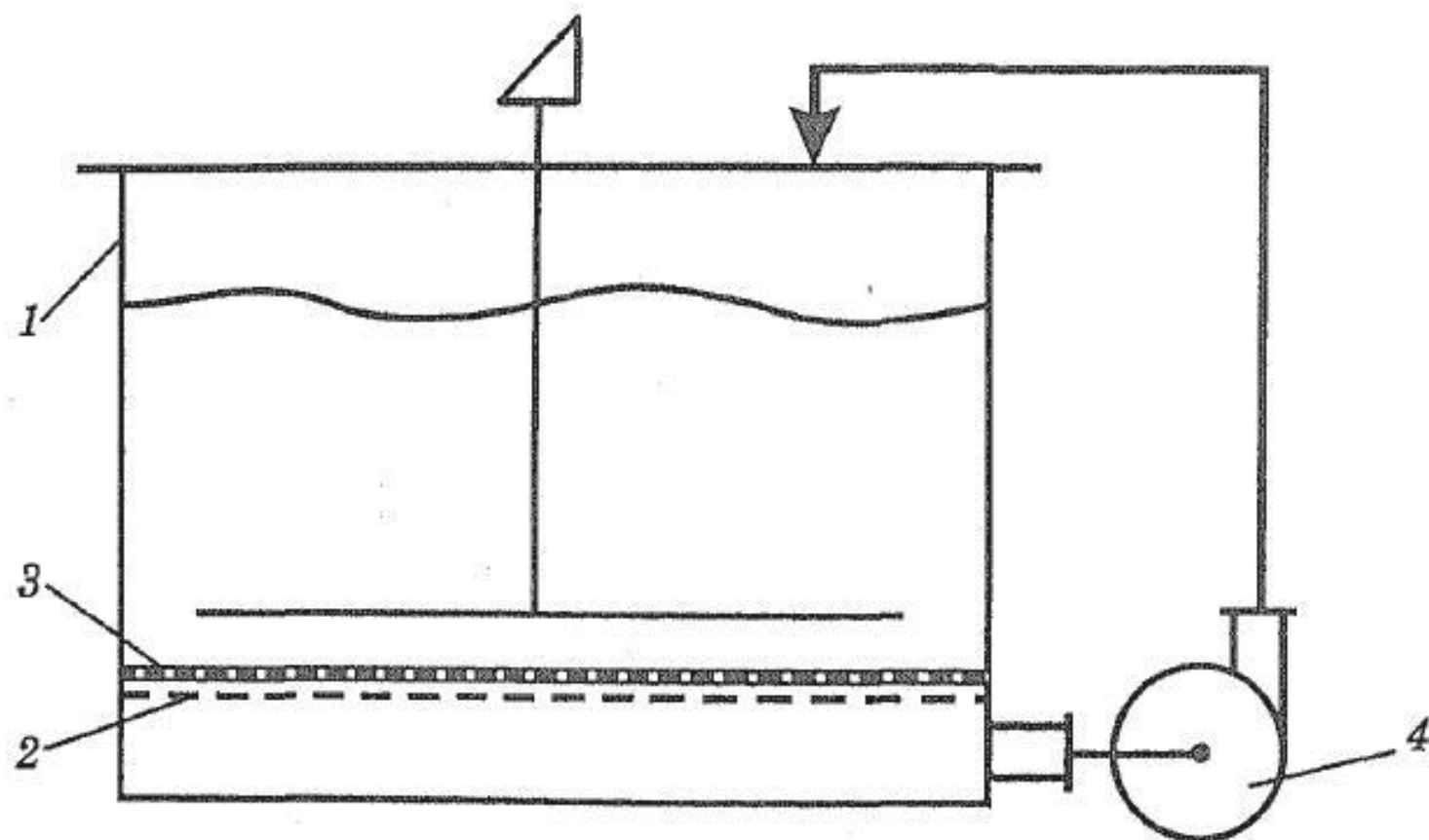
В **статических** способах сырье периодически заливают экстрагентом и настаивают определенное время. В **динамических** – предусматривается постоянная смена либо экстрагента, либо экстрагента и сырья.

Среди **статических и динамических** способов экстрагирования выделяют **периодические** – когда экстрагирование одной или нескольких порций сырья проводится в течение определенного времени, т. е. подача сырья (экстрагента и/или растительного материала) в экстракционные аппараты осуществляется *периодически*.

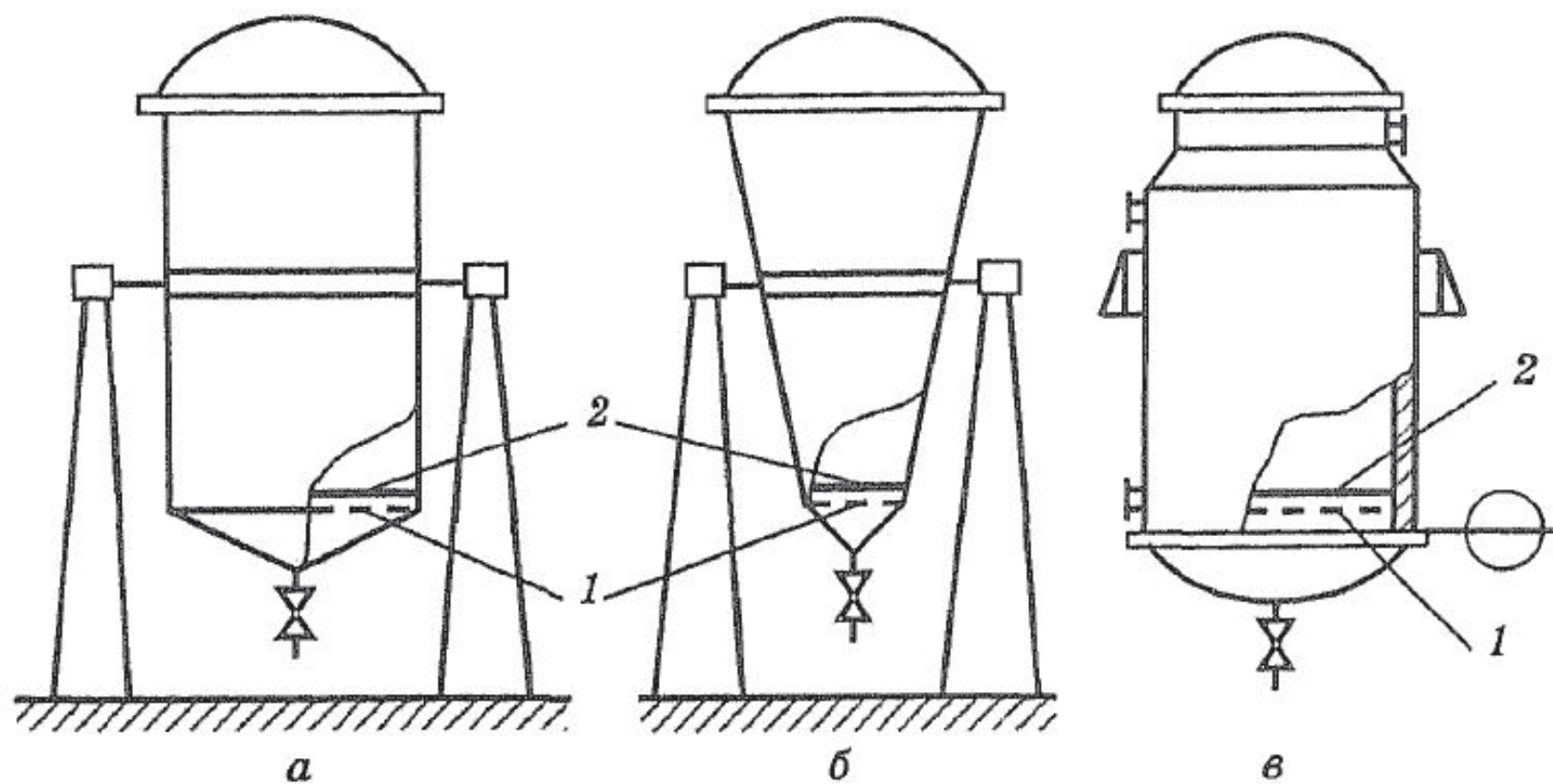
К статическим периодическим способам относятся **одноступенчатые** – *мацерация* - и **многоступенчатые** – *ремацерация, циркуляция с периодическим сливом* (это **многоступенчатые прямоточные**), а также **многоступенчатые противоточные** – *реперколяция* с периодическим сливом по Чулкову.

К **динамическим периодическим способам** – **одноступенчатые** – *перколяция* и **многоступенчатые** – *реперколяция с законченным и незаконченным* циклами.

Среди динамическим способов особо выделяют **непрерывные** (с непрерывной подачей сырья) – **прямоточные** (экстрагент и материал в одном потоке) и **противоточные** (активное движение навстречу экстрагента и растительного к материала).



Мацерационный бак с циркуляцией экстрагента



Перколяторы-экстракторы

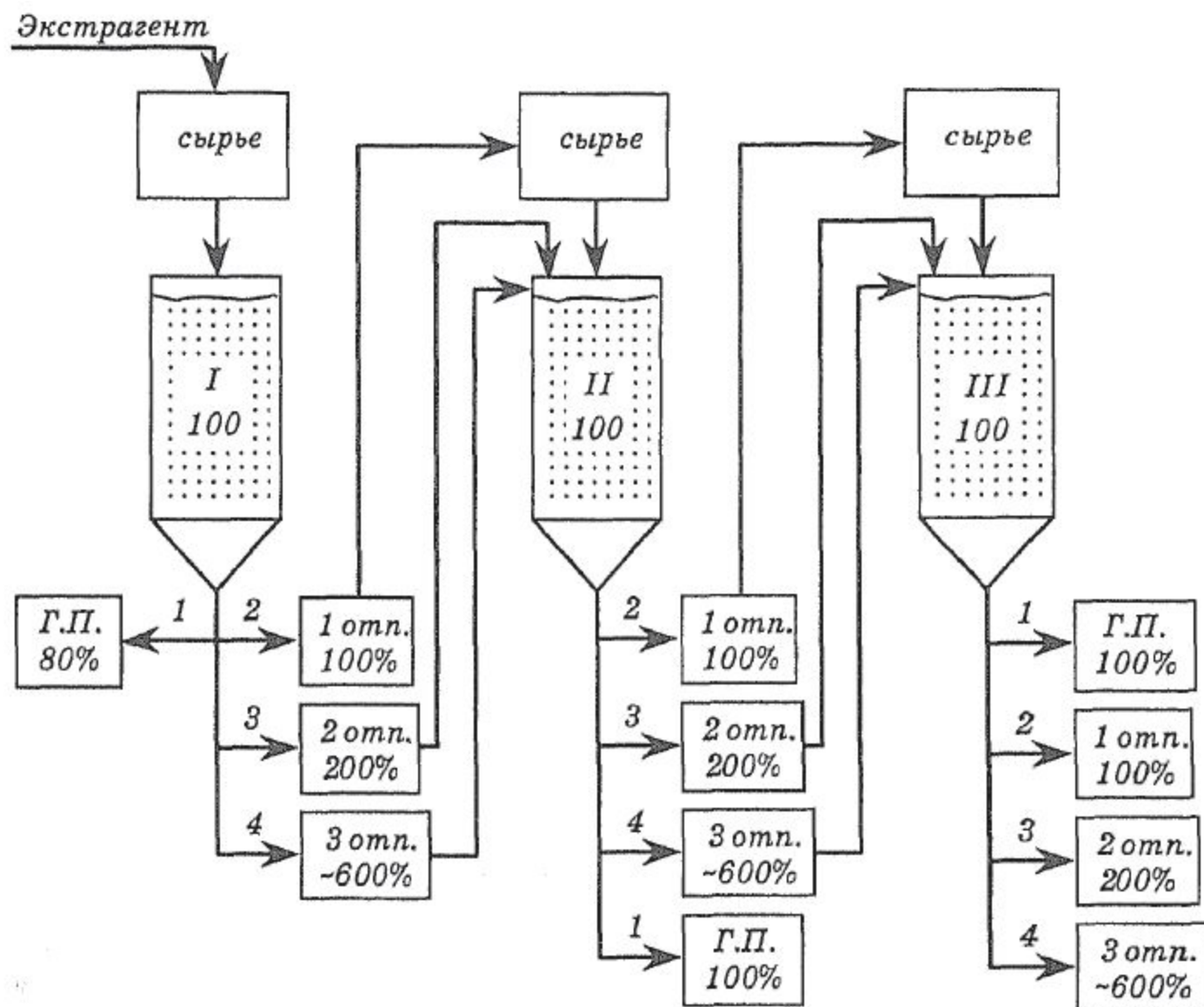


Схема реперколяции с делением сырья на равные части
с незаконченным циклом

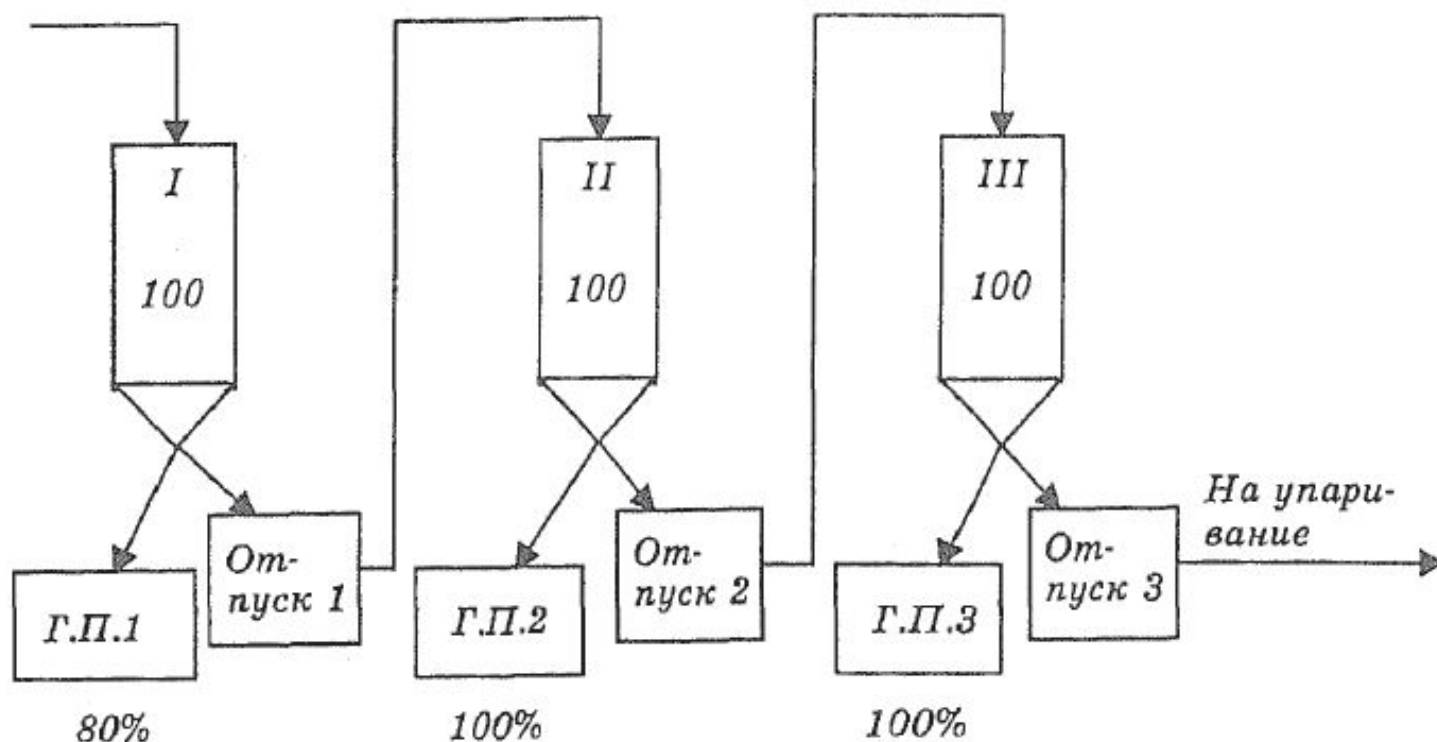


Схема реперколяции с делением сырья на равные части
с законченным циклом:

- Г.П.1 — первая порция готового продукта, 80%; Г.П.2 — вторая порция готового продукта, 100%; Г.П.3 — третья порция готового продукта, 100%; 1-, 2-, 3-й отпуски — соответственно из 1-, 2- и 3-го перколяторов

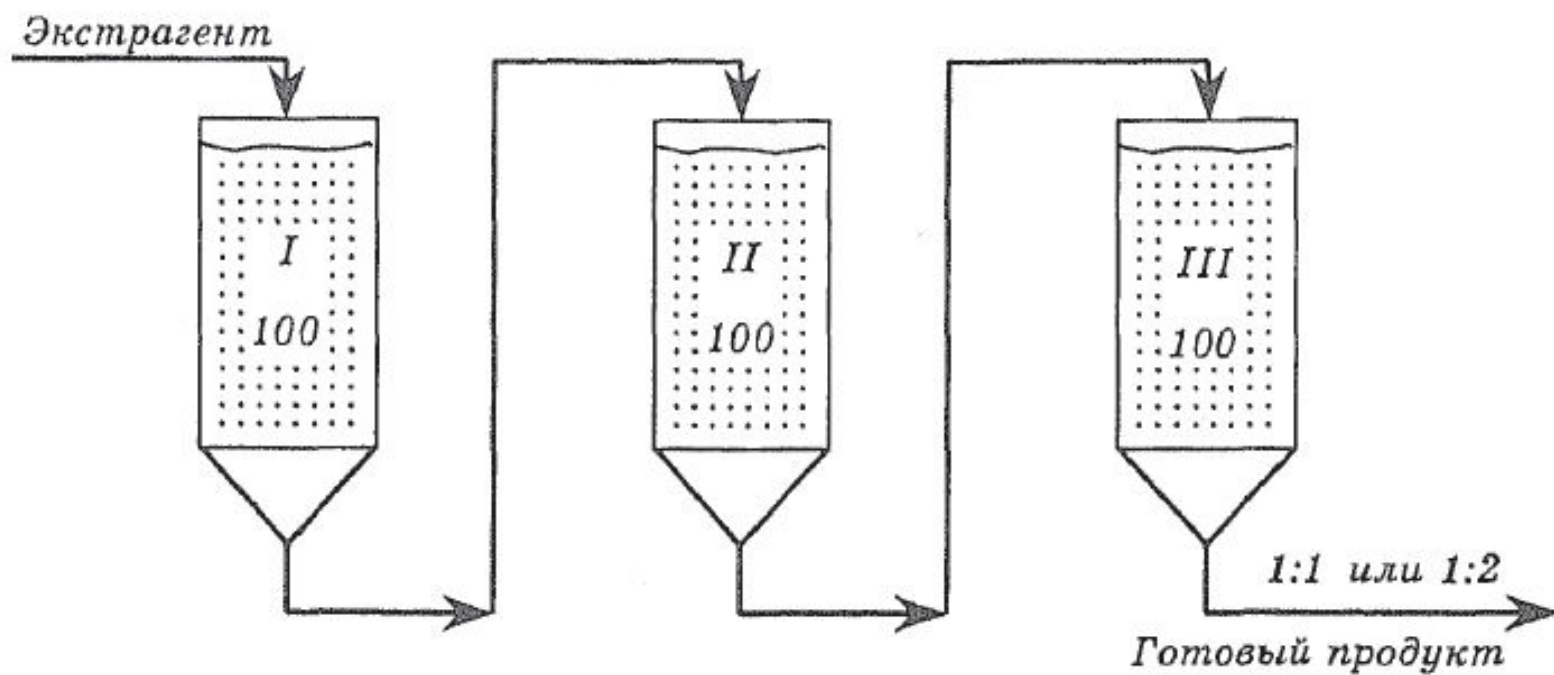


Схема реперколяции по Босину

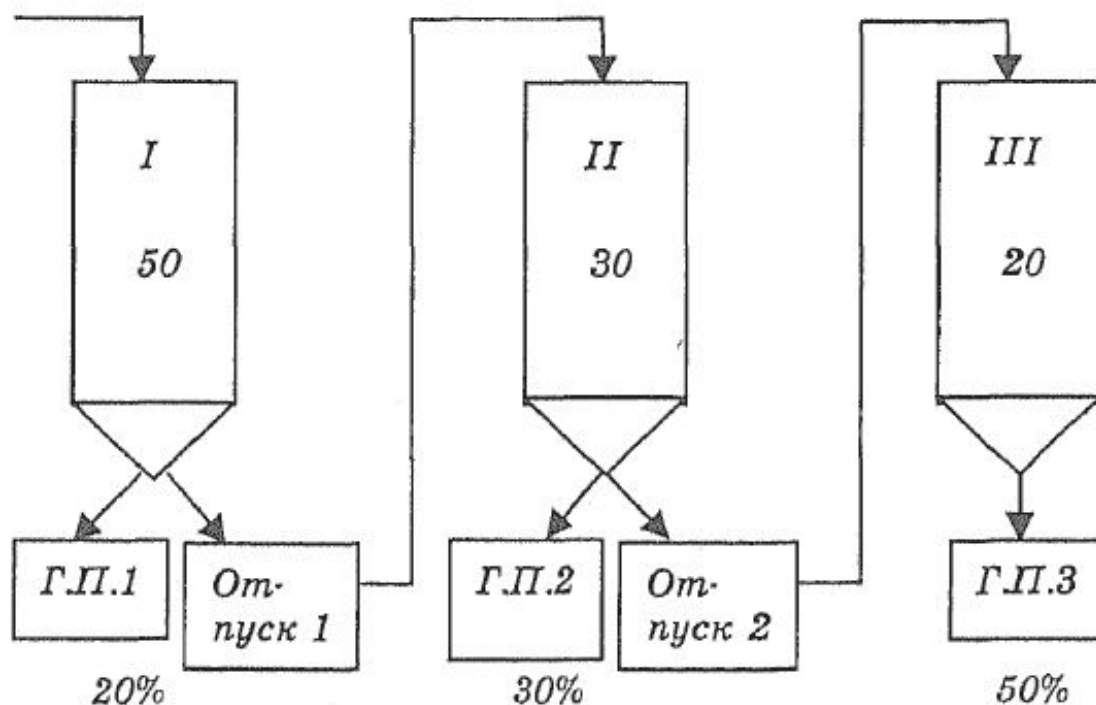


Схема реперколяции с делением сырья на неравные части по фармакопее США:

Г.П.1 — готовый продукт 1, в количестве 20% от общей массы сырья; Г.П.2 — готовый продукт 2, в количестве 30% от общей массы сырья; Г.П.3 — готовый продукт 3, в количестве 50% от общей массы сырья

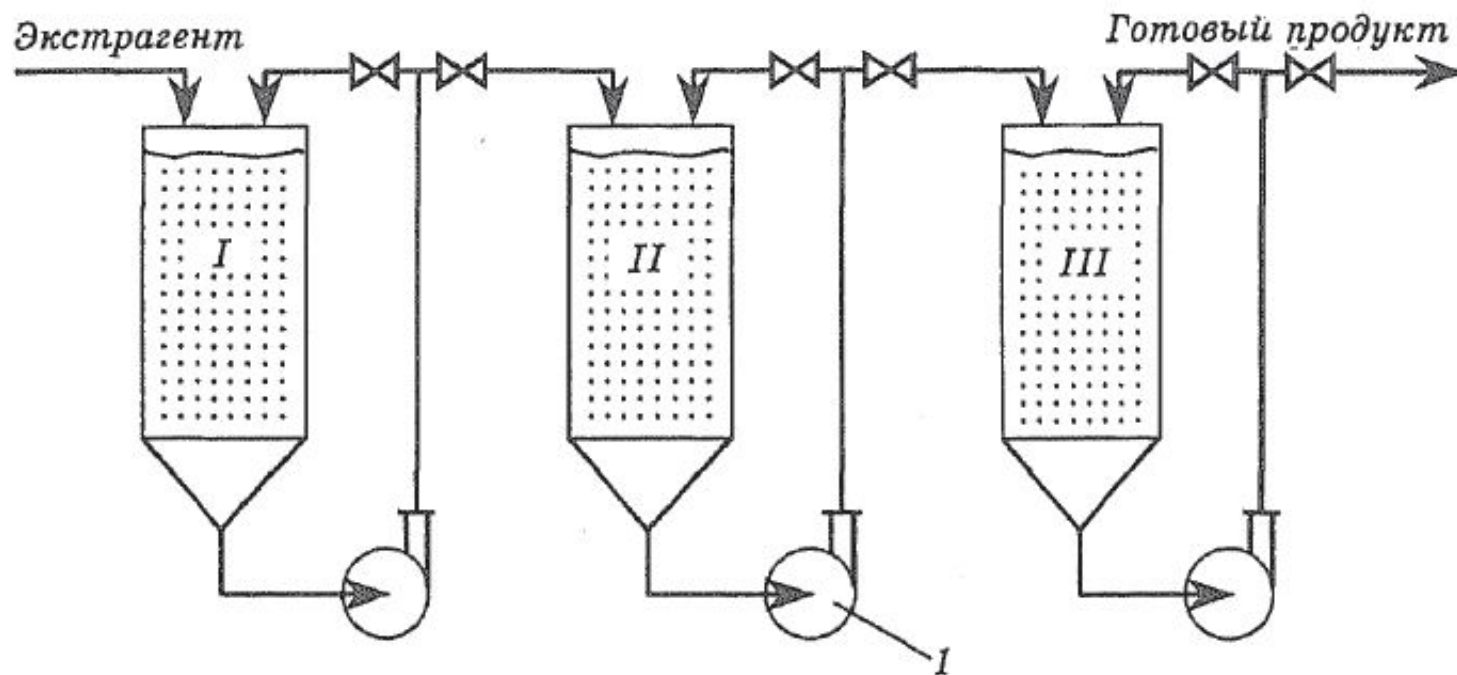


Схема реперколяции в батарее перколяторов
с циркуляционным перемешиванием

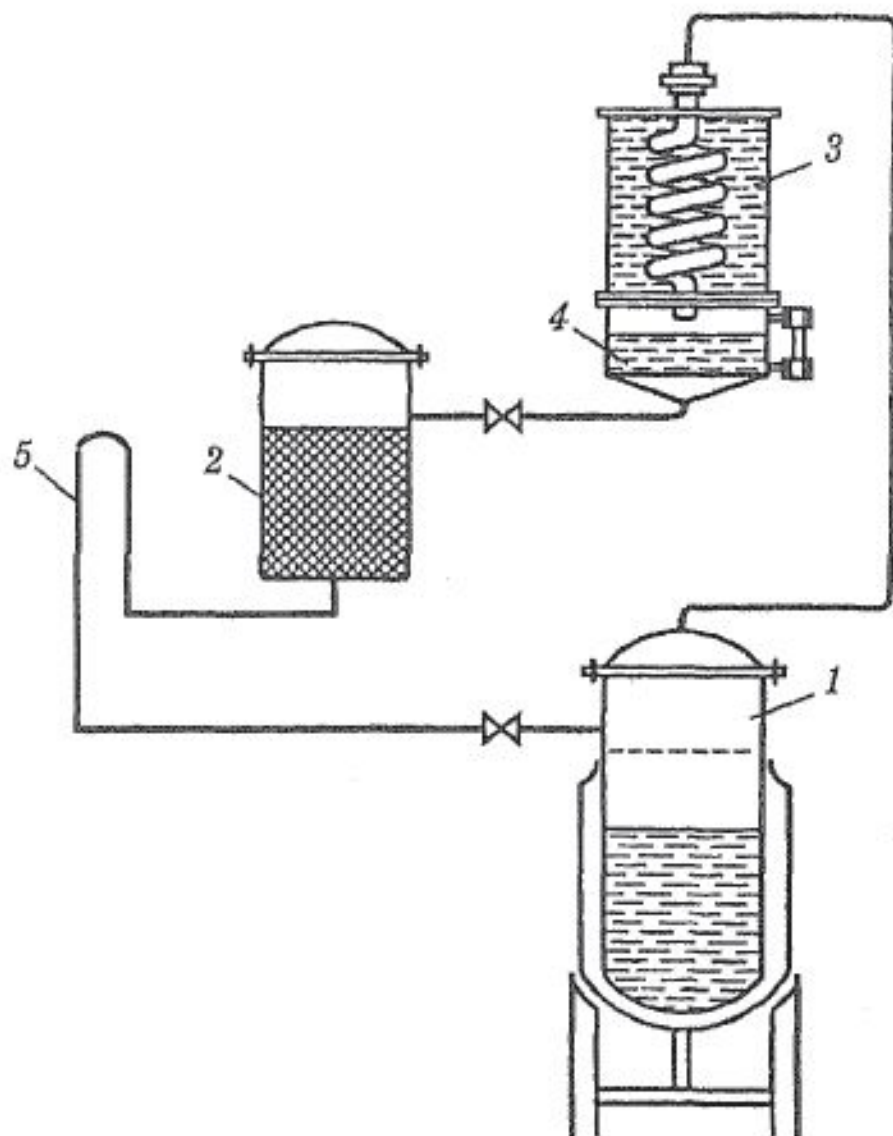


Схема циркуляционного аппарата
типа Сокслета

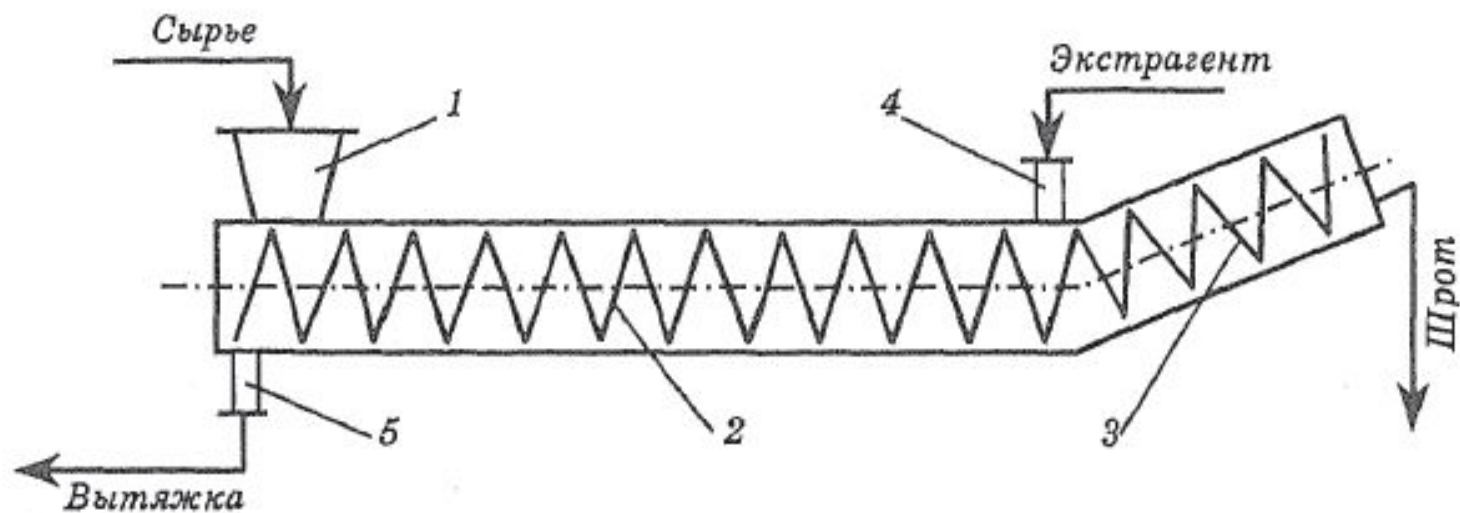


Схема шнекового горизонтального экстрактора:

1 — загрузочный бункер; 2 — шнек; 3 — наклонный шнек; 4, 5 — патрубок

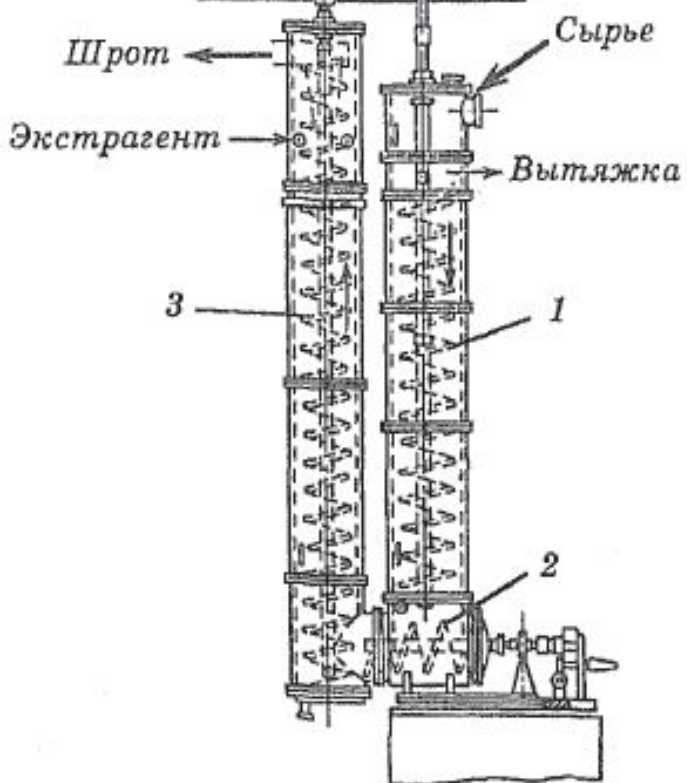


Схема шнекового
вертикального экстрактора

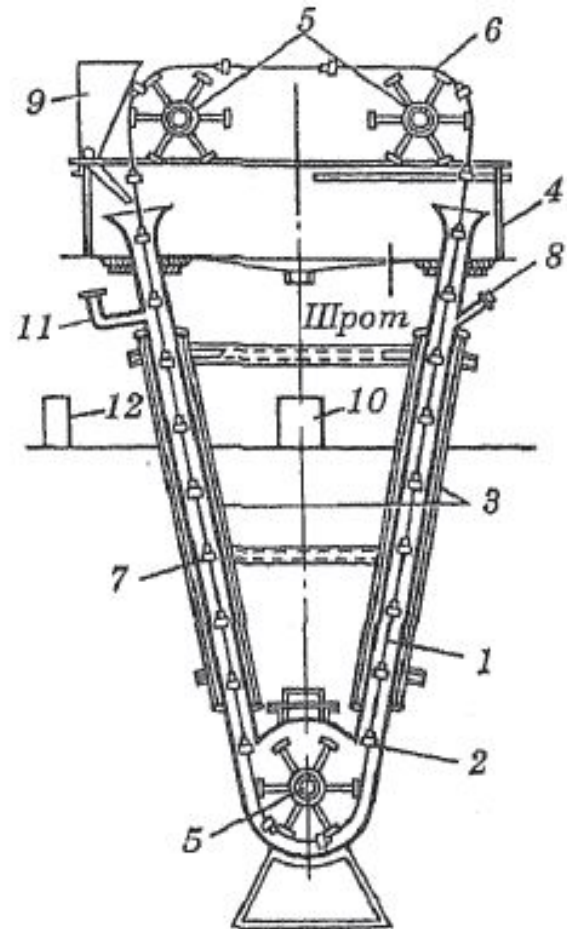


Схема дискового экстрактора

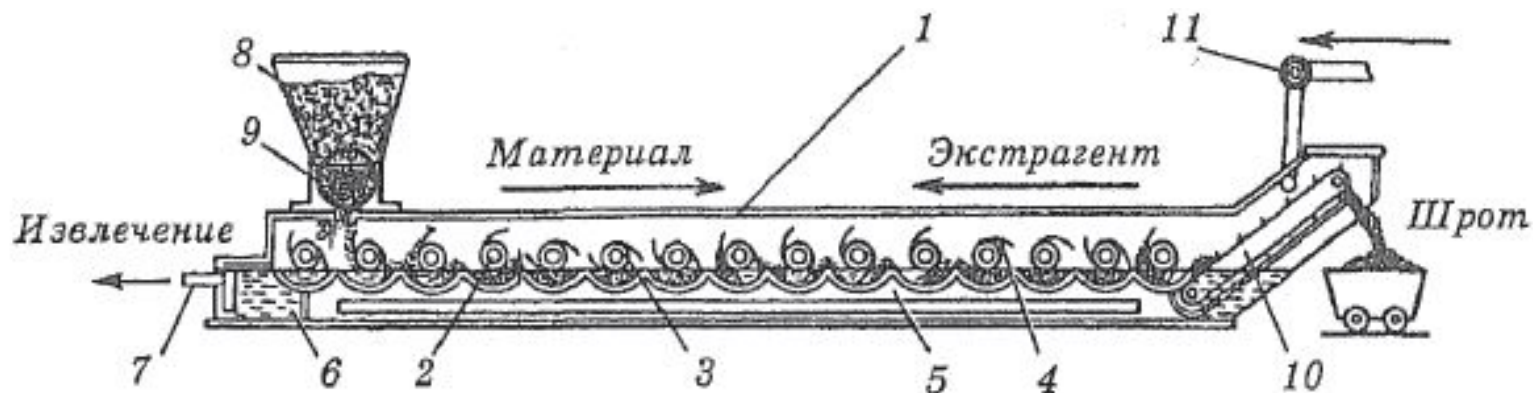


Схема пружинно-лопастного экстрактора

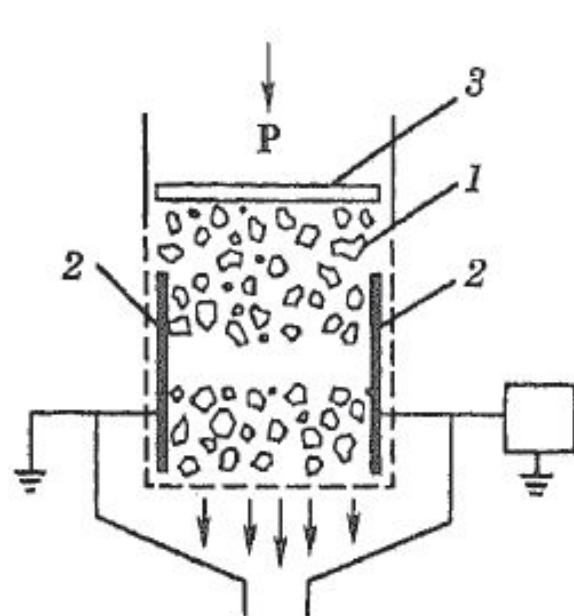
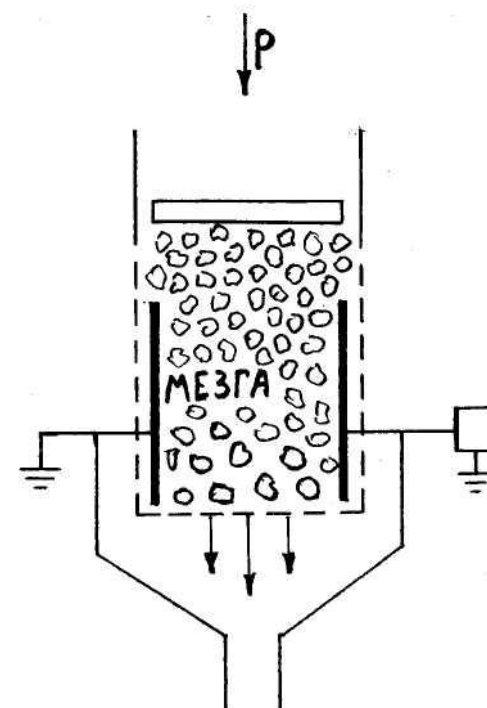


Схема импульсного электроплазмолизатора



Устройство электроплазмолизатора импульсного.

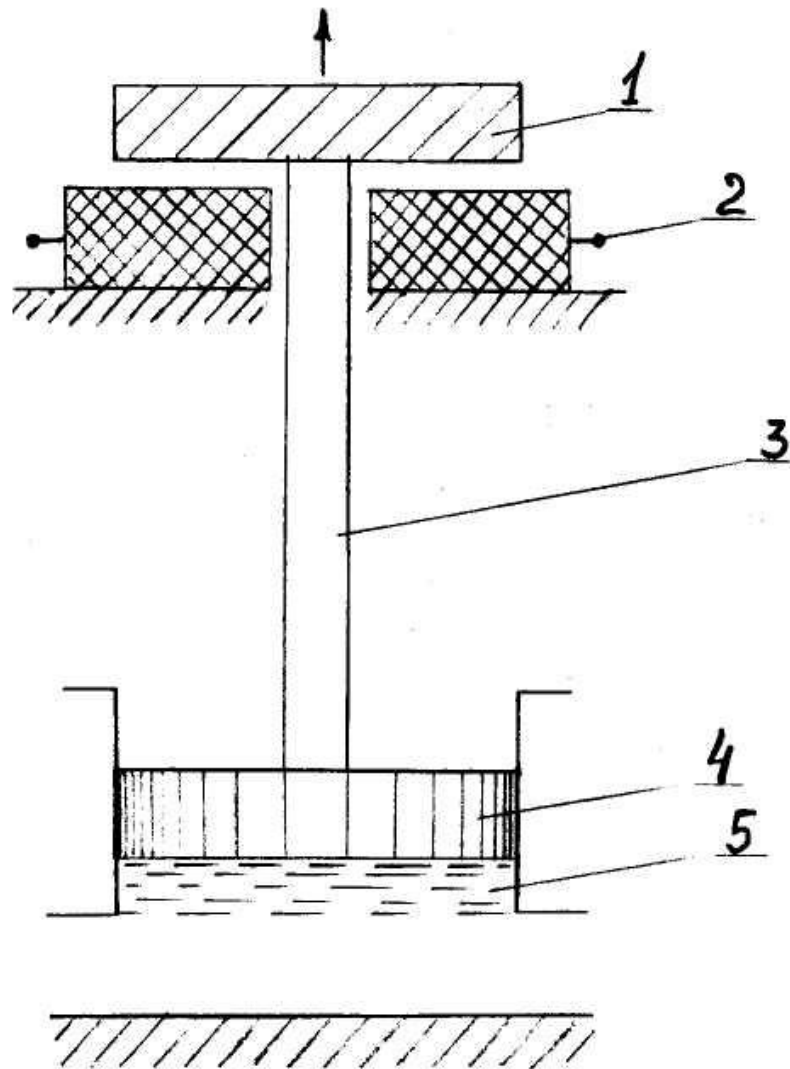


Схема магнитоимпульсного аппарата, работающего на разрыв жидкости.
1-металлический диск; 2-индуктор; 3-штанга; 4-поршень; 5-рабочая камера.



























