

М.В. ЛЕОНОВА, Ю.Н. КЛИМОЧКИН

**ЭКСТРАКЦИОННЫЕ МЕТОДЫ
ИЗГОТОВЛЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ
ИЗ РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ**

Учебно-методическое пособие

Самара
Самарский государственный технический университет
2012



МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
«САМАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ТЕХНИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

Кафедра органической химии

М.В. ЛЕОНОВА, Ю.Н. КЛИМОЧКИН

ЭКСТРАКЦИОННЫЕ МЕТОДЫ
ИЗГОТОВЛЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ
ИЗ РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ

Учебно-методическое пособие

Самара
Самарский государственный технический университет
2012

Печатается по решению редакционно-издательского совета СамГТУ

УДК 615.322/071/072/074

Л 47

Леонова М.В.

Л 47 Экстракционные методы изготовления лекарственных средств из растительного сырья: учебно-методическое пособие / *М.В. Леонова, Ю.Н. Климочкин* – Самара, Самар. гос. техн. ун-т. 2012. – 111 с.: ил.

Рассмотрены классификация и характеристика галеновых препаратов, основные методы изготовления лекарственных средств из растительного сырья. Приводятся общие методы анализа настоек и экстрактов.

Для студентов высших учебных заведений, обучающихся по специальности 020101 – Химия и 020201 – Фундаментальная и прикладная химия, специализация – Фармацевтическая химия.

УДК 615.322/071/072/074

Л 47

Рецензент: *к.т.н. С.Я. Карасева*

© М.В. Леонова, Ю.Н. Климочкин 2012

© Самарский государственный
технический университет, 2012

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время в медицинской практике важное место принадлежит лекарственным средствам растительного происхождения, так как они обладают широким спектром биологического действия, что позволяет использовать их для профилактики и лечения многих заболеваний.

Лекарственные средства, получаемые из растений (*фитопрепараты**), входят более чем в 85 фармакотерапевтических групп лекарственных средств и в большинстве своем не имеют равноценных синтетических заменителей.

В лекарственной терапии некоторых заболеваний используют преимущественно именно препараты растительного происхождения. Среди средств для лечения сердечно-сосудистой недостаточности доля фитопрепаратов составляет около 80%, а для лечения заболеваний печени и желудочно-кишечного тракта – около 75%. Преимущественно препаратами из лекарственного растительного сырья являются противокашлевые, отхаркивающие, слабительные, вяжущие средства. Этот факт объясняется тем, что многие природные соединения (*алкалоиды, карденолиды, флавоноидные гликозиды, ацилкумарины* и др.), несмотря на высокий уровень развития органической химии, синтезировать пока либо невозможно, либо экономически невыгодно. Вместе с тем даже при возможности синтеза таких соединений фитопрепараты обладают преимуществами благодаря наличию комплексов основных веществ с сопутствующими веществами, усиливающими их биологическую активность.

Кроме того, препараты растительного происхождения содержат вещества, созданные в живой системе, и поэтому могут органично участвовать в обменных процессах человеческого организма, что позволяет применять их при хронических заболеваниях в течение длительного времени. Именно по этой причине препараты из растительного сырья, как правило, менее аллергенны, чем синтетические ле-

* - значения слов и терминов, выделенных курсивом, приводятся в разделе «Словарь терминов»

карственные средства. Они обладают рядом неоспоримых достоинств: низкой токсичностью, легкой усвояемостью человеческим организмом, возможностью длительного их применения без риска возникновения побочных явлений, мягкостью и надежностью действия.

В последнее десятилетие во всем мире наблюдается повышенный интерес практической медицины к лекарственным препаратам, получаемым из растительного или животного сырья. Они входят в специфическую группу лекарственных средств, называемых галеновыми препаратами.

«Галеновые препараты» – исторически сложившийся термин, применявшийся еще в средние века Парацельсом к препаратам знаменитого римского врача и фармацевта Клавдия Галена (131-201 н.э.). Гален впервые выдвинул предположение, 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 собой комплекс веществ сложного состава. В этом их отличие от химико-фармацевтических препаратов, которые являются индивидуальными веществами. Особую подгруппу составляют новогаленовые препараты, появившиеся в 60-х годах XX века, которые представляют собой экстракты (извлечения), максимально или полностью освобожденные от балластных веществ.

К достоинствам галеновых препаратов следует отнести то, что они весьма просты в изготовлении, и экономически более выгодны в производстве, чем соответствующие химически чистые вещества, в том числе и потому, что материал растительного или животного происхождения является воспроизводимым сырьем. Производство синтетических лекарственных средств, как правило, связано с потреблением большого количества химического сырья, применением сложной аппаратуры и нередко приводит к малому выходу продукции.

Кроме того, не всегда удается синтезировать те или иные лекарственные вещества, например гликозиды наперстянки, благоприятное действие которых на организм человека, известно уже давно.

Лечебное действие галеновых препаратов обусловлено не одним действующим веществом, а всем комплексом биологически активных веществ, усиливающих или ослабляющих действие основного вещества. В любом растении можно найти ряд веществ, начиная от неорганических и кончая белками, ферментами, пигментами, витаминами, фитонцидами. Все эти вещества переходят в экстракты, поэтому галеновые препараты оказывают разностороннее физиологическое действие и представляют собой группу ценных лекарственных средств, занимающую важное место в современном лекарственном арсенале. Значимость их возрастает в связи с производством таких уникальных препаратов, как препараты ферментов и гормонов, фитонцидов и биогенных стимуляторов, воспроизводство которых синтетическим путем невозможно или экономически нецелесообразно.

Значительную долю лекарственных препаратов растительного происхождения на фармацевтических производствах получают методом экстракции, поэтому в следующих разделах пособия рассмотрены сущность процесса экстракции, особенности экстрагирования из сырья с клеточной структурой и методы получения экстракционных препаратов.

1. КЛАССИФИКАЦИЯ И ХАРАКТЕРИСТИКА ГАЛЕНОВЫХ ПРЕПАРАТОВ

Галеновые препараты представляют собой специфическую группу лекарственных средств, содержащих комплексы веществ сложного состава. К ним относятся различные экстракционные препараты из растительного и животного сырья, водные и неводные растворы, сиропы, ароматные воды, препараты витаминов, фитонцидов, биогенных стимуляторов и др. В зависимости от методов получения классификацию галеновых препаратов можно представить следующей схемой:



Рис. 1. Классификация галеновых препаратов

В зависимости от исходного сырья все современные галеновые препараты можно объединить в три основные группы:

- 1) фитопрепараты;
- 2) органопрепараты (препараты из сырья животного происхождения, например препараты гормонов, ферментов и др.);
- 3) сложные фармацевтические препараты разной природы и назначения (сиропы, воды ароматные, растворы, мыльно-крезоловые препараты и др.).

Группа фитопрепаратов включает в себя:

- настойки;
- экстракты;
- экстракты-концентраты;
- масляные экстракты;
- новогаленовые препараты;
- препараты из свежих растений (соки, экстракты).

Настойки – это жидкие спиртовые или водноспиртовые извлечения, полученные обычно из высушенного или свежего растительного или животного сырья без нагревания и удаления экстрагента. Готовят их в соотношении 1 : 5 или 1 : 10, т.е. из одной весовой части лекарственного растительного сырья получают 5 или 10 объёмных частей готового продукта. Соотношение 1 : 10 используют, как правило, для приготовления настоек из сырья, содержащего сильнодействующие вещества.

Настойки появились в XIV столетии и введены в медицинскую практику Парацельсом (1493-1541 гг.). В качестве экстрагента для приготовления настоек обычно используют спиртовые или водноспиртовые растворы различной концентрации – от 30% до 70%.

Экстракты – это основная и наиболее крупная группа галеновых препаратов. Экстракты представляют собой более концентрированные вытяжки биологически активных веществ из лекарственного растительного сырья жидкой, твёрдой или густой консистенции. Концентрация действующих веществ в экстрактах либо соответствует концентрации их в растительном материале, либо значительно пре-

вышает ее. В зависимости от природы используемого экстрагента различают водные, спиртовые, эфирные, масляные экстракты и также экстракты, полученные с помощью сжиженных газов или сверхкритических флюидов. В зависимости от консистенции экстракты классифицируются на жидкие, густые и сухие.

Жидкие экстракты – спиртовые или водноспиртовые извлечения, полученные в соотношении 1:1.

Жидкие экстракты – это препараты, в которых, как правило, одна часть по массе или объёму эквивалентна одной части исходного высушенного лекарственного сырья. Эти препараты стандартизуют согласно фармакопейным статьям, если необходимо, на соответствие требованиям относительного содержания растворителя, действующих веществ или сухого остатка.

Жидкие экстракты нашли широкое распространение в фармацевтической промышленности благодаря следующим преимуществам: одинаковые соотношения между действующими веществами, содержащимися в лекарственном сырье и в готовом препарате; удобство в отмеривании; возможность получения без применения выпаривания позволяет получить жидкие экстракты, содержащие летучие вещества (эфирные масла). Однако существует и ряд недостатков, к которым относятся следующие: повышенное содержание сопутствующих веществ, извлеченных из растительного сырья; появление осадков при незначительных понижениях температуры или частичном испарении спирта; необходимость герметичной упаковки и хранения при температуре 15-20°C; неудобство при транспортировке из-за больших объемов экстрагента.

Густые экстракты – это концентрированные вытяжки – водные, водноспиртовые или эфирные извлечения из лекарственных растений или животного сырья, представляющие собой густые темные массы, не выливающиеся из сосуда. Густые экстракты – это довольно вязкие массы с содержанием влаги не более 25%. Они должны содержать не менее 70% сухого остатка по массе.

Сухие экстракты – это концентрированные вытяжки – водные, спиртовые или водноспиртовые извлечения из растительного или животного сырья, которые после удаления экстрагента и высушивания, представляют собой сыпучие порошки или пористые губчатые массы, содержащие около 5% влаги. Сухие экстракты обычно содержат не менее 95% сухого остатка по массе. К ним могут прибавлять соответствующие вспомогательные вещества или сухой экстракт другой концентрации, которые используются при изготовлении конкретного препарата.

Положительными качествами густых и сухих экстрактов является то, что они содержат балластных веществ меньше, чем жидкие, и более транспортабельны. Сухие экстракты к тому же очень технологичны – легко отвешиваются, смешиваются, растворяются. К недостаткам густых экстрактов можно отнести то, что при длительном хранении они могут высыхать и становиться более концентрированными или наоборот – отсыревать и портиться.

Для изготовления густых и сухих экстрактов используют измельченное растительное сырье – траву, корни, плоды; в качестве экстрагента используются вода, спирт, водноспиртовые смеси и в редких случаях диэтиловый эфир. Экстракты получают также с помощью сжиженных газов – диоксида углерода, бутана, пропана, хладонов (фторхлорпроизводных низших углеводородов) и сверхкритических флюидов. При получении сухих экстрактов используются те же экстрагенты, что и для густых, кроме эфира и сжиженных газов.

Экстракты-концентраты – это особая группа экстрактов, основное назначение которых заключается в том, чтобы служить исходными материалами для быстрого приготовления настоев и отваров. В результате использования экстрактов-концентратов трудоемкие операции по приготовлению настоев или отваров сводятся к простому растворению или смешению соответствующего количества концентратов с водой. При приготовлении экстрактов-концентратов в качестве экстрагента применяются водные растворы спирта низких концентраций (20-30%). Различают жидкие экстракты-концентраты и

сухие. Жидкие концентраты готовят в соотношении 1:2, сухие – в соотношении 1:1. Это означает, что из 1 части по массе растительного материала получают две объемные части жидкого экстракта-концентрата или 1 часть по массе сухого экстракта-концентрата. Технология получения жидких и сухих концентратов аналогична технологии приготовления жидких и сухих экстрактов.

Масляные экстракты или медицинские масла – это извлечения из лекарственного растительного сырья, полученные с использованием растительных или минеральных масел. В настоящее время в медицинской практике используют масляные экстракты из листьев белены, травы зверобоя, мякоти плодов шиповника, семян шиповника, облепихи и др.

2. ЭКСТРАКЦИЯ И ВЫБОР ЭКСТРАГЕНТА

Как уже отмечалось, значительную долю галеновых препаратов составляют экстракционные препараты – это настойки, экстракты, концентраты и новогаленовые препараты из растительного сырья, препараты гормонов и ферментов из сырья животного происхождения, препараты из свежих растений, препараты индивидуальных веществ и ряд других. Основным технологическим процессом, позволяющим извлекать биологически активные компоненты из растительного или животного сырья, является экстракция.

Экстракция (от латинского слова *extragere*, что означает «извлекаю, вытягиваю») представляет собой метод извлечения вещества из раствора или сухой смеси с помощью избирательного (селективного) растворителя (экстрагента). Различают экстракцию в системе «твердое тело – жидкость» и в системе «жидкость – жидкость». Наиболее широко в производстве галеновых препаратов распространена экстракция в системе «твердое тело – жидкость», где твердым телом является лекарственное растительное сырье или сырье животного происхождения, а жидкостью – экстрагент (растворитель).

Прежде чем приступить к рассмотрению экстракционных методов, используемых в фармацевтической промышленности для производства лекарственных средств из растительного сырья, необходимо ознакомиться с некоторыми сведениями о сущности процесса экстракции и факторах, влияющих на полноту и скорость экстрагирования.

Экстракция, как процесс, отличается определенной сложностью и включает в себя растворение, десорбцию, диффузию и др. Процесс извлечения из растительного сырья осложняется, прежде всего, из-за наличия клеточной оболочки, которая является основным препятствием при проникновении внутрь клетки растворителя и при выходе экстрактивных веществ наружу (см. рис. 2). С помощью методов электронной микроскопии и рентгеновской дифрактометрии установлено, что клеточная оболочка растений представляет собой плотную войлокоподобную перегородку, образованную *мицеллярными* нитями целлюлозы состава $(C_6H_{10}O_5)_n$, где n может составлять от 600 до 30000. Кроме того, имеются оболочки пектиновые, протобелковые и др.

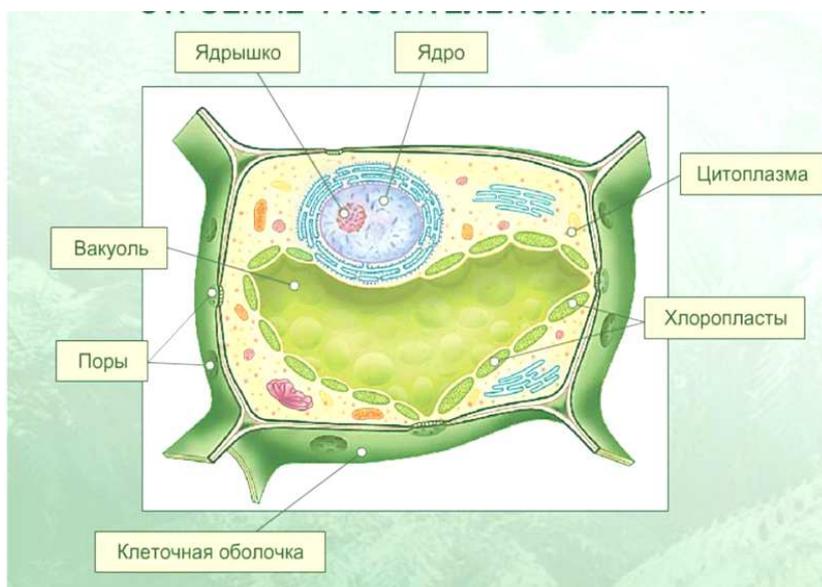


Рис.2. Строение растительной клетки

Оболочка клетки пронизана ультрамикрорами диаметром 0,01-0,001 мкм и зачастую покрыта веществами, уменьшающими эти поры, либо вообще их закупоривающими, – *протопектином, лигнином, суберином, кутином*, восками и др. Все они в воде мало или совсем нерастворимы, что снижает проникновение экстрагента через обо-

лочку внутрь клетки. Микропоры клеточной оболочки способны задерживать высокомолекулярные вещества, пропуская при этом низкомолекулярные соединения (как правило, биологически активные), частицы которых не превышают размеров пор. Наконец, имеется еще одна существенная особенность экстракции из растительного сырья – сорбционные явления, наблюдаемые в клетке после проникновения в нее экстрагента.

В процессе экстракции из сырья с клеточной структурой можно выделить три основных стадии:

1. Пропитывание сухого растительного материала экстрагентом. Этот процесс еще называют капиллярной пропиткой. Пропитывание происходит путем проникновения экстрагента в сырье и смачивания веществ, находящихся в сырье. Пропитывание растительного материала экстрагентом осуществляется за счет капиллярных сил. По каналам, образованным кусочками измельченного растительного материала, по межклеточным ходам и ультрамикропорам экстрагент проникает внутрь клетки. Затем экстрагент заполняет клеточное пространство и вытесняет воздух, что очень существенно в процессе экстракции, так как увеличивается площадь контакта с сырьем.

2. Растворение компонентов растительной клетки. На этой стадии экстрагирования происходит образование первичного сока. При проникновении экстрагента в материал в клетке образуется концентрированный раствор растворимых в этом экстрагенте веществ. Этот раствор называется первичным соком.

Растворение компонентов растительной клетки происходит, когда растворитель, проникнув внутрь клетки, вступает во взаимодействие со всеми компонентами клеточных мембран и клеточного содержимого. В результате такого взаимодействия хорошо растворимые вещества десорбируются и растворяются в экстрагенте, остальные – набухают или *пептизируются*.

Наибольшее набухание растительного сырья вызывает вода. При использовании в качестве экстрагента спирта степень набухания сырья зависит от концентрации спирта. Чем выше концентрация спирта,

тем степень набухания меньше. Следовательно, меньше раскрываются поры, и труднее происходит процесс экстракции.

3. Переход растворенных веществ в экстрагент. Массообмен – это процесс перехода вещества из одной фазы в другую. В случае производства экстракционных препаратов это переход вещества из растительного материала в экстрагент, т.е. из твердой фазы в жидкую через пористые клеточные стенки.

По мере увеличения концентрации экстрактивных веществ в жидкой фазе скорость обратного процесса возрастает. В некоторый момент времени наступает состояние динамического равновесия. В этом случае процесс массообмена прекращается. Таким образом, переход вещества возможен только из фазы с большей концентрацией в фазу с меньшей концентрацией, т.е. при наличии разности концентраций, и эта разность концентраций является основной движущей силой процесса массопередачи.

Поскольку процесс массообмена – это диффузионный процесс, то целесообразно рассмотреть все виды диффузии, имеющей место при экстракции из растительного материала. Диффузия бывает:

- молекулярная;
- конвективная.

Молекулярная диффузия подразделяется на следующие виды:

- внутренняя;
- свободная.

Молекулярная диффузия – это процесс переноса вещества (биологически активного вещества) за счет хаотического движения самих молекул в неподвижной среде. Математическое выражение закона свободной молекулярной диффузии имеет следующий вид:

$$S_{\text{св}} = \frac{D_{\text{св}} \times F \times T \times \Delta C}{d}, \quad (1)$$

где $S_{\text{св}}$ – количество продиффундированного вещества, кг;

$D_{\text{св}}$ – коэффициент свободной молекулярной диффузии, в $\text{м}^2/\text{с}$;

F – поверхность на которой происходит диффузия, м^2 ;

T – время диффузии, с;

ΔC – разность концентраций на границе раздела фаз, кг/м³;

d – толщина диффузионного (пограничного) слоя, м.

Механизм диффузии вещества через клеточную оболочку заключается в следующем: молекулы диффундируемого вещества вначале сорбируются из первичного сока материалом мембраны стенок растительной клетки, затем диффундируют через нее и десорбируются с другой стороны перегородки, накапливаются в пограничном (диффузионном слое) и только затем перемещаются в растворитель (рис. 3).

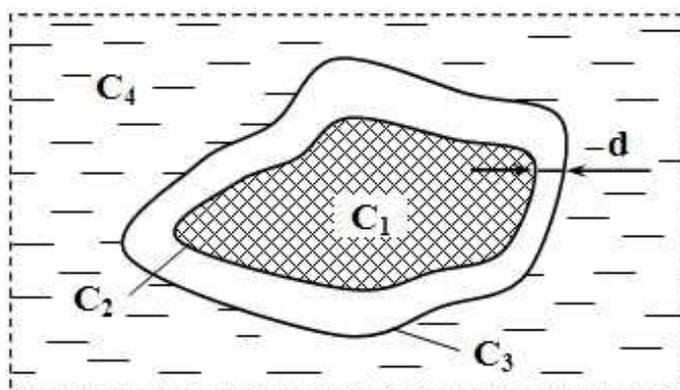


Рис. 3. Частица растительного материала в экстрагенте:

C_1 – концентрация экстрагируемых веществ внутри частицы; C_2 – концентрация экстрагируемых веществ на поверхности частицы; C_3 – концентрация экстрагируемых веществ на поверхности диффузионного пограничного слоя;

C_4 – концентрация экстрагента в объеме, омывающем частицу;

d – толщина диффузионного пограничного слоя

Пограничный (диффузионный) слой – это концентрированный раствор вещества у границы раздела твердой и жидкой фаз. Этот слой оказывает основное сопротивление молекулярной диффузии, его толщина существенно влияет на интенсивность массообмена. С увеличением диффузионного слоя количество экстрагируемого вещества в жидкой фазе возрастает очень медленно, а с уменьшением слоя – быстро, поскольку разность концентраций максимальна.

Молекулярную диффузию (свободную) характеризуют коэффициентом $D_{\text{своб}}$, который может быть определен из уравнения Эйнштейна:

$$D_{\text{своб}} = \frac{R \times T}{N_0} \times \frac{1}{6\pi \times \eta \times r}, \quad (2)$$

где R – газовая постоянная Клайперона (8,32 Дж/град × моль);

T – температура по шкале Кельвина;

N_0 – число Авогадро;

π – 3,14;

η – вязкость жидкой фазы, м²/с;

r – радиус диффундирующей частицы (молекулы, иона), м.

Коэффициент молекулярной диффузии (свободной) – это постоянная величина, которая характеризует способность вещества проникать вследствие диффузии в неподвижную среду и, как видно из уравнения (2), увеличивается с повышением температуры и уменьшается с увеличением вязкости среды и размера диффундирующих частиц вещества. Следовательно, чем меньше радиус диффундирующих частиц, тем быстрее идет диффузия.

При экстрагировании из растительного сырья идет диффузия биологически активных веществ из внутренних структур частицы материала. Наличие пористой перегородки, межклеточного пространства и клеточных ходов снижает скорость диффузии.

Весь сложный комплекс диффузионных явлений, протекающих внутри растительного материала, называют внутренней диффузией. Для выражения коэффициента внутренней диффузии в уравнение Эйнштейна (2) вводят поправочный коэффициент B , учитывающий все вышеперечисленные осложнения. В этом случае коэффициент внутренней диффузии будет выражаться следующим уравнением:

$$D_{\text{вн.}} = \frac{R \times T}{N_0} \times \frac{1}{6\pi \times \eta \times r \times B}, \quad (3)$$

Для материала с клеточной структурой значение коэффициента внутренней диффузии значительно меньше, чем значение коэффициента свободной диффузии.

Поскольку молекулярная диффузия проходит в неподвижной системе, она протекает относительно медленно. Поэтому наибольшее практическое значение имеет диффузия в движущейся среде, так на-

зываемая конвективная диффузия. В этом случае молекулы вещества переходят из одной фазы в другую не только вследствие молекулярного движения, но и механически – за счет движения экстрагента (перемешивание, циркуляция экстрагента и т.п.).

Конвективная диффузия подчиняется закономерностям, согласно которым величина диффузии возрастает с увеличением поверхности массообмена, разности концентраций, продолжительности процесса и коэффициента конвективной диффузии. Уравнение конвективной диффузии имеет следующее выражение:

$$S_{\text{конв.}} = \beta \cdot F \cdot \Delta C_{\text{частн.}} \cdot \tau, \quad (4)$$

где $S_{\text{конв.}}$ – количество вещества, перенесенное конвективной диффузией, кг;

β – коэффициент конвективной диффузии, м/с, представляющий собой количество вещества, перенесенное движущейся жидкостью за 1 с с единицы поверхности 1 м^2 при разности концентрации в 1 кг/м^3 ;

F – площадь поверхности диффузионного процесса, м^2 ;

$\Delta C_{\text{частн.}}$ – разность концентрации вещества у поверхности раздела фаз и в центре движущегося (частного) объема жидкости, кг/м^3 ;

τ – время, с.

Обычно коэффициент конвективной диффузии β во много раз больше коэффициента молекулярной диффузии D .

Суммарный процесс переноса вещества из частицы материала в экстрагент при наличии двух видов диффузии (молекулярной и конвективной) может быть представлен уравнением массопередачи:

$$S = K \cdot F \cdot \Delta C \cdot \tau, \quad (5)$$

где K – коэффициент массопередачи, м/с.

Таким образом, количество вещества, переходящее из фазы в фазу (в нашем случае из клетки в экстрагент) зависит от коэффициента массопередачи K , поверхности раздела фаз F , разности концентрации ΔC и времени τ .

Коэффициент массопередачи суммирует значения всех видов диффузии, имеющих место при экстракции растительного материала, и определяется из уравнения:

$$K = \frac{1}{\frac{2r}{\eta \times D_{\text{вн}}} + \frac{d}{D_{\text{св.}}} + \frac{1}{\beta}} \quad (6)$$

где r – радиус частиц растительного материала, м;

η – поправочный коэффициент на морфологические особенности растительных тканей;

d – толщина диффузионного пограничного слоя, м;

β – коэффициент конвективной диффузии, м/с;

D – коэффициент молекулярной диффузии, м²/с.

Анализ уравнений (1 – 6) показывает, что процесс экстракции зависит от многих факторов: степени измельчения сырья (размер частиц); разности концентраций; температуры; вязкости экстрагента; продолжительности экстрагирования и др. Факторов, влияющих на полноту и скорость экстрагирования, довольно много. Рассмотрим лишь наиболее значимые из них.

Степень измельчения сырья. Диффузионный процесс, основанный на непосредственном контакте экстрагента с содержимым клеток, осложняется тем, что клетки, содержащие действующие вещества, отделены от экстрагента слоем, не содержащим ценных веществ (эпидермис, пробка, кора). Для облегчения диффузионного процесса сырье должно быть измельчено. Этим достигается значительное увеличение поверхности соприкосновения между частицами сырья и экстрагента.

Согласно закону диффузии, количество извлеченного вещества тем больше, чем обширнее эта поверхность. Казалось бы, надо добиваться более тонкого измельчения. Однако это не всегда оправданно. При чрезмерно тонком измельчении сырье может слеживаться. Кроме того, увеличивается количество разорванных клеток, что влечет вымывание из клеток белков, пектинов и других высокомолекулярных

соединений, в результате чего вытяжки получаются мутными. Поэтому необходимо придерживаться оптимальных размеров измельчения крупного сырья. Например, листья, цветы, травы следует измельчать до 3-5 мм; стебли, корни, кору – до 1-3 мм, плоды и семена – до 0,3-0,5 мм. При этом в исходном материале будут сохраняться клеточная структура и преобладать диффузионные процессы, экстрагирование замедлится, но полученная вытяжка будет содержать меньше механических примесей и легче очищаться.

Разность концентраций. Поскольку разность концентраций является движущей силой диффузионного процесса, необходимо во время экстракции стремиться к максимальному перепаду концентраций. Достаточно высокую разность концентраций на границе раздела фаз можно поддерживать за счет перемешивания массы, более частой смены экстрагента (например, с помощью ремацерации), проведением противоточного процесса и др.

Температура. Повышение температуры ускоряет процесс экстрагирования (см. уравнение Эйнштейна 2). Но в условиях производств подогрев применяют только при экстракции водой. При использовании в качестве экстрагента спирта или эфира процесс экстракции проводят, как правило, при комнатной и более низкой температуре, поскольку повышение температуры может привести к увеличению потери экстрагента.

Вязкость экстрагента. С уменьшением вязкости экстрагента коэффициент диффузии увеличивается и, следовательно, менее вязкие жидкости способствуют более быстрому экстрагированию. Поэтому в случае применения вязких экстрагентов, таких как растительные масла, для ускорения процесса экстрагирования используется подогрев.

Продолжительность экстрагирования. Из уравнения массопередачи (5) следует, что количество вещества, продиффундировавшего через некоторый слой, прямо пропорционально времени экстракции. То есть при увеличении времени экстрагирования количество извлеченных веществ будет повышаться. Однако нужно стремиться к тому, чтобы полнота извлечения была достигнута в кратчайший срок, для

этого необходимо максимально использовать все факторы, ведущие к интенсификации процесса.

Помимо вышеперечисленных факторов, влияющих на полноту и скорость экстрагирования, определенную роль играют и такие свойства растительного сырья как пористость и порозность. Пористость сырья – это величина пустот внутри растительной ткани. Чем она выше, тем больше образуется внутреннего сока при набухании. Порозность – это величина пустот между кусочками измельченного материала. От величины пористости и порозности зависит скорость смачивания и набухания материала. Скорость набухания возрастает при предварительном вакуумировании сырья, а также при повышении давления и температуры.

Требования, предъявляемые к экстрагенту

Растворители, используемые при экстракции растительных и биологических материалов, называются экстрагентами. Экстрагент должен обладать способностью проникать через стенки клетки, избирательно растворять внутри клетки биологически активные вещества. Для того, чтобы обеспечить полноту извлечения действующих веществ и максимальную скорость экстрагирования, экстрагент должен отвечать следующим требованиям:

- растворять максимальное количество действующих веществ и минимальное балластных веществ;
- быть селективным (избирательным);
- легко проникать (диффундировать) через стенки клетки;
- быть физиологически индифферентным, т.е. не оказывать вредного воздействия на организм человека;
- быть химически индифферентным, т.е. растворитель не должен взаимодействовать с экстрагируемыми веществами;
- должен быть летучим, иметь низкую температуру кипения;
- быть пожаро- и взрывобезопасным;
- быть доступным, дешевым;

– препятствовать развитию микроорганизмов, грибков, плесени.

Выбор экстрагента зависит от физико-химических свойств извлекаемого вещества, в том числе от степени гидрофильности. Для экстрагирования полярных веществ используют полярные растворители: воду, глицерин; в случае экстракции неполярных веществ – уксусную кислоту, хлороформ, эфир этиловый и другие органические растворители. Идеального растворителя для экстракции растительного сырья, отвечающего всем вышеперечисленным требованиям, пока нет. Комбинируя известные экстрагенты можно получать такие растворители, которые будут обеспечивать избирательную экстракцию определенного вещества или комплекса веществ, химическую или физиологическую индифферентность, пожаробезопасность, стабильность, устойчивость к микрофлоре и другие свойства.

Характеристика некоторых экстрагентов-растворителей

Важной характеристикой растворителя является его полярность. В качестве количественных характеристик полярности используют значения диэлектрической проницаемости (ϵ) и дипольного момента (μ). Неполярные растворители имеют величину ϵ меньше 15, а μ – меньше $2D$ (D – дебай, единица измерения дипольного момента). Полярные растворители характеризуются значением диэлектрической проницаемости больше 15 и дипольным моментом более $2D$.

К неполярным экстрагентам, используемым в производстве галеновых препаратов, можно отнести хлороформ, бензол, петролейный эфир, гексан и др. Эти растворители хорошо извлекают *агликоны* сердечных гликозидов, основания большинства алкалоидов, *сапогенины*, *флавоны*, *эфирные масла*, жиры, воски, смолы и т.п., но не растворяют белки, *пектины*, сахара, минеральные вещества и другие гидрофильные вещества.

Малополярные экстрагенты – этиловый, изопропиловый, бутиловый спирты, ацетон и др. Они хорошо растворяют как соли, так и основания алкалоидов, гликозиды и их *агликоны*, *флавоны* и их *аглико-*

ны, *кумарины*, *каротиноиды*, витамины группы В, Р, РР, эфирные масла, *пигменты*, хлорофилл, смолы, бальзамы и др., но не растворяют белки, слизи, *пектины*, сахара, воски, *танины* и др.

Полярные экстрагенты – вода, глицерин и др. Они обладают способностью растворять соли алкалоидов, *сердечные гликозиды*, *антрагликозиды*, *сапонины*, *фурукумарины*, витамины С, К, Р, РР, органические кислоты, соли, сахара, слизи и др. Этими свойствами обладают и водно-спиртовые растворы.

Масла растительные. Для экстракции обычно используют масла растительные холодного прессования и хорошо отстоявшиеся. Чаще всего применяют персиковое, миндальное и подсолнечное масла. Все масла хорошо смешиваются с эфиром, хлороформом, бензином, эфирными маслами и не смешиваются (кроме касторового) со спиртом и водой. Растительные масла обладают избирательной способностью как экстрагенты.

Сжиженные газы. В промышленности для экстрагирования используют сжиженные газы: пропан, бутан, диоксид углерода, жидкий аммиак, хладоны (хлорфторпроизводные углеводородов) и др. Диоксид углерода хорошо извлекает эфирные масла и другие гидрофобные вещества. Гидрофильные вещества хорошо экстрагируются сжиженными газами с высокой диэлектрической проницаемостью (аммиаком, хлористым метилом и др.).

Сверхкритические флюиды. При температуре и давлении, превышающих критические, состояние вещества называется сверхкритическим, а само вещество, приобретающее новые и необычные свойства, – флюидом. Для экстракции биологически активных веществ из растительного сырья применяют сверхкритический диоксид углерода. Диоксид углерода в сверхкритическом состоянии способен растворять многие органические вещества.

Наиболее распространенным и часто используемым растворителем в производстве галеновых препаратов является этиловый спирт.

Этиловый спирт – бесцветная, прозрачная, легкоподвижная жидкость с характерным запахом, жгучего вкуса, физиологически неин-

дифферентная, смешивается с водой, эфиром, хлороформом и многими органическими растворителями в любых соотношениях. Этиловый спирт – легковоспламеняющаяся жидкость. Для медицинских целей в качестве растворителя и экстрагента применяется только спирт-ректификат, полученный методом брожения крахмал- и сахаросодержащих продуктов с последующей очисткой и ректификацией и соответствующий требованиям фармакопейных статей. В настоящее время действуют ФС 42-3071-00 (спирт этиловый 90%, 70%, 40%) и ФС 42-3072-00 (спирт этиловый 95%). Указанные фармакопейные статьи распространяются на следующие водноспиртовые смеси:

- спирт этиловый 90%, 70%, 40%, применяемый для приготовления экстрактов, настоев лекарственных трав, бальзамов, а также для централизованного обеспечения аптек и лечебных учреждений;

- спирт этиловый 95%, применяемый в медицинских целях.

Вода – очень распространенный растворитель и экстрагент. Потребление ее на химико-фармацевтических предприятиях значительно, и качество воды для фармацевтических целей на настоящий момент регламентируется фармакопейной статьей (*здесь и далее по тексту – ФС*) ФС 42-2619-97 «Вода очищенная» и ФС 42-2620-97 «Вода для инъекций». Очищенная вода применяется для производства галеновых препаратов (экстрактов, настоек), медицинских спиртов, эмульсий, мазей и пр. Вода, используемая для приготовления лекарств, не должна содержать органических примесей, микроорганизмов и минеральных солей, т.е. она должна быть обессоленной. Существует несколько способов обессоливания: термический, ионитный, электрохимический, ультрафильтрация, экстракционный, метод вымораживания.

При получении очищенной воды чаще используют термический метод, т.е. метод перегонки. Это самый древний и надежный метод обессоливания, к тому же недорогой и наиболее простой. Еще Аристотелем был описан этот метод очистки воды. На химико-фармацевтическом производстве для термического опреснения обычно применяют аппараты непрерывного действия – аквадистилляторы.

3. ЭКСТРАКЦИОННЫЕ МЕТОДЫ ПОЛУЧЕНИЯ ГАЛЕНОВЫХ ПРЕПАРАТОВ

Все существующие способы экстрагирования классифицируют на статические и динамические. В статических способах сырье периодически заливают экстрагентом и настаивают определенное время. В динамических предусматривается либо постоянная смена экстрагента, либо непрерывное движение экстрагента и растительного сырья.

Подача сырья в экстракционные аппараты на производствах может осуществляться периодически или непрерывно. Когда экстрагирование одной или нескольких порций сырья проводится в течение определенного времени, то есть подача экстрагента или растительного материала, либо экстрагента и растительного материала в экстракционные аппараты осуществляется периодически, то такие процессы являются периодическими и имеют место, как среди статических, так и среди динамических способов экстрагирования. Когда подача сырья осуществляется непрерывно, такие процессы являются непрерывными и встречаются только среди динамических способов извлечения. Среди непрерывных методов экстракции выделяют прямоточные, когда экстрагент и материал движутся в одном потоке, и противоточные, когда движение экстрагента и растительного материала осуществляется навстречу друг другу.

Самыми простыми способами экстрагирования являются статические, в числе которых наиболее древний – мацерация (от латинского слова *macerare*, что значит «намачивать»). Это метод настаивания, применяемый при изготовлении экстрактов, настоек, достоинством которого является простота метода и оборудования. Недостатки метода настаивания:

- а) неполнота экстракции действующих веществ;
- б) большая продолжительность процесса;
- в) завышенное содержание балластных веществ в извлечениях;
- г) трудоемкость (двойное прессование, промывка шрота).

Раньше метод мацерации широко использовался для получения настоек. В настоящее время его применение постепенно сокращается, потому что при экстрагировании этим методом трудно достигнуть полноты извлечения лекарственных веществ из растительного материала.

В настоящее время используются новые формы мацерации с максимальной интенсификацией всех процессов экстракции. Примеры таких модификаций мацерации перечислены ниже.

1. Вихревая экстракция (турбоэкстракция), основанная на вихревом перемешивании и одновременном измельчении сырья с помощью турбинной или лопастной мешалки, вращающейся со скоростью 5000 - 13000 об/мин. Время экстракции сокращается до 10 мин.;

2. Экстракция с использованием ультразвука (акустическая). В среде распространения звуковых волн появляются сильные турбулентные течения, гидродинамические потоки, способствующие переносу масс, растворению веществ. При этом происходит интенсивное перемешивание содержимого даже внутри клетки (чего невозможно достичь другими способами экстракции);

3. Электроимпульсный метод. При воздействии специально сформированным высоковольтным импульсным разрядом на систему «сырье – экстрагент» этот метод позволяет создавать мощные гидравлические удары с заданной частотой – от долей Гц до нескольких десятков кГц. Продолжительность экстракции существенно сокращается и составляет около 2 ч. К недостаткам этого метода следует отнести возможность деструкции молекул и увеличение себестоимости продукта по сравнению со случаем применения метода мацерации. Применение электроимпульсных разрядов позволяет ускорить экстрагирование из сырья с клеточной структурой.

4. Центробежная экстракция осуществляется с использованием фильтрующей центрифуги. За счет центробежных сил первичный сок удаляется из клеточного материала, и на его место подается свежий экстрагент, который вновь удаляется из материала. Экстрагент циркулирует до насыщения, а затем заменяется новым;

5. Ремацерация или дробная мацерация (неоднократное настаивание) – эта модификация предусматривает изменение разности концентраций на границе раздела фаз за счет обновления экстрагента. При этом количество экстрагента разделяется на порции, а время настаивания – на периоды.

Из динамических методов в производстве галеновых препаратов используется периодический способ – перколяция.

Перколяция – это процесс непрерывной фильтрации, процеживания экстрагента сквозь слой сырья. Наиболее широко применяется многократная перколяция – реперколяция. Сущность многократной перколяции заключается в использовании батарей диффузоров (перколяторов). При этом вытяжка из одного перколятора используется для перколирования сырья в следующем перколяторе. В диффузор с наиболее истощенным сырьем подается свежий экстрагент. Концентрированную вытяжку собирают из перколятора со свежезагруженным сырьем. Таким образом, экстрагент, проходя через такую батарею диффузоров с сырьем, максимально насыщается действующими веществами.

Существуют различные варианты реперколяции с делением сырья на равные и неравные части, с законченным и незаконченным циклом. Некоторые из них позволяют получить концентрированные вытяжки без последующего упаривания.

Методы экстракции в батарее диффузоров, описанные выше, наряду с положительными качествами, такими как получение концентрированной вытяжки и непрерывность процесса процеживания, имеют и некоторые недостатки. К ним следует отнести большие затраты рабочей силы, громоздкость оборудования и невозможность автоматизации процесса.

Наиболее эффективными являются способы непрерывного экстрагирования, особенно в аппаратах с активным противотоком. Непрерывное экстрагирование относится к динамическим методам и может быть с прямо- и противоточным движением только экстрагента или сырья, либо одновременно и экстрагента и сырья. Общий

принцип этих способов заключается в следующем: растительный материал, поступающий в специальные барабаны, постоянно перемещается с помощью шнеков, скребков, транспортных лент. С противоположного конца экстрактора поступает экстрагент, который движется навстречу растительному материалу. При соприкосновении и перемешивании сырья и растворителя происходит экстрагирование лекарственных веществ. С одного конца экстрактора вытекает концентрированная вытяжка, а с противоположного выделяется истощенный растительный материал.

4. ТЕХНОЛОГИЯ ПРИГОТОВЛЕНИЯ НАСТОЕК

Материалы: Для получения настоек используется как сухое, так и свежее растительное сырье, как надземная, так и подземная часть растений. В качестве экстрагента используются водноспиртовые растворы различной концентрации – от 30% до 95%.

Аппаратура: Для производства настоек используется разнообразная аппаратура общего назначения, начиная от измельчительных машин, сит, заканчивая фильтрами, центрифугами и др. Специальным оборудованием являются аппараты для экстракции – мацераторы и перколяторы.

Мацераторы – это емкости различного объема (от 50 до 500 л и более). Над днищем мацератора расположено ложное дно (рис.4), покрытое фильтровальным полотном, которое предупреждает засорение крана растительным материалом. Емкость закрывается крышкой. Извлечение сливается через кран. Для изготовления мацераторов используют разнообразные материалы, однако при одном обязательном условии – они не должны взаимодействовать ни с извлекателем, ни с экстрагируемыми веществами. К таким материалам относятся стекло, фарфор, керамика, луженые металлы, алюминий, нержавеющая сталь, эмалированная жель и т. д.

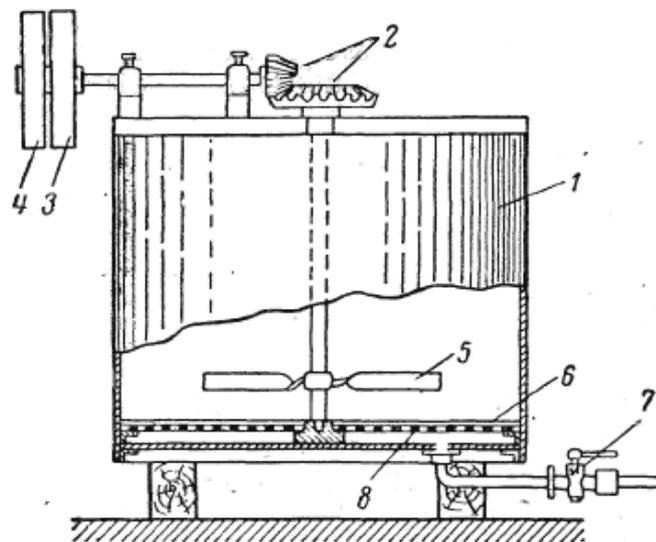


Рис. 4. Мацератор с мешалкой

1 – мацерационный бак; 2 – зубчатая передача; 3,4 – шкив; 5 – мешалка;
6 – фильтровальное полотно; 7 – кран; 8 – ситовидное дно

Перколяторы – алюминиевые, из нержавеющей стали, латунные, реже пластмассовые или стеклянные емкости, имеющие форму цилиндра или конуса, с краном внизу и крышкой сверху (рис. 5).

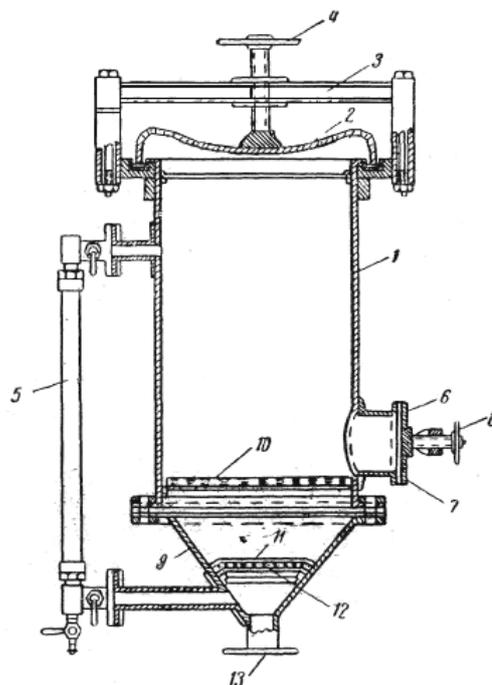


Рис. 5. Схема перколятора емкостью 100 литров

1 – корпус; 2 – крышка; 3 – прижимная планка; 4 – штурвал; 5 – мерное стекло, указывающее количество жидкости в перколяторе; 6 – люк для выгрузки истощенного материала; 7 – крышка люка; 8 – штурвал; 9 – коническое днище перколятора; 10 – ложное дно; 11 – фильтровальное полотно; 12 – сетка; 13 – патрубок для вытекания перколята

Перколяторы тоже имеют ложное дно, которое закрывается специальной тканью. Перколяторы могут иметь паровую рубашку, вибратор. Перколяторы емкостью до 250 литров имеют *цанфы* и устанавливаются на опорах. Это позволяет их переворачивать вверх дном для выгрузки истощенного сырья.

Перколяторы емкостью 500 л и более обычно устанавливаются стационарно. Для выгрузки такие перколяторы имеют специальные люки, через которые и удаляют шрот.

В настоящее время на производстве используются в основном цилиндрические перколяторы, так как у них обеспечивается равномерность истощения материала в разных зонах перколятора (по горизонтальным плоскостям). Дело в том, что в конических перколяторах путь, проходимый экстрагентом по осевой линии и у стенок конуса, т.е. по высоте и образующей оси треугольника, различен, поэтому сырье раньше истощается по центру перколятора и позже – в пристенных зонах. Достоинство конических перколяторов состоит только в том, что они очень легко разгружаются – достаточно перевернуть перколятор вверх дном.

Для производства настоек могут быть использованы как экстракционные методы (мацерация, перколяция), так и способ растворения густых и сухих экстрактов. Растворение сухих и густых экстрактов проводят, как правило, в спирте. Однако этим методом готовят очень ограниченное число настоек, например из ядовитого либо труднопорошкуемого сырья.

Технологическая схема получения настоек методами экстрагирования включает следующие стадии:

- 1) подготовка сырья и материалов;
- 2) экстракция;
- 3) очистка вытяжки;
- 4) стандартизация;
- 5) фасовка и упаковка.

Для производства настоек методом мацерации измельченное до определенных размеров частиц растительное сырье, отсеянное от пыли и от крупных частиц, помещают в мацератор и заливают 5-

кратным или 10-кратным объемом экстрагента. Количество растительного материала и извлекателя для каждого препарата устанавливаются регламентом. Мацерационный бак плотно закрывается, и сырье оставляют настаиваться при периодическом перемешивании при комнатной температуре, в редких случаях – при 50-60°С в течение нескольких суток (по регламенту). После настаивания извлечение сливается, шрот (остаток) прессуется под прессом, промывается недостаточным объемом чистого экстрагента, вновь прессуется. Все извлечения объединяются и отстаиваются от взвешенных частиц в прохладном месте в течение 4-8 суток. Иногда для ускорения осаждения добавляют 1-2% чистого талька или другого осветлителя (адсорбента). Отстоявшаяся настойка сливается с осадка и фильтруется, при этом необходимо принять все меры предосторожности, чтобы уменьшить испарение спирта или другого легколетучего растворителя. Затем настойка стандартизуется и фасуется в бутылки (*ангро*).

Для ускорения процесса мацерации экстрагирование проводят с использованием дробной мацерации, мацерации с принудительной циркуляцией экстрагента, вихревой экстракции и др.

При дробной мацерации общее количество экстрагента делят на несколько частей и последовательно настаивают сырье с каждой частью экстрагента, каждый раз сливая вытяжку. При этом сырье полнее истощается, так как постоянно поддерживается высокая разность концентраций в сырье и экстрагенте.

При мацерации с принудительной циркуляцией экстрагента экстрагент, отделенный от сырья ложным дном, прокачивается с помощью насоса через сырье до достижения равновесной концентрации. При этом время настаивания сокращается в несколько раз.

Большую часть всех настоек готовят методом перколяции, который состоит из следующих основных стадий:

- 1) намачивание сырья;
- 2) мацерационная пауза (настаивание);
- 3) перколяция, т.е. непосредственное процеживание экстрагента через слой сырья.

На первой стадии измельченное до нужных размеров и отсеянное от пыли сырье замачивается в отдельном сосуде с небольшим количеством экстрагента так, чтобы получился увлажненный материал. За этот период осуществляется капиллярная пропитка сырья, происходит образование концентрированного внутриклеточного сока (первичного сока).

На второй стадии, набухший растительный материал перекладывают в перколятор на ложное дно и слегка утрамбовывают, чтобы в нем не оставалось больших пустот, иначе в процессе перколяции израсходуется чрезмерно большое количество спирта. Массу нельзя уплотнять слишком сильно, так как экстрагент в этом случае не будет проходить через нее. Затем сырье накрывают фильтрующим материалом, прижимают диском, и заливают в верхнюю часть экстрактора растворитель при открытом спускном кране для выхода воздуха. Экстрагента наливают столько, чтобы он прошел через весь слой растительного материала и стал вытекать в приемник. Затем кран закрывают и доливают столько извлекателя, чтобы над порошком, в зависимости от количества растительного материала, образовался слой жидкости толщиной от нескольких миллиметров до нескольких сантиметров. Перколятор плотно закрывают и оставляют при комнатной температуре: на 24 ч в случае, когда растительный материал рыхлый и лекарственные вещества экстрагируются легко, или на 48 ч, когда материал грубый, твердый (кора, корки) и экстрагирование протекает медленно. На этой стадии происходит выход экстрактивных веществ в экстрагент, образуется пограничный слой.

Третья стадия – перколяция, т.е. непосредственное процеживание экстрагента через слой сырья. По истечении указанного выше срока настаивания кран осторожно открывают и выпускают перколят с такой же скоростью, с какой подается непрерывно сверху новый (чистый) экстрагент, чтобы над материалом сохранялся его постоянный слой. Получаемая вытяжка вытесняется из растительного сырья током свежего экстрагента с определенной скоростью. Если выпускать жидкость очень быстро, то экстрагент, лишь смочит поверхность растительного сырья, мало проникая внутрь клеток. При такой перколяции получится

много перколята, но концентрация его будет сравнительно невелика. Если выпускать жидкость слишком медленно, то затрачивается меньше экстрагента, и в этом случае перколят получится более концентрированный, но в значительно меньшем количестве. Процесс перколяции продолжается до тех пор, пока не будет достигнута полнота извлечения, что обычно происходит при израсходовании в среднем от четырех до восьми частей экстрагента на одну часть материала.

Момент окончания экстрагирования определяют по полному обесцвечиванию стекающего перколята или другими органолептическими методами. Эти методы не совсем точны, так как не дают точного представления о полноте экстрагирования лекарственных веществ. Например, обесцвечивание вытекающей жидкости служит признаком полного экстрагирования всех пигментов, но в растительном материале могут быть и труднорастворимые алкалоиды, гликозиды и другие вещества, дающие неокрашенные растворы, и в таком случае лекарственные вещества могут остаться неизвлеченными.

Более точными методами определения полноты экстрагирования являются химические. Для этого берут последние капли перколята, в которых качественным химическим анализом определяют присутствие лекарственных веществ. При отрицательном результате анализа перколяцию прекращают.

Очистка настоек сводится к отстаиванию при пониженной ($+8^{\circ}\text{C}$) температуре в течение 7 суток. При этом выпадают осадки таких экстрактивных веществ, которые при комнатной температуре образуют насыщенные растворы, а при пониженной температуре (подвал, холодильные камеры с температурой воздуха $+8-10^{\circ}\text{C}$) – пересыщенные растворы и выпадают в осадок. Как правило, это балластные и высокомолекулярные соединения. Осадок отделяют седиментацией, настойку дополнительно фильтруют через плотный материал (бельтинг, фланель, диагональ) и после стандартизации реализуют в ангро либо в мелкой расфасовке.

Полученный перколят после отстаивания, фильтрования и доведения до нормы отпускают как готовый продукт или подвергают

дальнейшей обработке, например выпариванию, осаждению балластных веществ и т. д.

Достоинством перколяции является то, что относительно быстро можно достигнуть полноты извлечения материала. К недостаткам, этого метода следует отнести то, что перколят может получаться сильно разбавленным.

Стандартизация настоек

Анализ настоек проводят по следующим показателям.

1. Анализ содержания действующих веществ. Для этого проводятся качественный и количественный химический, физико-химический анализы. Содержание определяемых веществ в настойках выражают в % (м/об). Если в настойке определяется завышенное содержание действующих веществ, то настойку разбавляют чистым экстрагентом или смешивают с настойкой с заниженным содержанием действующих веществ.

2. Стандартизация по сухому остатку. Этот метод изложен в общей статье «Настойки» Государственной фармакопеи (далее по тексту ГФ) 11-е издание. Он обязателен для всех настоек: 2 мл настойки во взвешенном бюксе упаривают, сушат при температуре 100-105°C в течение 3 часов в эксикаторе над пентаоксидом фосфора, взвешивают и массу сухого остатка выражают в %.

3. Стандартизация по содержанию спирта. Это испытание проводится с каждой настойкой. Спирт определяют по температуре кипения настойки методом дистилляции или газовой хроматографии по методикам, изложенным в ГФ 12 (ОФС 42-0039-07), или рефрактометрически по методике ГФ 12 (ОФС 42-0040-07). Концентрация спирта всегда ниже исходной. Например: настойка ландыша готовится на 70% спирте, а ФС допускает содержание спирта от 64% и более. Тот же объем спирта должен содержаться в настойках пустырника, полыни, которые также готовятся на 70% спирте. В настойке красавки спирта должно содержаться не менее 35%, так как исходный экстрагент – 40% водноспиртовой раствор.

Такое отклонение в концентрации спирта связано с тем, что исходное растительное сырье может содержать до 14-18% влаги, которая и разбавляет экстрагент. Кроме того, в процессе производства спирт может улетучиваться (при операциях увлажнения, перколирования, фильтрования и прочих). Если правильно соблюдается технологический процесс, то содержание спирта будет укладываться в норму, в противном случае концентрация спирта станет ниже требуемой, и тогда настойка бракуется.

4. Определение плотности. Плотность косвенно характеризует качество настойки. Плотность настойки определяют пикнометром с точностью до $\pm 0,001$ г/см³ (метод 1 ОФС 42-0037-07, ГФ 12) или ареометром до $\pm 0,01$ г/см³ (метод 3 ОФС 42-0037-07, ГФ 12). Отклонения свидетельствуют о низком содержании экстрактивных веществ, спирта, что и обуславливается названными выше причинами.

5. Содержание тяжелых металлов (ОФС 42-0059-07). Обычно допускается наличие следов – не более 0,001% тяжелых металлов. Большой % свидетельствует об использовании неподходящей аппаратуры (неэмалированный чугун, нелуженая медь, жель и пр.), некачественной воды, т.е. необессоленной, содержащей завышенный сухой остаток. Определение тяжелых металлов изложено в методиках ГФ 12.

6. Содержание метанола, 2-пропанола. В настойках допускается содержание метанола не более 0,05 % (объемных) и 2-пропанола не более 0,05 % (объемных), если нет других указаний в отдельной фармакопейной статье.

7. Микробиологическая чистота (ОФС 42-0067-07). Общее число аэробных бактерий должно быть не более 10^4 ед. в 1 г или в 1 мл, общее число грибов – не более 10^2 ед. в 1 г или в 1 мл. Должны отсутствовать бактерии семейств: *Escherichia coli* в 1 г или в 1 мл; *Salmonella* в 10 г или в 10 мл; *Staphylococcus aureus* в 1 г или в 1 мл; *Pseudomonas aeruginosa* в 1 г или в 1 мл. Энтеробактерий и других грамотрицательных бактерий должно быть не более 10^2 в 1 г или в 1 мл.

Если анализ настойки показывает отклонение, то проводят доведение до стандарта. В зависимости от того, какое исправление следует произвести, поступают соответствующим образом: либо разбавля-

ют экстрагентом до нужного содержания действующих веществ (либо биологической активности), или же укрепляют «слабую» настойку с помощью более «крепкой». В остальных случаях объем настойки доводят экстрагентом до нужного (1:5 или 1:10), но при сохранении требуемых значений плотности и сухого остатка.

5. ТЕХНОЛОГИЯ ПРИГОТОВЛЕНИЯ ЭКСТРАКТОВ

Способы получения жидких экстрактов

Жидкие экстракты получают как экстракционными методами: перколяция, реперколяция (в различных вариантах), так и растворением густых и сухих экстрактов. Метод растворения густых и сухих экстрактов применяется сравнительно редко, хотя заслуживает большого внедрения в практику, поскольку лучшие по качеству жидкие экстракты получают при использовании методов приготовления, исключая стадию упаривания. Для получения жидких экстрактов метод мацерации применяют крайне редко, только в тех случаях, когда другие методы неприменимы (для получения экстракта алтейного корня и др.).

Технологическая схема производства жидких экстрактов включает следующие стадии производства:

- 1) подготовка растительного сырья (измельчение, просеивание, взвешивание);
- 2) подготовка экстрагента;
- 3) получение вытяжки;
- 4) очистка вытяжки от балластных веществ;
- 5) стандартизация;
- 6) фасовка и упаковка.

Перколяция в производстве жидких экстрактов на стадиях набухания и настаивания не отличается от перколяции в производстве настоек. На стадии собственно перколяции процесс проводится аналогично и с той же скоростью, как для настоек.

Отличие состоит в сборе готовых извлечений. Для жидких экстрактов извлечения разделяют на две порции. Первую порцию в ко-

личестве 85% по отношению к массе сырья собирают в отдельную емкость. Затем ведут перколяцию в другую емкость до полного истощения сырья. При этом получают в 5-8 раз (по отношению к массе загруженного в перколятор сырья) больше слабых вытяжек, которые называют «отпуском». Этот «отпуск» упаривают под вакуумом при температуре 50-60°C до 15% по отношению к массе загруженного сырья. После охлаждения сгущенный остаток растворяют в первой порции извлечения. Таким образом получают вытяжки в соотношении 1 : 1, т.е. 1 объемная часть экстракта соответствует 1 весовой части исходного сырья.

Реперколяция позволяет максимально использовать растворяющую способность экстрагента и получать более концентрированные вытяжки при полном истощении сырья. Во всех случаях процесс проводят в нескольких перколяторах (от 5 до 10), которые работают во взаимосвязи, в так называемой батарее перколяторов. В такой батарее осуществляется противоток сырья и экстрагента.

Пример противоточного экстрагирования методом реперколяции в батарее перколяторов (диффузоров) приведен на схеме рис. 6. Количество перколяторов в батарее зависит от свойств сырья и применяемого экстрагента. Перколяторов должно быть тем больше, чем труднее осуществляется переход извлекаемых биологически активных веществ в растворитель и чем меньше способность экстрагента растворять эти вещества.

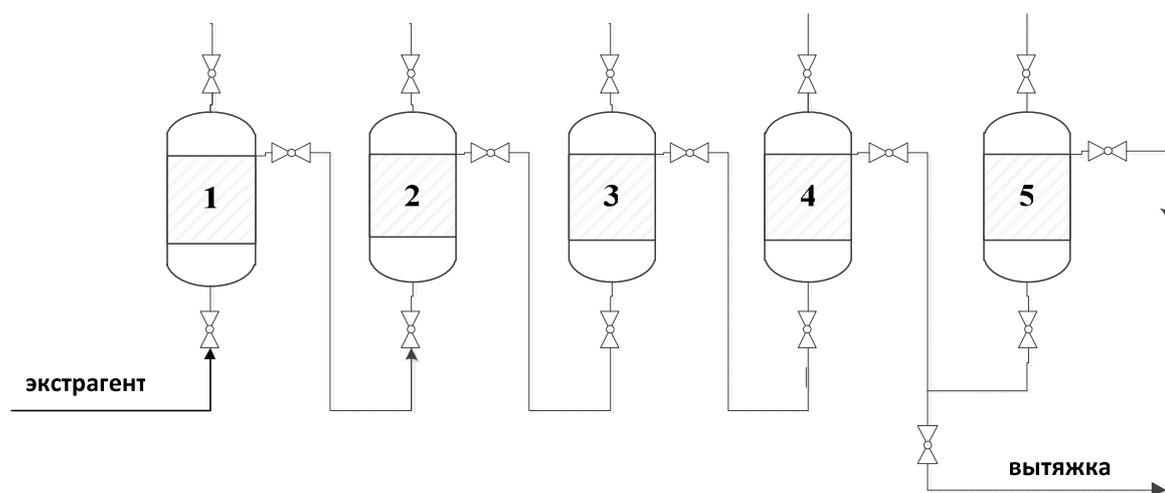


Рис. 6. Схема реперколяции в батарее из пяти диффузоров

При работе батареи из 5 перколяторов измельченное растительное сырье загружают поровну в четыре перколятора. Экстрагент подают в перколятор 1 снизу. Питанием снизу исключается опасность образования «мертвых» участков в экстрагируемом сырье и ослабляется вредное влияние каналов и пустот в сырье. Как только из перколятора будет вытеснен воздух и из верхнего крана перколятора покажется экстрагент, краны перекрывают. Перколятор оставляют в покое для настаивания. После этого в нижний кран 1-го перколятора поступает свежий экстрагент, а из бокового крана 1-го перколятора экстрагент с определенной скоростью поступает в нижнюю часть 2-го перколятора, заполняя его в таком же порядке, как перколятор 1. После настаивания экстрагент перепускают через 1-й и 2-й перколяторы в 3-й, а затем аналогично через перколятор 4. В рассматриваемой схеме батареи диффузоров в первом перколяторе сырье истощается больше всего, так как в него все время подают свежий экстрагент. Этот перколятор батареи является «хвостовым». Перколятор 4 с наиболее насыщенной вытяжкой, из которого производят слив готового продукта, является «головным». Как только сырье в перколяторе 1 достигает требуемой степени истощения, его отключают от батареи для выгрузки истощенного сырья и загрузки нового. Подачу свежего экстрагента теперь ведут в перколятор 2, который становится «хвостовым». Далее вытяжку подают последовательно в перколяторы 3, 4. В перколятор 5 загружают свежее сырье и в него подают вытяжку из перколятора 4. Слив готового продукта теперь проводят из перколятора 5, который становится «головным».

Таким образом, в продолжение всей экстракции один перколятор находится под выгрузкой истощенного материала и загрузкой нового свежего материала. Чистый экстрагент всегда поступает в «хвостовой» экстрактор с максимально истощенным сырьем. Концентрированное извлечение всегда отбирают из головного экстрактора со свежим растительным материалом. Все перколяторы последовательно становятся и хвостовыми и головными, поскольку связаны между собой коммуникациями так, что можно осуществлять подачу экстрагент-

та и слив готового продукта из любого перколятора. Таким образом, в работе находятся четыре перколятора из пяти, что обеспечивает непрерывность работы.

Способы получения густых и сухих экстрактов

Процесс производства густых и сухих экстрактов включает следующие основные стадии:

- 1) получение вытяжки;
- 2) очистка вытяжки;
- 3) сгущение вытяжки;
- 4) высушивание сгущенной вытяжки (только для сухих экстрактов).

При получении вытяжки из растительного сырья для последующего изготовления сухих и густых экстрактов используют различные способы:

- 1) ремацерацию и ее варианты;
- 2) перколяцию;
- 3) реперколяцию;
- 4) циркуляционное экстрагирование;
- 5) противоточное экстрагирование в батарее перколяторов;
- 6) непрерывное противоточное экстрагирование и другие.

Перечисленные методы, в основном уже рассматривались в предыдущих разделах, поэтому в этом разделе будет описан только метод циркуляционного экстрагирования. Для производства экстрактов чаще всего применяют такие процессы, которые не могут быть применены для получения настоек, например противоточные и другие методы экстрагирования, выпаривание, сушка и т. д.

Очистка вытяжек. Очистку вытяжек проводят отстаиванием в течение нескольких суток при температуре не выше 10°C с последующим фильтрованием декантацией.

Сгущение вытяжки. Очищенные вытяжки упаривают при температуре 50 – 60°C и разрежении 600 – 650 мм рт. ст. до требуемой

консистенции. Наибольшее применение на этой стадии, как надежные в работе, высокоэффективные, удобные в обслуживании и малоэнергоёмкие, нашли такие конструкции, как прямоточный роторный, циркуляционный вакуум-выпарной аппарат и пенный испаритель.

Высушивание вытяжки (при получении сухих экстрактов). Сгущенные вытяжки сушат в вакуум-сушильных шкафах при остаточном давлении 110 – 160 мм рт. ст. В результате получают очень рыхлую легкую массу в виде коржей, которые размалывают на шаровой мельнице.

В отдельных случаях сухие экстракты получают из густых. Для этого густые экстракты помещают тонким слоем на противни и высушивают в вакуум-сушильных шкафах или в вакуум-вальцовых сушилках.

Технологическая схема производства густых и сухих экстрактов включает следующие стадии производства:

- 1) подготовка растительного сырья (измельчение, просеивание, взвешивание);
- 2) подготовка экстрагента (водноспиртовые смеси, вода с добавками кислот или аммиака);
- 3) получение первичной вытяжки;
- 4) очистка вытяжки от балластных веществ (отстаивание, фильтрация и др.);
- 5) выпаривание;
- 6) высушивание (только для сухих экстрактов);
- 7) стандартизация (анализ, доведение до стандарта);
- 8) фасовка и упаковка.

Циркуляционное экстрагирование. Этот способ основан на циркуляции экстрагента. Экстракционная установка работает непрерывно и автоматически по принципу аппарата Сокслета (рис.7). Она состоит из перегонного куба 1, экстрактора 2, холодильника-конденсатора 3, сборника конденсата 4, сифонной трубки 5.

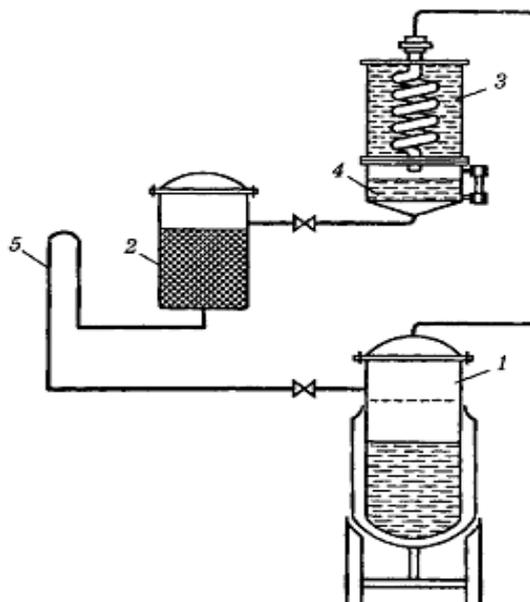


Рис. 7. Схема циркуляционного аппарата типа Сокслета

Сущность метода заключается в многократном экстрагировании материала чистым экстрагентом. В качестве экстрагента используют летучие органические растворители, имеющие низкую температуру кипения – эфир, хлороформ, метилен хлористый или их смеси. Этиловый спирт (даже 96%) для этих целей менее пригоден, так как он будет адсорбировать влагу, содержащуюся в сырье, и изменять свою концентрацию, что приведет к изменению температуры кипения и экстрагирующей способности. Сырье загружают в экстрактор 2 и заливают экстрагентом немного ниже петли сифонной трубки 5. Одновременно в куб 1 заливают небольшое количество экстрагента. По окончании настаивания из сборника спускают в экстрактор столько экстрагента, чтобы вытяжка достигла верхнего уровня петли сифона и начала переливаться в куб. Затем куб начинают обогревать. Образующиеся пары экстрагента поднимаются в конденсатор (которым служит змеевиковый теплообменник), а из него в сборник. Далее экстрагент поступает на сырье. Насыщенная вытяжка вновь поступает в куб. Циркуляция экстрагента проводится многократно до полного истощения сырья. Полученную вытяжку концентрируют отгонкой экстрагента в приемник. В кубе остается концентрированный раствор экстрактивных веществ.

6. ОЧИСТКА ВЫТЯЖКИ ОТ БАЛЛАСТНЫХ ВЕЩЕСТВ

В растительном материале, как правило, содержатся белки, полисахариды, ферменты, пектины, слизи и другие подобные вещества. При экстрагировании растительного материала водой или слабыми водноспиртовыми растворами (с концентрацией 20-40%) кроме действующих веществ извлекаются и указанные балластные вещества, которые затем переходят в извлечение, а потом в экстракты. Такие экстракты оказываются нестойкими и некачественными, так как балластные вещества в них разлагаются и придают экстрактам нехарактерный запах, растворы таких экстрактов становятся мутными и не допускаются к применению. Поэтому из полученных экстрактов необходимо предварительно удалить балластные вещества. Для этого существует несколько методов. В каждом отдельном случае в зависимости от количества и свойств балластных веществ пользуются индивидуальным методом очистки.

Простейшим из них является отстаивание при $+8\div 10^{\circ}\text{C}$ в течение 0,5-1 суток. В других случаях для удаления белков извлечения кипятят при атмосферном давлении в течение 0,5-3 ч, если это позволяют свойства действующих веществ. При этом белки, слизи и другие вещества свертываются и быстро отслаиваются. Кипячение, к тому же, ведет к гидролизу полисахаридов, что просветляет раствор. Для более полного осаждения белковых веществ вытяжку предварительно упаривают до 1/4 или 1/2 от первоначального объема. Сгущенную жидкость отстаивают 2-3 суток в прохладном помещении; за это время белки и другие примеси осаждаются. Затем отстоявшуюся жидкость осторожно сливают с осадка, фильтруют или центрифугируют и выпаривают под вакуумом до требуемой консистенции.

В ряде случаев для удаления балластных веществ применяют адсорбенты – тальк, каолин, бентониты, порошок целлюлозы и другие, которые адсорбируют на своей поверхности взвешенные частицы, пигменты, смолы. Балластные вещества также можно осадить прибавлением к ним спирта в количестве, устанавливаемом опытным путем (от 1/4 до 3-кратного объема спирта по отношению к количеству осветляемой жидкости).

При этом существует два варианта очистки вытяжки спиртом:

1) спирт добавляют непосредственно в вытяжку, которая получилась в результате экстрагирования. В этом случае затрачивается очень большое количество спирта;

2) полученную вытяжку упаривают до половины объема по отношению к массе исходного сырья. Затем к сгущенной и охлажденной вытяжке добавляют двойное количество 95% спирта (иногда и больше).

В обоих случаях спирт тщательно перемешивают с вытяжкой и оставляют в покое на пять-шесть суток в прохладном месте при температуре 8-10°C. За это время балластные вещества осаждаются. Отстоявшуюся жидкость сливают с осадка, фильтруют и из прозрачного фильтра отгоняют спирт. Потом очищенную вытяжку при необходимости подвергают дальнейшему сгущению до требуемой консистенции.

Если в спиртовое извлечение перешли смолы (например, при приготовлении экстрактов красавки или белены), то к водному остатку после отгонки спирта добавляют равное количество воды и 2% чистого талька. Разбавление водного остатка производят для более полного выделения смол, так как они почти не растворимы в растворах с низким содержанием спирта, при этом тальк адсорбирует выделившиеся смолы и способствует их осаждению.

Если при экстракции растительного материала используют спиртовые или более концентрированные водноспиртовые растворы (например, 70%), то такие экстракты, как правило, содержат смолистые вещества, *пигменты, каротины, хлорофилл, флавоны, стерины, церин, жиры, бальзамы* и т.п. Для удаления балластных веществ из спиртовых вытяжек следует изменить качество растворителя, т.е. изменить концентрацию спирта. Для этого вначале отгоняют спирт, а затем к водному кубовому остатку добавляют равный объем 1:1 горячей воды, либо суспензию талька (2%) или каолина (3%) или другой адсорбент, тщательно перемешивают и после отстаивания, фильтрации либо центрифугирования отгоняют растворитель. Отгонку ведут при пониженной температуре в вакууме. Вода добавляется для того, чтобы снизить концентрацию спирта, и таким образом уменьшить растворимость смол, жиров и пр.

7. СОВРЕМЕННЫЕ ТЕНДЕНЦИИ В РАЗВИТИИ ТЕХНОЛОГИИ ГАЛЕНОВЫХ ПРЕПАРАТОВ

Получение экстрактов из растительного сырья заставляет искать условия экстракции, при которых выход биологически активных веществ максимален, а их разрушение под действием температуры и растворителей минимально. Применение этанола и других органических растворителей хотя и способствует достаточно высокому извлечению биологически активных веществ из растительного материала, но эти растворители нестабильны и легко деградируют, поскольку большинство технологий переработки проходит при повышенных температурах. Остаток экстрагента, присутствующий в экстрактах, является другим недостатком экстракции с растворителем.

Экстракция сжиженными газами и сверхкритическими флюидами – один из перспективных способов экстракции материала, содержащего летучие и неустойчивые вещества, такие как эфирные масла, сердечные гликозиды, фитонциды и т.п.

При использовании в качестве экстрагента сжиженных газов, таких как бутан, пропан, азот, аммиак, диоксид углерода, фреоны, аргон и др., имеющих температуру кипения ниже комнатной, процессов окисления, разложения, потери ценных веществ и изменения их свойств при выпаривании не будет, так как эти экстрагенты улетучиваются при комнатной температуре.

Экстракцию растительного сырья сжиженным диоксидом углерода проводят при комнатной температуре (не более 28°C) и давлении 65-70 атм. Вязкость жидкого диоксида углерода в 14 раз меньше вязкости воды и в 65 раз меньше вязкости этилового спирта. Температура кипения сжиженного диоксида углерода в зависимости от давления лежит в пределах от -55,6 до +31°C. Это позволяет быстро удалять газ из вытяжки и сохранять экстрагированные вещества в вытяжке без изменений.

В химическом отношении сжиженный диоксид углерода проявляет полную индифферентность по отношению к сырью, извлекаемым веществам, материалам аппаратуры. Пожаро- и взрывобезопа-

сен. Количественный выход действующих веществ при извлечении сжиженными газами достигает 88-98%, что выше, чем у известных способов экстракции.

Одним из последних достижений в технологии экстрактов из растительного сырья является сверхкритическая экстракция. Применение сверхкритической экстракции простирается от максимально полного извлечения гаммы липофильных биологически активных веществ из растительных материалов до сверхкритической сепарации эфирных масел, *олеорезинов*, жирных масел, *каротиноидов*, *ликопина*, *стеролов* и других биологически активных веществ. Такая технология делает возможным не только проектирование экологически мягких процессов, но также переработку биологических материалов при низкой температуре и получение продуктов, не содержащих растворителя.

Если создать условия, при которых параметры давления и температуры будут превышать параметры так называемой критической точки, то газ при этом переходит в состояние сверхкритического флюида. Наглядно это демонстрирует диаграмма (рис. 8).

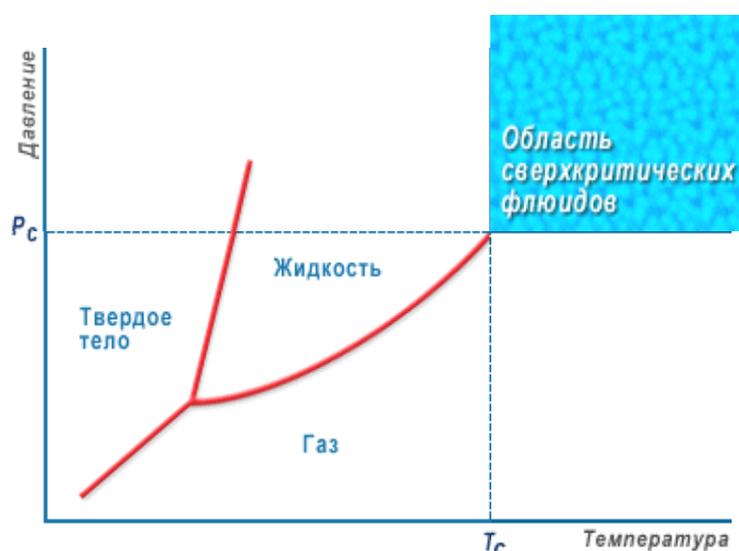


Рис. 8. Область сверхкритических флюидов

Первые работы по изучению сверхкритических флюидов были проведены Каньяром де ля Туром в начале XIX века, который обнаружил исчезновение фазовых границ при превышении определенной

температуры. В 1869 году последовали дальнейшие исследования Т. Эндрюса на примере бинарных смесей «углекислый газ – азот». В 80-х годах XIX столетия учеными уже описывались уникальные растворяющие способности сверхкритических флюидов для твердых веществ. Пионером же в разработке термодинамической концепции сверхкритического состояния систем с одним и двумя компонентами был Ван дер Ваальс. Тем не менее, первый этап исследований не привел к каким-либо заметным практическим результатам, поскольку дальнейшая работа могла быть осуществлена только при наличии технического оборудования, способного создавать и поддерживать соответствующие параметры давления и температуры.

Некоторый всплеск интереса к сверхкритическим флюидам наблюдался в 30-х годах XX века, когда в США появились патенты с описанием методов разделения высокомолекулярных смесей, противоточной экстракции нефти (с целью разделения на фракции, содержащие или не содержащие асфальт) и очистки жирных масел. Однако широкого практического применения данные работы не нашли. Настоящим прорывом в области сверхкритической экстракции явились в семидесятые годы работы К. Цозеля, который занялся изучением свойств CO_2 в сверхкритическом состоянии. Эти работы дали мощный толчок для развития исследований, в том числе и в области экстракции сверхкритическими флюидами.

Возможности применения сверхкритических флюидов для разделения веществ охватывают большую область получения натуральных веществ. В промышленном секторе к настоящему моменту наибольший успех имеет применение сверхкритической технологии для обработки чая, кофе, табака с целью выделения из исходного сырья алкалоидов, а также для получения натуральных растительных экстрактов, которые находят свое применение в самых разнообразных отраслях промышленности.

Для щадящей экстракции природных веществ производственные температуры не должны превышать 100°C . Исходя из параметров

критической точки, достаточно легко можно подобрать для экстракции газы, параметры которых вполне технически доступны.

Таблица 1

Параметры критической точки газов

| Наименование газа | Температура критической точки (°С) | Давление критической точки (атм) | Критическая плотность (г/см ³) |
|-------------------|------------------------------------|----------------------------------|--|
| Этен | 9,9 | 50,5 | 0,20 |
| Трифторметан | 25,9 | 46,9 | 0,52 |
| Углекислый газ | 31,0 | 72,9 | 0,47 |
| Этан | 32,2 | 48,2 | 0,2 |
| Окись азота | 36,5 | 71,7 | 0,46 |
| Пропилен | 91,9 | 45,4 | 0,22 |
| Пропан | 96,8 | 42,4 | 0,22 |

Из этих принципиально применимых газов наибольший интерес представляет углекислый газ или диоксид углерода. Применение углекислого газа в качестве растворителя имеет следующие преимущества:

1) диоксид углерода физиологически не вызывает опасений. Он находится в содержащих углекислоту напитках и в ряде случаев является конечным продуктом обмена веществ организма человека;

2) диоксид углерода стерилен и бактериостатичен;

3) диоксид углерода не горюч и не является взрывчатым веществом, поэтому в технологическом цикле нет необходимости в специальных устройствах против возгорания и взрыва;

4) диоксид углерода безопасен для окружающей среды, он не дает сточных вод и отработанных растворителей, тем самым исключая обычные дополнительные расходы;

5) диоксид углерода для производственных целей может быть получен в больших количествах.

Экстракция углекислым газом известна в России достаточно давно, уже в шестидесятые годы прошлого века были запущены производственные цеха по производству CO₂-экстрактов. Необходимо отметить первенство России в мировой практике промышленного ис-

пользования CO₂-экстракции. Разработки ученых достоверно показали уникальные свойства различных веществ (на сегодня их около 15) в сверхкритических условиях, в том числе и диоксида углерода. Собственно, с этого времени такие понятия как CO₂-экстракция и CO₂-экстракты кардинально изменились. В чем же разница между докритической и сверхкритической CO₂-экстракцией?

В докритических областях (при давлении ниже 73,8 атм) используется углекислый газ в сжиженном состоянии. Это, помимо некоторой разницы в технологическом оборудовании, означает уменьшение спектра извлекаемых биологически активных веществ (по сравнению со сверхкритическими параметрами), а также существенное увеличение времени, требующегося на проведение одного цикла экстракции (4 и более час.). По своей сути это вариант жидкостной экстракции (аналогично водноспиртовой и т.п.), но с более элегантным растворителем.

Сверхкритические параметры (давление свыше 73,8 атм практически при любом спектре температур) усложняют систему. Именно сверхкритические (или даже окологкритические) параметры резко меняют селективность диоксида углерода как растворителя, что позволяет небольшими изменениями температуры и давления регулировать процесс сверхкритической экстракции, обеспечивая наиболее полное извлечение биологически активных веществ при экстрагировании природного сырья растительного происхождения. Несмотря на то, что в обоих процессах используется диоксид углерода, растворитель ведет себя различным образом. И это объясняется, в первую очередь, различной плотностью растворителя. Более того, при повышении температуры в докритической области наблюдается резкое снижение растворяющей способности диоксида углерода.

Сверхкритический флюид обладает характеристикой более быстрого массового передвижения по сравнению с традиционными жидкими органическими растворителями. Несмотря на незначительно более низкую плотность по сравнению с жидкостью, динамическая вязкость сверхкритических флюидов соответствует скорее значениям нормального газообразного состояния. Коэффициент молекулярной

диффузии сверхкритического флюида более чем в десять раз выше, чем у жидкости. Сравнение этих величин дается в таблице 2.

Таблица 2

Сравнение характеристик: газ – сверхкритический флюид - жидкость

| Показатели | Газ | Сверхкритический флюид | Жидкость |
|---|------|------------------------|----------|
| плотность, кг/м ³ | 1 | 100-800 | 1000 |
| вязкость, Па·с | 0,01 | 0,05-0,1 | 0,5-1,0 |
| Коэффициент диффузии, м ² /с | 1-10 | 0,01-0,1 | 0,001 |

Очевидно, что приведенные показатели зависят от температуры и давления. Простое повышение температуры приведет к повышению вязкости для газовой фазы, но к понижению вязкости для сверхкритического флюида. Таким образом, сверхкритический флюид может принципиально лучше, чем классический растворитель, проникать в экстрагируемый материал, поглощать и транспортировать растворимые составляющие.

Применение углекислого газа позволяет полностью и в щадящем режиме отделять его от экстракта в противовес классическим растворителям, выведение которых не всегда оказывается полным. Иными словами, экстракты, полученные при помощи данной методики, абсолютно свободны от растворителя.

Потребление энергии для регенерации растворителя в большинстве случаев меньше, чем при традиционной экстракции. А избыточное давление в системе предотвращает проникновение кислорода во время экстракции, что приводит к исключению процессов окисления. Например, *валеопотриаты* из корней валерианы, *проазулены* ромашки и *полыни* или *лабильные сесквитерпенкетоны* из аира могут отделяться в нативном состоянии без каких-либо химических преобразований.

Сверхкритические флюиды обладают высокой экстрагирующей способностью и в соответствующих условиях достаточной селективностью. Простое изменение параметров давления и температуры, как во время экстракции, так и при процессе отделения, позволяет регулировать концентрацию веществ в экстракте. А возможность приме-

нения в процессе экстракции модификатора позволяет значительно увеличить растворяющую мощность при сохранении, а в некоторых случаях и увеличении селективности. Немаловажным обстоятельством является и то, что все процессы проводятся при щадящем температурном режиме, до 89-90°C, что предотвращает процессы распада веществ. Технология сверхкритических флюидов успешно и активно используется во многих отраслях промышленного производства. В ряде случаев она незаменима и является основным технологическим процессом производства.

Несмотря на существенные преимущества сверхкритической экстракции, проявляется сдержанность со стороны промышленности к применению сверхкритической технологии. В России на сегодняшний день имеется несколько исследовательских групп, работающих в области сверхкритических газов. Однако широкого промышленного применения сверхкритической экстракции пока не наблюдается, в отличие от высокоразвитых стран, таких как Германия, Франция, США. Основные проблемы заключаются прежде всего в высоких инвестиционных затратах и возможности разрешения некоторых технологических и технических вопросов.

8. ПРАКТИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ

Целью практических занятий студентов является приобретение теоретических знаний по методам получения лекарственных средств из растительного сырья, а также приобретение практических навыков приготовления экстракционных препаратов и освоение общих методов анализа с помощью рефрактометрии, УФ-спектрометрии, поляриметрии и др.

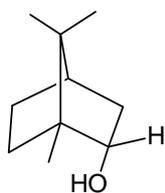
Характеристика исходного сырья

1. Корни и корневища валерианы. Препараты валерианы широко применяются в качестве седативных средств. Они уменьшают возбудимость центральной нервной системы, усиливают действие снотворных, обладают также спазмолитическими свойствами. Их

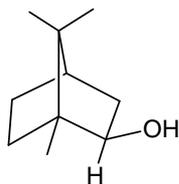
применяют как успокаивающие средства при нервном возбуждении, бессоннице, неврозах сердечно-сосудистой системы, спазмах желудочно-кишечного тракта, а также часто в сочетании с другими успокаивающими и сердечными средствами.

Валериана встречается на Юго-Востоке европейской части России, северной части Кавказа, в Западной Сибири, многих районах Восточной Сибири и Дальнего Востока. Это многолетнее травянистое растение до полутора метров высотой. Лекарственным сырьем являются корневища с корнями, собранные осенью или ранней весной.

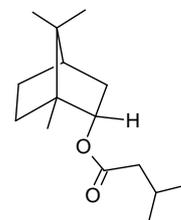
Химический состав валерианы лекарственной. Корневища и корни культивируемого и дикорастущего многолетнего травянистого растения валерианы лекарственной семейства валериановых содержат: эфирное масло, главную часть которого составляет сложный эфир борнеола и изовалериановой кислоты (борнилизовалериат), свободную изовалериановую кислоту и борнеол, органические кислоты (муравьиную, яблочную, уксусную, стеариновую и пальмитиновую кислоты), в том числе валериановую кислоту, оказывающую спазмолитическое действие, алкалоиды, дубильные вещества, сахара и другие вещества.



Борнеол



Изоборнеол



Борнилизовалериат

Фармакологические свойства и применение в медицине. Препараты валерианы принадлежат к числу популярнейших лекарственных средств. Они оказывают регулирующее влияние на нервную систему, нервно-мышечную ткань сердца, способствуют расширению коронарных сосудов, обладают спазмолитическим действием, нормализуют кровообращение, несколько усиливают моторную функцию кишечника и подавляют бродильные процессы в нем.

В больших дозах валериана повышает свертываемость крови. Известно о возможности использования валерианы в качестве противо-

судорожного средства. Кроме того, препараты валерианы эффективны при лечении некоторых заболеваний желудка, они обладают желчегонным и антибактериальным действием.

Известно, что валериана обладает и противоглистными свойствами. Однако эти свойства теряются при тепловой и химической обработке, и поэтому ни настойка валерианы, ни экстракт валерианы не используются в качестве противоглистного средства. Технология криоизмельчения, используемая при производстве «Валерианы-П», сохраняет все свойства корня валерианы и усиливает его действие благодаря включению в состав «Валерианы-П» витамина С. Когда человек нервничает, в организме идет интенсивный расход витамина С, «Валериана-П» как раз и восстанавливает его потери.

В медицинской практике применяют валериану в виде настойки (ФС 694, ГФ 10), экстракта (ФС 265, ГФ 10), жидкого экстракта-концентрата и густого экстракта.

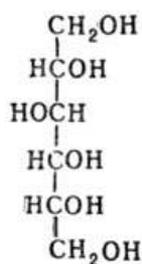
Экстракт валерианы густой – это густая масса темно-бурого цвета с характерным запахом валерианы,пряно-горьким вкусом. Применяют его в виде таблеток, покрытых оболочкой, по 1-2 таблетки на приём. Каждая таблетка содержит 0,02 г экстракта валерианы густого. Таблетки удобны для приёма, однако более выраженный эффект оказывает свежеприготовленный настой валерианы.

Жидкий экстракт-концентрат валерианы 1:2. Готовят на 40-70% спирте из корней и корневищ валерианы. Плотность такого концентрата 0,98-1,00 г/см³, экстрактивных веществ 7-10%, спирта не менее 33%. Применяется для получения настоев. Стандартизуют жидкие концентраты по тем же показателям, что и жидкие экстракты (содержание действующих веществ, сухой остаток, содержание спирта или плотность, содержание тяжелых металлов).

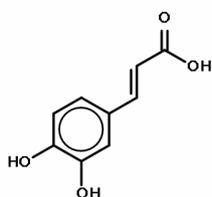
2. Плоды боярышника. Боярышник кроваво-красный – высокий кустарник или небольшое дерево из семейства розоцветных. В зависимости от условий произрастания боярышник имеет высоту от 0,5 до 4 м; наиболее крупное деревце он образует в поймах рек, кустарником растет на сухих местообитаниях.

Для лекарственных целей у боярышника используют цветки и плоды. Цветки собирают в начале цветения. Плоды собирают в фазе полной спелости в конце августа – начале сентября. Зрелые плоды имеют кроваво-красную или буровато-оранжевую окраску и мучнистую мякоть. Сушат плоды без плодоножек на открытом воздухе или в сушилках при температуре 40-50°C. В хорошо высушенном сырье не должно быть более 14% влаги, а содержание подгоревших и почерневших плодов не должно превышать 3%.

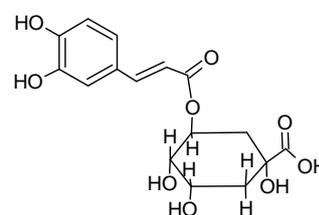
Химический состав сырья. Цветки боярышника содержат порядка 10-12 флавоноидов, гиперозид, кверцитрин, ацетилхолин, холин, триметиламин, сорбит, кофейную и хлорогеновую кислоты, эфирное масло и др. В плодах боярышника обнаружены дубильные вещества, флавоноиды, из которых главным является гиперозид, кверцетинсорбит, фруктоза, урсоловая, олеаноловая, кофейная и хлорогеновая кислоты, сапонины, холин, ацетилхолин, стериноподобные вещества. Тритерпеновые кислоты, обнаруженные в боярышнике, улучшают кровоток в венечных сосудах сердца и мозга, повышают чувствительность сердца к сердечным гликозидам.



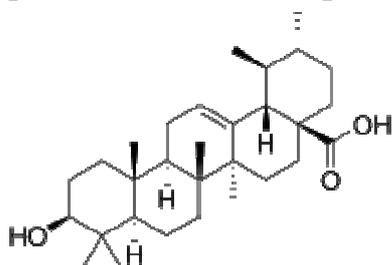
Сорбит



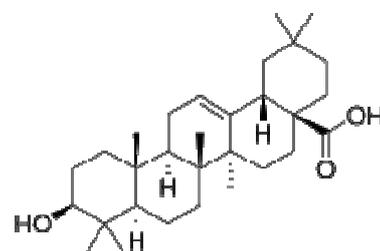
Кофейная кислота



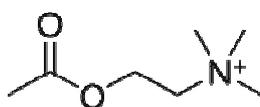
Хлорогеновая кислота



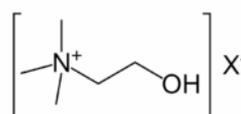
Урсоловая кислота



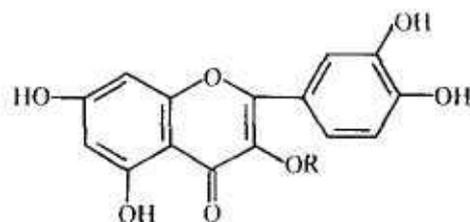
Олеаноловая кислота



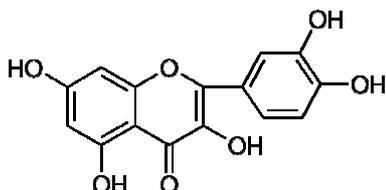
Ацетилхолин



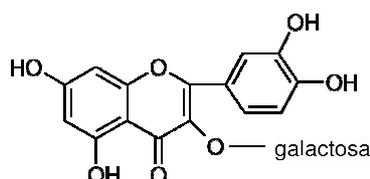
Холин



R = Rha Кверцитрин



Кверцетин



Гиперозид

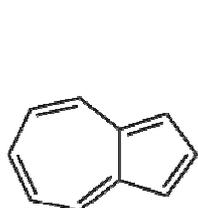
Фармакологические свойства и применение в медицине. Боярышник усиливает сокращение сердца, понижает артериальное давление, обладает противоаритмической активностью. Сапонины из плодов боярышника оказывают гипотензивное, кардиотоническое и антиаритмическое действие, расширяют венечные сосуды сердца, снижают холестеринемию. Поэтому препараты из боярышника применяют в качестве кардиотонических, противоаритмических и гипотензивных средств, а также при ангионеврозах.

Из цветков и плодов боярышника готовят настойку для лечения гипертонии (1 : 5) и экстракт (ФС 256, ГФ 10). Экстракты из молодых побегов боярышника обладают также противоаритмическим свойством. Настойка боярышника готовится из дробленых плодов на 70% спирте (1 : 10). Это прозрачная желтовато-красноватого цвета жидкость сладковатого вкуса. Из плодов боярышника готовят также жидкий экстракт (1 : 1). Это прозрачная жидкость тепловато-бурого цвета, приятного запаха, несколько сладковатого вкуса. Хранят в хорошо закупоренных склянках из темного стекла. Жидкий экстракт боярышника также входит в состав комплексного препарата «Кардиовален».

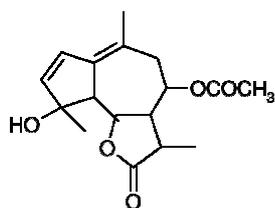
3. Цветки ромашки. Ромашка аптечная – это однолетнее травянистое растение с сильным специфическим запахом семейства Астровые, род Ромашка.

С древних времен ромашка широко используется в лечебных целях: для снятия спазм кишечника, для лечения метеоризма, диареи, воспалительных заболеваний полости рта, простудных заболеваний. Экстракт ромашки богат витаминами и микроэлементами. Является составной частью многих косметических препаратов. Ромашка – одно из самых употребляемых растений в народной медицине европейских стран. В качестве сырья используют корзинки ромашки. Используют настои и отвары цветочных корзинок ромашки и её эфирное масло.

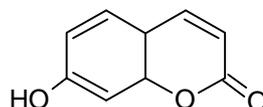
Химический состав сырья: сесквитерпеновые лактоны (*матрицин, матрикорейн*), эфирное масло (0,3-0,5%), *азулен*, флавоновые гликозиды, кумарины (*умбеллиферон, диоксикумарин*), органические кислоты, полисахариды, *каротиноиды*, аскорбиновая кислота и др. *Азулен* и *бизаболол*, входящие в состав эфирного масла ромашки, широко применяют в качестве натуральных компонентов, успокаивающих раздраженную кожу, в противовоспалительных и антибактериальных целях.



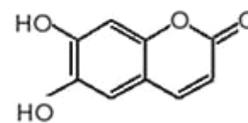
Азулен



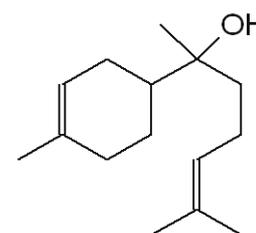
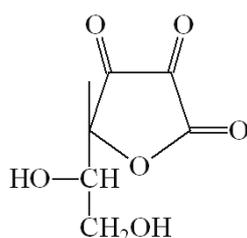
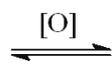
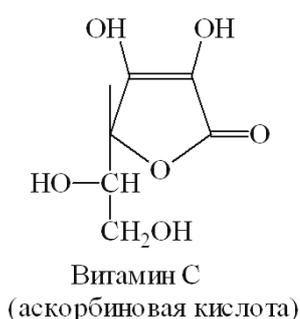
Матрицин



Умбеллиферон



Диоксикумарин



Фармакологические свойства и применение в медицине. Настой цветочных корзинок ромашки оказывает противовоспалительное, кровоостанавливающее, антисептическое, слабое вяжущее, болеутоляющее, седативное, противосудорожное, потогонное и желчегонное действие.

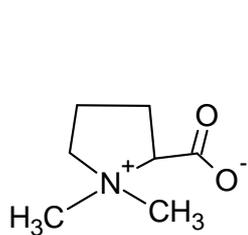
Эфирное масло ромашки обладает дезинфицирующим и потогонным действием, уменьшает образование газов, снимает боли, ослабляет воспалительные процессы, нормализует нарушенную функцию желудочно-кишечного тракта, возбуждающе действует на центральную нервную систему: усиливает и учащает дыхание, увеличивает число сердечных сокращений, расширяет сосуды головного мозга. Большие дозы эфирного масла вызывают головную боль и общую слабость.

На практике применяется готовая лекарственная форма – «Ромазулан». Это жидкость, в состав которой входит экстракт ромашки (96 мл) и эфирное масло ромашки, содержащее 6% азулена (0,3 мл). В качестве эмульгатора добавлен твин-80 (4 г). «Ромазулан» оказывает противовоспалительное и дезодорирующее действие. Препарат применяют для полосканий, промываний, компрессов при воспалительных заболеваниях полости рта (гингивиты, стоматиты), наружного уха, при уретритах, циститах, воспалительных дерматозах (экзема, нейродермит, кожный зуд), трофических язвах. Внутрь ромазулан используют при гастритах, колитах и других заболеваниях, сопровождающихся метеоризмом.

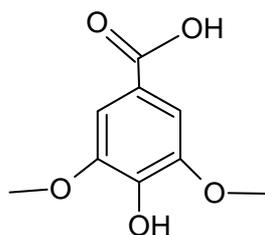
4. Пустырник. Пустырник сердечный (обыкновенный) – многолетнее травянистое лекарственное растение сероватого цвета (от густого опушения), семейства губоцветных. Пустырник сердечный распространен преимущественно в Европейской части РФ. Траву пустырника собирают во время цветения в июле без толстых нижних стеблей. Сырье представляет собой верхушки стеблей с цветками и листьями длиной до 40 см со слабым запахом и горьким вкусом. Влажность сырья должна быть не более 13%, золы общей не более 12%, экстрактивных веществ, извлекаемых 70% спиртом, не менее 10%; листьев, побуревших и пожелтевших, не более 5%, стеблей толще 4 мм не более 3%, органической и минеральной примесей не более 2%.

Химический состав сырья: В траве пустырника найдены алкалоиды (0,035-0,4%), содержащиеся лишь в начале цветения; обнаружены также *стахидрин*, *сапонины*, *дубильные вещества*, горькие и сахаристые вещества, эфирное масло (0,05%). Выделен новый флаво-

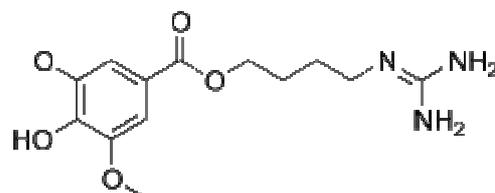
ноидный гликозид. В пустырнике сибирском, собранном во время цветения, найден алкалоид леонуриин, гидролизующийся с образованием сиреневой кислоты.



Стахидрин



Сиреневая кислота



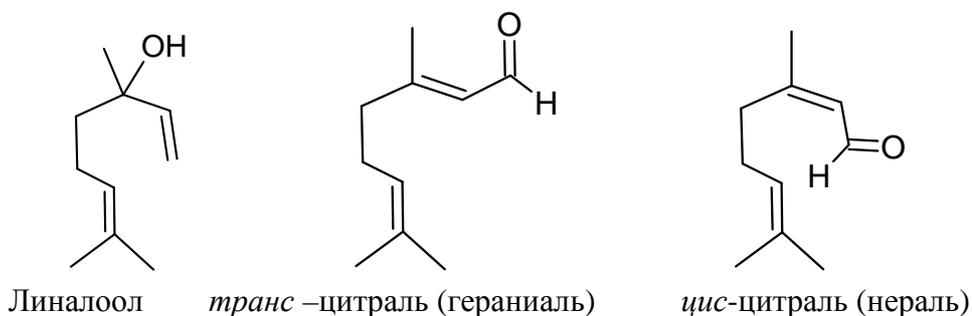
Леонуриин

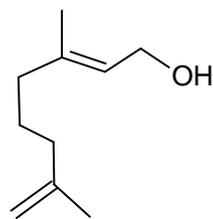
Фармакологические свойства и применение в медицине. Препараты пустырника обладают седативными свойствами, понижают артериальное давление и замедляют ритм сердечных сокращений. В русской народной медицине пустырник известен как средство, применяемое при сердцебиениях. С 30-х годов XX века его стали применять в медицине как седативное средство в виде водноспиртового экстракта. Экстракт пустырника хорошо переносится больными и эффективен в тех случаях, когда обычно применяют валериану. Пустырник может оказаться эффективнее валерианы в некоторых случаях невроза сердца. Установлены лечебные свойства экстракта пустырника при сердечно-сосудистых неврозах, в ранних стадиях гипертонии, при грудной жабе, кардиосклерозе, миокардите и миокардиодистрофии, пороках сердца и базедовой болезни. Настой и спиртовая настойка пустырника активны в качестве гипотензивного и седативного средства в ранних стадиях гипертонии, при неврозах, в некоторых случаях при синдроме Меньера. У больных под влиянием экстракта пустырника уменьшалось возбуждение, прекращались сердцебиения. Экстракт эффективен при миокардиопатии на почве никотинизма. В этом случае уменьшалась одышка, а у больных, страдавших одновременно эссенциальной гипертонией, понижалось артериальное давление. Производятся следующие лекарственные формы: настойка (ФС 688, ГФ 10), сырье растительное измельченное, сырье растительное – брикеты, сырье растительное – порошок, таблетки, экстракт для приема внутрь (жидкий).

5. Мелисса лимонная. Мелисса лекарственная (лимонная мята, мяточник) – широко известное эфирномасличное и пряное растение, принадлежащее к семейству яснотковых. Это многолетнее травянистое растение с довольно высоким прямостоячим, разветвленным стеблем высотой 60 - 120 см. Листья при растирании имеют запах лимона, откуда происходит народное название мелиссы – «лимонная трава», «лимонная мята».

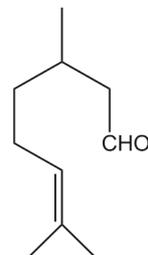
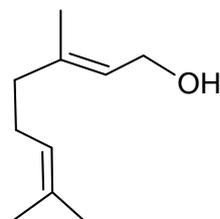
Почти 1000 лет назад Авиценна в «Каноне врачебной науки» указывал на лекарственные свойства этого растения, его способность бодрить и укреплять сердце, прекращать перебои, а также отмечал, что оно помогает при закупорках мозга и устраняет дурной запах изо рта. Растет на всей европейской территории СНГ, на Кавказе, в Средней Азии и Сибири.

Химический состав сырья. С лекарственными целями используют листья мелиссы, которые в фазе бутонизации содержат эфирное масло (до 1,0%), состоящее на 62% из *цитраля* – вещества с очень нежным лимонным запахом; а также *цитронеллаля*, *гераниола*, *мирцеина*, *линалоола*, витамина С. В надземной части имеются *каротин* и *дубильные вещества*. Семена содержат жирное масло (до 20%). Надземная масса накапливает макроэлементы (мг/г): К-31,20; Mg-5,40; Fe-0,10 и микроэлементы (мкг/г): Mn-24,80; Cu-8,88; Zn-46,80; Mo-0,24; Cr-0,24; Ba-45,04; V-0,19; Se-0,15; Ni-0,88; B-59,60; I-0,05. Экстракт мелиссы (лимонной мяты) содержит дубильные вещества, органические кислоты, витамины А, С, В1 и В2, *фитонциды*.





Гераниол (α - и β - формы)



Цитронеллаль

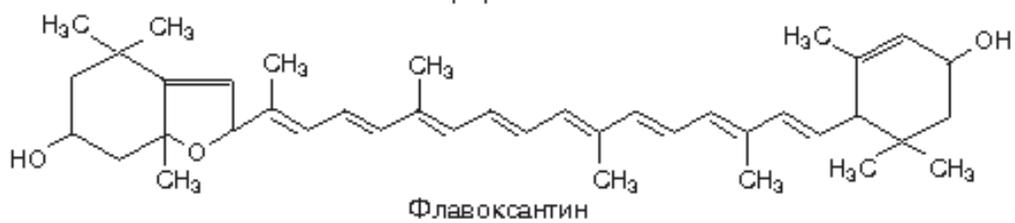
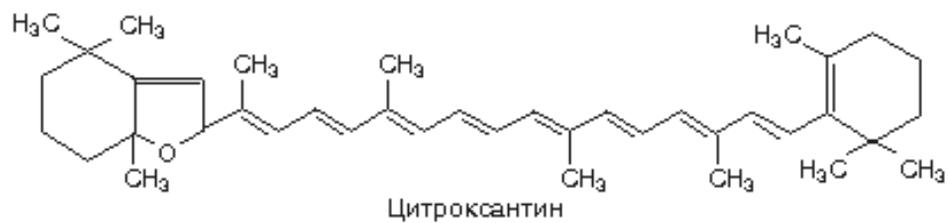
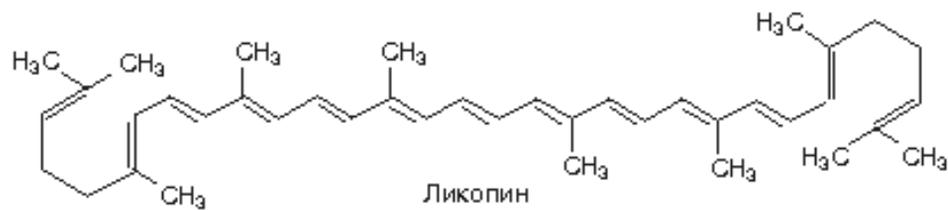
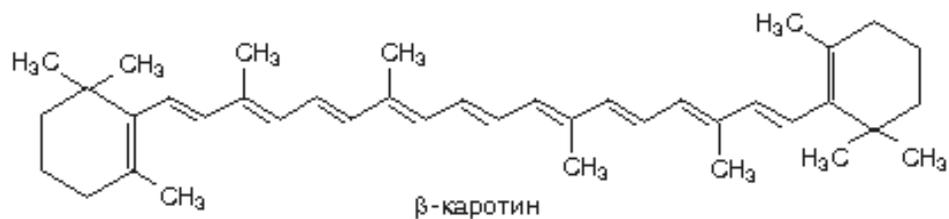
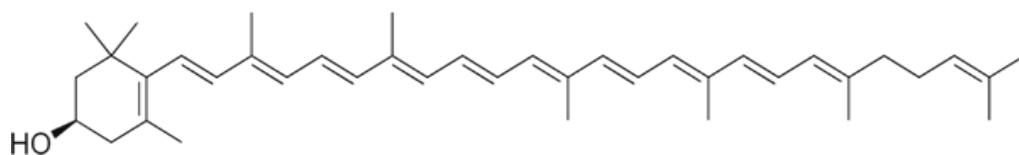
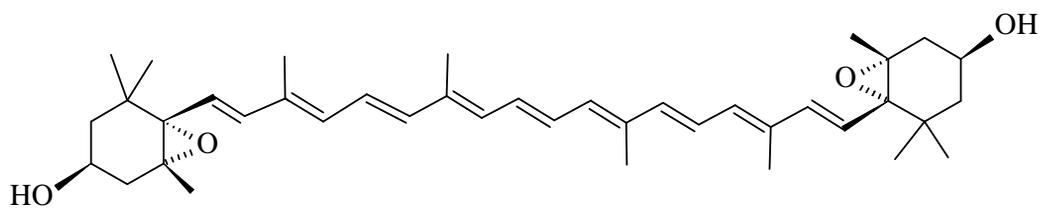
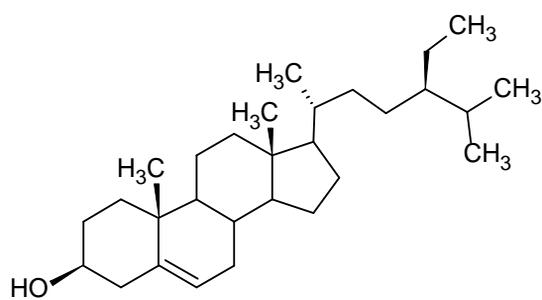
Фармакологические свойства и применение в медицине. Успокаивающее, тонизирующее, очищающее средство. Способствует стимулированию обменных процессов в клетках кожи. Масло из мелиссы малотоксично, его применяют при сердцебиении, ревматизме, болях в области сердца, как успокаивающее средство. Другие биологически активные соединения мелиссы обладают спазмолитическим, ранозаживляющим и укрепляющим сердечную мышцу действием. Отвар травы употребляют внутрь при головокружении, болях в желудке, нервных болезнях, скудных менструациях, упадке сил. Применяется мелисса и для ароматических ванн при нарушении обмена веществ.

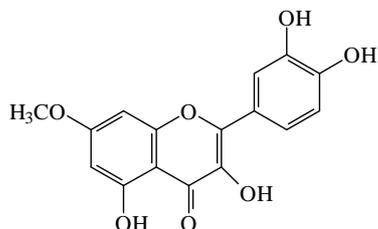
6. Календула. Календула – однолетнее травянистое растение высотой до 50-60 см семейства сложноцветных. Родина календулы – Центральная и Южная Европа, Средняя Азия. В лечебных целях используются цветочные корзинки календулы.

Химический состав календулы. В цветочных корзинках календулы лекарственной содержатся *каротиноиды: рубиксантин, ликопин, цитроксантин, виолоксантин, флавоксантин* и др. Особенно богаты каротиноидами ярко окрашенные сорта календулы. В соцветиях календулы также выявлены 8 флавоноидов: *нарцисин, рамнетин, изо-рамнетин-3-глюкозид, изокверцитрин* и др. Содержимое суммы флавоноидов колеблется в зависимости от сорта и популяции календулы в пределах 0,26–0,91%, причем богаты флавоноидами сорта с махровыми оранжевыми соцветиями. Кроме того, в цветках календулы обнаружены углеводороды парафинового ряда (гентриаконтан), *ситостерин*, смолы, *тритерпеновые гликозиды*, слизистые и горькие вещества, органические кислоты (яблочная, пентадециловая, салициловая), аскорбиновая кислота.

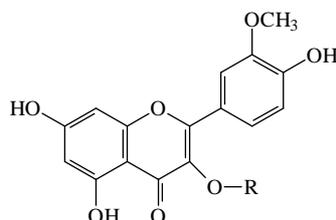


3(2)13

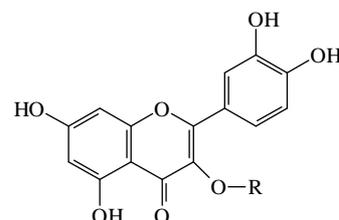




Рамнетин



Изорамнетин-3-глюкозид



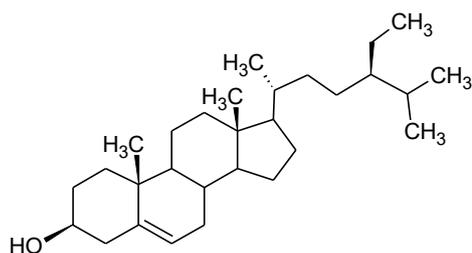
Изокверцитрин

R=Glc

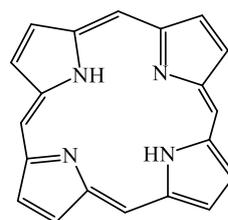
Фармакологические свойства и применение в медицине. Экспериментальные исследования показали, что календула обладает широким спектром фармакологической активности, которая обусловлена богатым содержанием в цветах растения таких биологически активных соединений, как каротиноиды, флавоноиды, витамины. При исследовании общего действия и острой токсичности галеновых препаратов календулы было установлено, что они малотоксичны и оказывают заметное ингибирующее влияние на двигательную активность и рефлекторную возбудимость животных. Эта биологическая активность была подтверждена и в экспериментах по изучению влияния препаратов календулы на сон. В опытах было установлено заметное седативное действие галеновых форм календулы, которое характеризовалось удлинением периода сна и отличалось антагонизмом по отношению к стимуляторам ЦНС. Влияние препаратов календулы на деятельность сердечно-сосудистой системы проявлялось отчетливым кардиотоническим и гипотензивным эффектом. Однако основными свойствами галеновых форм и фитопрепаратов из календулы являются противовоспалительные, ранозаживляющие, бактерицидные, спазмолитические и желчегонные.

7. Крапива. Род цветковых растений семейства Крапивные. Наибольшее распространение в России имеют Крапива двудомная и Крапива жгучая. Крапива – одно из растений, богатых витаминами, микро- и макроэлементами, биологически активными веществами. Аскорбиновой кислоты в ней вдвое больше, чем в плодах черной смородины и лимоне, содержание каротина выше, чем в ягодах облепихи, моркови и щавеле.

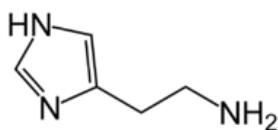
Химический состав. Листья крапивы двудомной содержат витамин С (270 мг %), каротин, флавоноиды, фитонциды, холин, муравьиную кислоту, стерины, гистамин, большое количество солей кальция, калия и магния, микроэлементы (железо, хром, медь, марганец, алюминий, ванадий, сера, кремний), хлорофилл (до 5 %), дубильные вещества (более 2 %), органические кислоты. Надземная часть растения содержит эфирное масло, *ситостерин*, фенолкарбоновые кислоты, *порфирины*, крахмал (до 10 %), витамины В1, В2, В3, В5, К, Е.



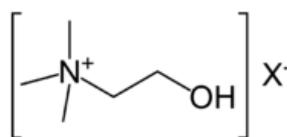
Ситостерин



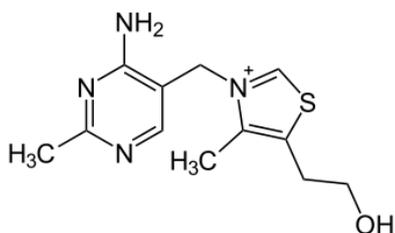
Порфин (простейший представитель порфиринов)



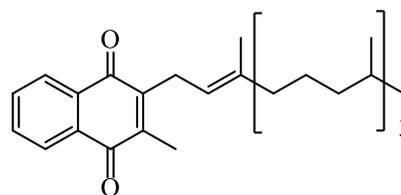
Гистамин



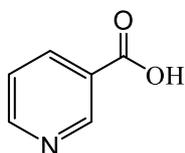
Холин



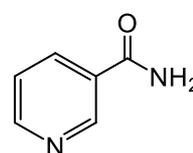
Витамин В1 (тиамин)



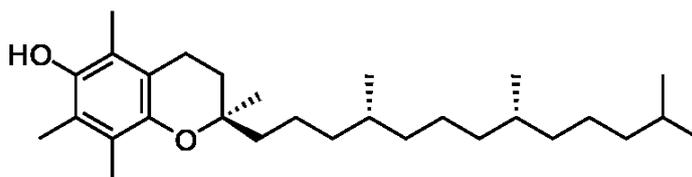
Витамин К1



Витамин В3 (никотиновая кислота)



Витамин В3 (никотинамид)



Витамин Е (токоферол)

Фармакологические свойства и применение в медицине

Экстракт крапивы обладает противовоспалительным, антисептическим, ранозаживляющим, кровоостанавливающим, общеукрепляющим, мочегонным, желчегонным, легким слабительным, обезболивающим, поливитаминным, отхаркивающим и противосудорожным эффектами. Благодаря высокому содержанию хлорофилла, сок крапивы обладает стимулирующим и тонизирующим действием; ускоряет обмен веществ; повышает тонус дыхательного центра, сердечно-сосудистой системы, кишечника и матки; стимулирует регенерацию пораженных тканей, слизистых оболочек. В последние годы выявлены противораковые, антистрессовые, антитоксические и стимулирующие физическую работоспособность свойства растения. Сок крапивы способен повышать гемоглобин и увеличивать количество эритроцитов в крови, регулировать щелочнокислотное равновесие. Содержит секретин, стимулирующий образование инсулина, поэтому оказывает выраженное действие на углеводный обмен.

Приборы и оборудование

1. Ультрафиолетовый спектрометр «Shimadzu UV mini 1240».

Прибор представляет собой однолучевой сканирующий спектрофотометр для ультрафиолетового и видимого диапазонов (рис. 9).

Измерения оптической плотности D в ультрафиолетовой и видимой области проводятся на фотоэлектрических спектрофотометрах. Основными частями этих приборов являются источник излучения (лампа накаливания для видимой области, газоразрядная водородная или дейтериевая лампа ультрафиолетовой области); монохроматор, диспергирующая система которого основана на использовании кварцевой призмы или дифракционной решетки; кюветное отделение, в котором располагается кювета с исследуемым веществом; приемное и фотометрическое устройство.



Рис.9. УФ спектрометр «Shimadzu UV mini 1240»

Спектрофотометр «Shimadzu UV mini 1240» позволяет проводить измерения при нескольких различных длинах волн, вычислять соотношение и разницу поглощений для разных длин волн. Прибор имеет функцию автоматической установки нуля, автоматического расчета концентрации по калибровочной зависимости и сохранения результатов измерения.

2. Сокслета экстрактор (прибор Сокслета). Это наиболее распространенный в лабораторной практике прибор для извлечения растворимых компонентов из твердых веществ с помощью растворителя.

Прибор Сокслета предназначен для экстракции твердых веществ, смол, масел и растительных продуктов органическими растворителями. Принцип действия прибора: навеску экстрагируемого вещества помещают в патрон из фильтровальной бумаги, вводят в насадку и наливают растворитель до тех пор, пока он не начнет стекать по сифонной трубке в колбу. Когда растворитель стечет полностью, его добавляют еще раз, затем присоединяют обратный холодильник, охлаждаемый водой, колбу погружают в водяную баню и начинают нагревать. Продолжительность нагревания устанавливается опытным путем. Если экстрагируемое вещество окрашено, то окончание экстрагирования определяется моментом, когда жидкость в насадке станет бесцветной. Приборы состоят из холодильника, экстрактора и плоскодонной колбы, соединенных между собой с помощью конических шлифов.

Для извлечения индивидуального вещества или определённой смеси (экстракта) из сухих продуктов в лабораториях широко применяется непрерывная экстракция по Сокслету. Схема прибора представлена на рис. 10.

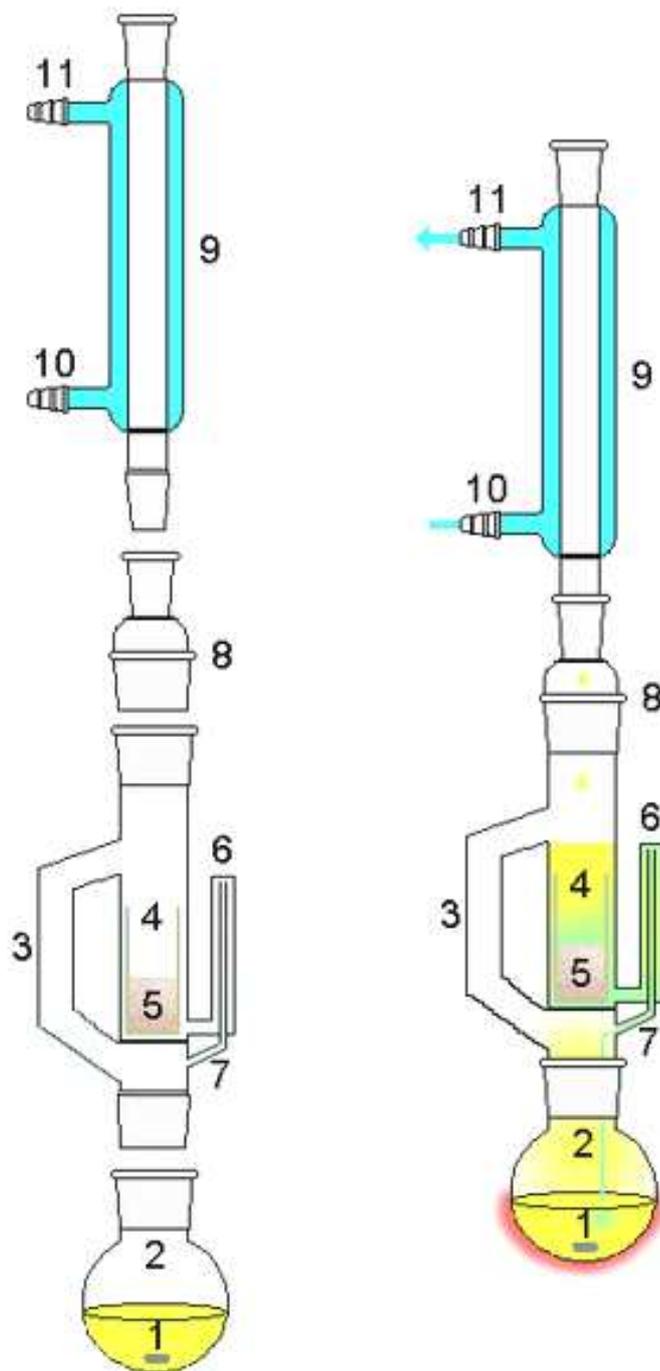


Рис.10. Аппарат Сокслета

1 – якорь магнитной мешалки или кипелка; 2 – колба для кипячения экстрагента; 3 – трубка для паров растворителя; 4 – патрон из пористого материала; 5 – сухая смесь; 6 – сифон; 7 – слив сифона; 8 – шлифовой переходник; 9 – обратный холодильник; 10, 11 – патрубки для холодной воды

3. Рефрактометр. Универсальный лабораторный рефрактометр – высокоточный оптический прибор, предназначенный для непосредственного измерения показателя преломления (n_D).

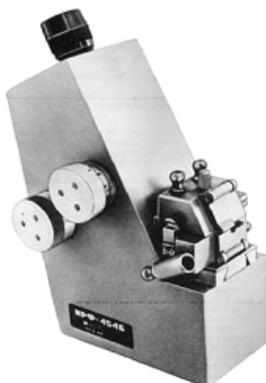


Рис. 11. Рефрактометр ИРФ 454-Б2М

Область применения – количественный и качественный анализ пищевых продуктов, химических веществ, нефтепродуктов, биологических жидкостей. Применяется в медицинских учреждениях, в стекольной, пищевой, химической, фармацевтической промышленности, а также в научно-исследовательских институтах.

Принцип действия рефрактометра основан на явлении полного внутреннего отражения при прохождении светом границы раздела двух сред с разными показателями преломления. Рефрактометр оснащен проточной измерительной ячейкой; возможно проведение измерений в широком температурном интервале от 10 до 40°C. Приспособлен для работы, как в прямом, так и в отраженном свете (т.е. для исследования прозрачных и мутных сред соответственно).

4. Поляриметр круговой СМ-3.



Рис. 12. Поляриметр круговой СМ-3

Прибор предназначен для измерения угла вращения плоскости поляризации оптически активными прозрачными и однородными растворами и жидкостями с целью определения их концентрации. Диапазон показаний угла вращения плоскости поляризации составляет от 0 до 360°.

ОБЩИЕ МЕТОДЫ АНАЛИЗА

Основным признаком доброкачественности экстрактов является требуемое по ГФ или по ФС содержание действующих веществ, определяемых химическими методами (за исключением жидкого экстракта боярышника, качество которого контролируется биологически).

Качество некоторых жидких экстрактов устанавливается пока еще по сумме экстрактивных веществ. Они определяются по величине сухого остатка после выпаривания 5 мл экстракта и высушивания в течение 3 ч при 100-105°C. В жидких экстрактах всегда определяется содержание спирта. В густых и сухих экстрактах устанавливают содержание влаги (навеска около 1 г, высушивание до постоянной массы). Все экстракты обязательно испытываются на содержание тяжелых металлов. В отличие от настоек исходят из 1 мл (для жидких экстрактов) или 1 г препарата (для густых и сухих экстрактов). Содержание тяжелых металлов должно быть не более 0,001%.

Ниже приводятся методики, изложенные в ОФС Государственной фармакопеи 11-го и 12-го издания.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ВЛАЖНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ (ГФ 11)

Под влажностью сырья понимают потерю в массе за счет гигроскопической влаги и летучих веществ, которую определяют в сырье при высушивании до постоянной массы.

Аналитическую пробу сырья измельчают до размера частиц около 10 мм, перемешивают и берут две навески массой 3-5 г, взвешенные с погрешностью $\pm 0,01$ г. Каждую навеску помещают в предвари-

тельно высушенный и взвешенный вместе с крышкой бюкс и ставят в нагретый до 100-105°C сушильный шкаф. Время высушивания отсчитывают с того момента, когда температура в сушильном шкафу вновь достигнет 100-105°C. Первое взвешивание листьев, трав и цветков проводят через 2 ч, корней, корневищ, коры, плодов, семян и других видов сырья – через 3 ч.

Высушивание проводят до постоянной массы. Постоянная масса считается достигнутой, если разница между двумя последующими взвешиваниями после 30 мин высушивания и 30 мин охлаждения в эксикаторе не превышает 0,01 г.

Определение потери в массе при высушивании для пересчета количества действующих веществ и золы на абсолютно сухое сырье проводят в навесках 1-2 г (точная навеска), взятых из аналитической пробы, предназначенной для определения содержания золы и действующих веществ вышеописанным методом, но при разнице между взвешиваниями, не превышающей 0,0005 г.

Влажность сырья (X) в процентах вычисляют по формуле:

$$X = \frac{(m - m_1)100}{m}, \quad (7)$$

где m – масса сырья до высушивания в граммах;

m_1 – масса сырья после высушивания в граммах.

За окончательный результат определения принимают среднее арифметическое двух параллельных определений, вычисленных до десятых долей процента. Допускаемое расхождение между результатами двух параллельных определений не должно превышать 0,5%.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ ЭКСТРАКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ В ЛЕКАРСТВЕННОМ РАСТИТЕЛЬНОМ СЫРЬЕ (ГФ 11)

Определение экстрактивных веществ в сырье проводят в случае отсутствия в нормативно-технической документации метода количественного определения действующих веществ.

Около 1 г измельченного сырья (точная навеска), просеянного сквозь сито с отверстиями диаметром 1 мм, помещают в коническую колбу вместимостью 200-250 мл, прибавляют 50 мл растворителя, указанного в соответствующей нормативно-технической документации на лекарственное растительное сырье, колбу закрывают пробкой, взвешивают (с погрешностью $\pm 0,01$ г) и оставляют на 1 ч. Затем колбу соединяют с обратным холодильником и нагревают, поддерживая слабое кипение, в течение 2 ч. После охлаждения колбу с содержимым вновь закрывают той же пробкой, взвешивают и потерю в массе восполняют растворителем. Содержимое колбы тщательно взбалтывают и фильтруют через сухой бумажный фильтр в сухую колбу вместимостью 150-200 мл. 25 мл фильтрата пипеткой переносят в предварительно высушенную при температуре 100-105°C до постоянной массы и точно взвешенную фарфоровую чашку диаметром 7-9 см и выпаривают на водяной бане досуха. Чашку с остатком сушат при температуре 100-105°C до постоянной массы, затем охлаждают в течение 30 мин в эксикаторе, на дне которого находится безводный хлорид кальция, и немедленно взвешивают.

Содержание экстрактивных веществ в процентах (X) в пересчете на абсолютно сухое сырье вычисляют по формуле:

$$X = \frac{m \times 200 \times 100}{m_1(100 - W)}, \quad (8)$$

где m – масса сухого остатка в граммах;

m_1 – масса сырья в граммах;

W – потеря в массе при высушивании сырья в процентах.

ПЛОТНОСТЬ (ОФС 42-0037-07)

В ГФ 12 для определения плотности лекарственных веществ приводится несколько методов, из которых для жидких фармацевтических препаратов используют метод 1 или 3.

Метод 1. Применяют для определения плотности жидкостей с точностью до $\pm 0,001$ г/см³ с помощью пикнометра.

Чистый сухой пикнометр взвешивают с точностью до 0,0002 г, заполняют с помощью маленькой воронки дистиллированной водой немного выше метки, закрывают пробкой и выдерживают в течение 20 мин. в термостате при температуре $(20 \pm 0,1)$ °С. При этой температуре уровень воды в пикнометре доводят до метки, отбирая излишек воды при помощи пипетки или свернутой в трубку полоски фильтровальной бумаги. Пикнометр снова закрывают пробкой и выдерживают в термостате еще 10 мин. Затем пикнометр вынимают из термостата и вытирают фильтровальной бумагой внутреннюю поверхность горлышка и весь пикнометр снаружи, проверяют положение мениска воды, который должен находиться на уровне метки, оставляют под стеклом аналитических весов в течение 10 мин и взвешивают с той же точностью.

Пикнометр освобождают от воды, высушивают, споласкивая последовательно спиртом и эфиром (сушить пикнометр нагреванием не допускается), удаляют остатки эфира продуванием воздуха, заполняют пикнометр испытуемой жидкостью и проводят те же операции, что и с водой.

Плотность ρ_{20} (г/см³) вычисляют по формуле:

$$\rho_{20} = 0,99703 \times \frac{(m_2 - m)}{(m_1 - m)} + 0,0012, \quad (9)$$

где m – масса пустого пикнометра, в граммах;

m_1 – масса пикнометра с дистиллированной водой, в граммах;

m_2 – масса пикнометра с испытуемой жидкостью, в граммах;

0,99703 – значение плотности воды при 20°С, в г/см³ (с учетом плотности воздуха);

0,0012 – значение плотности воздуха при 20°С и барометрическом давлении 101,1 кПа (760 мм рт. ст.).

Метод 3. Применяют для определения плотности жидкостей с точностью до $\pm 0,01$ г/см³ с помощью ареометра.

Испытуемую жидкость помещают в цилиндр и при температуре 20°C осторожно опускают в нее чистый сухой ареометр, на шкале которого предусмотрена ожидаемая величина плотности. Ареометр не должен касаться стенок и дна цилиндра. Через 3-4 мин после погружения ареометра производят отсчет по делению шкалы ареометра, соответствующему нижнему мениску жидкости (глаз должен быть на уровне мениска).

Примечания.

1. Определение плотности сильнолетучих веществ ареометром не допускается.

2. В случае определения плотности в темнокрашенных жидкостях отсчет производят по верхнему мениску.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ СПИРТА ЭТИЛОВОГО В ЖИДКИХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТАХ (ОФС 42-0039-07)

Спирт этиловый в жидких фармацевтических препаратах в зависимости от состава и физико-химических свойств присутствующих в препарате компонентов может быть определен одним из двух методов: дистилляцией или газовой хроматографией. Метод количественного определения спирта должен быть указан в частной фармакопейной статье.

Метод дистилляции. Данный метод заключается в отгонке спирта этилового от растворенных в нем веществ. В круглодонную колбу вместимостью 200-250 мл вносят точно отмеренное количество препарата. При содержании спирта в препарате до 20% для определения берут 75 мл препарата, при содержании от 20 до 50% – 50 мл, при содержании от 50% и выше – 25 мл; перед перегонкой препарат разбавляют водой до 75 мл.

Колбу присоединяют через каплеотбойник к вертикально расположенному шариковому холодильнику с отводной трубкой, направляющей дистиллят в приемник – мерную колбу вместимостью 50 мл, – помещенный в стакан с водой.

Нагревают перегонную колбу с помощью электроплитки с сеткой. Для равномерного кипения в колбу с раствором препарата помещают капилляры, пемзу или кусочки прокаленного фарфора. Если раствор препарата при перегонке сильно пенится, то прибавляют 2-3 мл концентрированных фосфорной или серной кислот, кальция хлорид, парафин, воск (2-3 г).

Собирают около 48 мл отгона, охлаждают его до температуры 20°C, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают. Отгон может быть прозрачным или слегка мутным.

Определяют плотность отгона пикнометром и по алкоголеметрическим таблицам находят содержание спирта в процентах объемных.

Содержание спирта в препарате в процентах объемных (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{50 \times a}{b}, \quad (10)$$

где 50 – объем отгона, в миллилитрах;

a – содержание спирта в отгоне, в процентах объемных;

b – объем испытуемого препарата, взятого для перегонки, в миллилитрах.

Если препарат содержит летучие вещества: эфирные масла, хлороформ, этиловый эфир, камфару, летучие кислоты или основания, свободный йод и т.д., – его предварительно обрабатывают.

При содержании в препарате эфирных масел, хлороформа, этилового эфира, камфары к нему добавляют в делительной воронке равные объемы насыщенного раствора натрия хлорида и петролейного эфира. Смесь взбалтывают в течение 3 мин. После разделения слоев спиртоводный слой сливают в другую делительную воронку и обрабатывают таким же образом половинным количеством петролейного эфира. Спиртоводный слой сливают в колбу для перегонки, а объединенные эфирные извлечения взбалтывают с половинным количеством насыщенного раствора натрия хлорида, потом присоединяют к жидкости, находящейся в колбе для перегонки.

Если препарат содержит менее 30% спирта, то высаливание проводят не раствором, а 10 г сухого натрия хлорида.

При содержании в препарате летучих кислот их нейтрализуют раствором щелочи, а при содержании летучих оснований – фосфорной или серной кислотами.

Препараты, содержащие свободный йод, перед дистилляцией обрабатывают до обесцвечивания цинковой пылью или рассчитанным количеством сухого натрия тиосульфата. Для связывания летучих сернистых соединений к препарату прибавляют несколько капель 10% раствора натрия гидроксида.

Метод газовой хроматографии. Данный метод основан на сорбционном хроматографическом отделении спирта от растворенных в нем веществ.

Для проведения анализа используют газовый хроматограф с пламенно-ионизационным детектором и с хроматографической колонкой размером 150×0,4 см, заполненной полимерным сорбентом Porapak Q с размером частиц 100-120 меш.

Температура колонки – 150°C; температура испарителя – 170°C; температура детектора – 170°C. Скорость газа-носителя (азот или гелий) – 30 мл/мин.

Испытуемый раствор. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают точно отмеренное количество испытуемого препарата, достаточное для получения раствора, содержащего 4-6% этанола по объему, прибавляют 5,0 мл пропанола (внутренний стандарт), перемешивают, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают снова. Затем 10 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают.

Раствор стандартного образца. В мерную колбу вместимостью 100 мл вносят 5,0 мл спирта этилового 95% (стандартный образец) и 5,0 мл пропанола (внутренний стандарт), доводят объем раствора водой до метки и перемешивают. 10 мл полученного раствора помещают в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают.

В испаритель газового хроматографа, выведенного на рабочий режим, вводят последовательно по 1-2 мкл испытуемого раствора и раствора стандартного образца и регистрируют хроматограммы. Содержание спирта этилового в препарате в процентах объемных рассчитывают по формуле (10).

РЕФРАКТОМЕТРИЯ (ОФС 42-0040-07)

Показателем преломления (индексом рефракции) называют отношение скорости распространения света в вакууме к скорости распространения света в испытуемом веществе (абсолютный показатель преломления). На практике определяют так называемый относительный показатель преломления (n), который является отношением скорости света в воздухе к скорости света в испытуемом веществе.

Показатель преломления зависит от температуры и длины волны света, при которой проводят определение. В растворах показатель преломления зависит также от концентрации вещества и природы растворителя.

Рефрактометрия применяется для установления подлинности и чистоты вещества. Метод применяют также для определения концентрации вещества в растворе, которую находят по графику зависимости показателя преломления от концентрации. На графике выбирают интервал концентраций, в котором соблюдается линейная зависимость между коэффициентом преломления и концентрацией. В этом интервале концентрацию можно вычислить по формуле:

$$X = \frac{n - n_0}{F}, \quad (11)$$

где: X – концентрация в процентах;

n – показатель преломления раствора;

n_0 – показатель преломления растворителя при той же температуре;

F – фактор, равный величине прироста показателя преломления при увеличении концентрации на 1 % (устанавливается экспериментально).

Приборы, применяемые для определения показателя преломления, называются рефрактометрами. Определение проводится при температуре $(20 \pm 0,5)^\circ\text{C}$ и длине волны линии D спектра натрия

(589,3 нм). Показатель преломления, определенный при таких условиях, обозначается индексом n_D^{20} .

Современные приборы откалиброваны таким образом, что отсчеты, полученные по их шкалам, соответствуют показателям преломления для D линии натрия, поэтому при проведении измерений следует соблюдать указания в отношении соответствующего источника света, приведенные в инструкции к приборам. Рефрактометры юстируют по эталонным жидкостям, прилагаемым к приборам, или дистиллированной воде, для которой $n_D^{20} = 1,3330$. Точность измерения показателя преломления должна быть не ниже $\pm 2 \times 10^{-4}$.

ПОЛЯРИМЕТРИЯ (ОФС 42-0041-07)

Оптическое вращение – свойство вещества вращать плоскость поляризации при прохождении через него поляризованного света.

В зависимости от природы оптически активного вещества вращение плоскости поляризации может иметь различное направление и величину. Если от наблюдателя, к которому направлен свет, проходящий через оптически активное вещество, плоскость поляризации вращается по часовой стрелке, то вещество называют правовращающим и перед его названием ставят знак (+); если же плоскость поляризации вращается против часовой стрелки, то вещество называют левовращающим и перед его названием ставят знак (-).

Величину отклонения плоскости поляризации от начального положения, выраженную в угловых градусах, называют углом вращения и обозначают греческой буквой альфа. Величина угла вращения зависит от природы оптически активного вещества, длины пути поляризованного света в оптически активной среде (чистом веществе или растворе) и длины волны света. Для растворов величина угла вращения зависит от природы растворителя и концентрации оптически активного вещества. Величина угла вращения прямо пропорциональна длине пути света, т.е. толщине слоя оптически активного вещества или его раствора. Влияние температуры в большинстве случаев незначительно.

Для сравнительной оценки способности различных веществ вращать плоскость поляризации света вычисляют величину удельного вращения $[\alpha]$.

Удельное оптическое вращение α_D^{20} представляет собой угол вращения плоскости поляризации монохроматического света при длине волны линии D спектра натрия (589,3 нм), выраженный в градусах, измеренный при температуре 20°C, рассчитанный для толщины слоя испытуемого вещества в 1 дм и приведенный к концентрации вещества, равной 1 г/мл. Выражается в градус-миллилитрах на дециметр-грамм $[(\text{град.}) \times \text{мл} \times \text{дм}^{-1} \times \text{г}^{-1}]$.

Иногда для измерения используют зеленую линию спектра ртути с длиной волны 546,1 нм.

При определении $[\alpha]$ в растворах оптически активного вещества необходимо иметь в виду, что найденная величина может зависеть от природы растворителя и концентрации оптически активного вещества.

Замена растворителя может привести к изменению $[\alpha]$ не только по величине, но и по знаку. Поэтому, приводя величину удельного вращения, необходимо указывать растворитель и выбранную для измерения концентрацию раствора.

Удельное вращение определяют либо в пересчете на сухое вещество, либо из высушенной навески, что должно быть указано в частной фармакопейной статье.

Измерение угла вращения проводят на поляриметре, позволяющем определить величину угла вращения с точностью $\pm 0,02^\circ\text{C}$, при температуре $(20 \pm 0,5)^\circ\text{C}$. Измерения оптического вращения могут проводиться и при других значениях температуры, но в таких случаях в частной фармакопейной статье должен быть указан способ учета температуры. Шкалу обычно проверяют при помощи сертифицированных кварцевых пластинок. Линейность шкалы может быть проверена при помощи растворов сахарозы.

Оптическое вращение растворов должно быть измерено в течение 30 мин. с момента их приготовления; растворы или жидкие вещества должны быть прозрачными. При измерении прежде всего следует уста-

новить нулевую точку прибора или определить величину поправки с трубкой, заполненной чистым растворителем (при работе с растворами), или с пустой трубкой (при работе с жидкими веществами). После установки прибора на нулевую точку или определения величины поправки проводят основное измерение, которое повторяют не менее 3 раз.

Для получения величины угла вращения альфа показания прибора, полученные при измерениях, алгебраически суммируют с ранее найденной величиной поправки.

Величину удельного вращения $[\alpha]$ рассчитывают по одной из следующих формул.

Для веществ, находящихся в растворе:

$$[\alpha] = \frac{\alpha \times 100}{l \times c}, \quad (12)$$

где α – измеренный угол вращения, в градусах;

l – толщина слоя, в дециметрах;

c – концентрация раствора, в граммах вещества на 100 мл раствора.

Для жидких веществ:

$$[\alpha] = \frac{\alpha}{l \times \rho}, \quad (13)$$

где α – измеренный угол вращения, в градусах;

l – толщина слоя, в дециметрах;

ρ – плотность жидкого вещества, в граммах на 1 мл.

Измерение величины угла вращения проводят либо для оценки чистоты оптически активного вещества, либо для определения его концентрации в растворе. Для оценки чистоты вещества по уравнению (12) или (13) рассчитывают величину его удельного вращения $[\alpha]$. Концентрацию оптически активного вещества в растворе находят по формуле:

$$C = \frac{\alpha \times 100}{[\alpha] \times l}, \quad (14)$$

Поскольку величина $[\alpha]$ постоянна только в определенном интервале концентраций, возможность использования формулы (14) ограничивается этим интервалом.

СПЕКТРОФОТОМЕТРИЯ В УЛЬТРАФИОЛЕТОВОЙ И ВИДИМОЙ ОБЛАСТЯХ (ОФС 42-0042-07)

Спектрофотометрические методы анализа основаны на избирательном поглощении электромагнитного излучения анализируемым веществом и служат для идентификации соединений, исследования строения и количественного определения светопоглощающих соединений. Кривая зависимости поглощения (функция поглощения) от длины волны или волнового числа называется спектром поглощения вещества и является специфической характеристикой данного вещества.

В спектрофотометрических методах применяют спектрофотометры – приборы, позволяющие проводить анализ как окрашенных, так и бесцветных соединений по избирательному поглощению монохроматического излучения в видимой, ультрафиолетовой и инфракрасной областях спектра. Природа полос поглощения в ультрафиолетовой и видимой областях спектра связана с различными электронными переходами в поглощающих молекулах и ионах (электронные спектры). Ряд длин волн, для которых проводятся измерения методами абсорбционной спектрофотометрии, охватывает спектральную область от коротких длин волн в УФ-области до ИК-области. Для удобства отнесения этот спектральный ряд делится на следующие диапазоны длин волн: ультрафиолетовый – в области от 190 до 380 нм, видимый – от 380 до 780 нм, инфракрасный – от 0,780 до 400 мкм.

Спектрофотометрические измерения в ультрафиолетовой и видимой областях чаще всего проводят для растворов, хотя такие измерения могут быть проведены и для веществ, находящихся в парообразном, жидком и твердом состоянии.

Образец анализируемого вещества при спектрофотометрических определениях обычно растворяют в соответствующем растворителе. Для этих областей пригодны многие растворители, в том числе вода, спирты, хлороформ, низшие углеводороды, эфиры, разведенные растворы аммиака, гидроокиси натрия, хлористоводородной или серной

кислоты. Следует использовать растворители, не содержащие примесей, поглощающих в данной спектральной области; для спектрофотометрии выпускаются специальные растворители, гарантирующие отсутствие примесей.

Спектрофотометрический анализ по непосредственному измерению оптической плотности может быть проведен для веществ, обладающих лишь определенными особенностями строения (ароматические соединения, соединения с сопряженными кратными связями, соединения ряда металлов и др.).

Абсорбционную спектрофотометрию в ультрафиолетовой и видимой областях спектра применяют для определения подлинности лекарственных средств путем:

– сравнения спектров поглощения испытуемого раствора и раствора стандартного образца; в указанной области спектра должно наблюдаться совпадение положений максимумов, минимумов, плеч и точек перегиба;

– указания положений максимумов, минимумов, плеч и точек перегиба; расхождения между наблюдаемыми и указанными длинами волн в максимумах и минимумах поглощения не должно обычно превышать ± 2 нм.

Возможны и другие варианты применения, оговоренные в частных фармакопейных статьях.

Количественное определение. Для определения концентрации растворов спектрофотометрическим путем используется закон Бугера – Ламберта – Бера в форме:

$$C = \frac{A}{A^{1\%}_{1\text{см}} \times b}, \quad (15)$$

где C – концентрация вещества в г/100мл;

A – оптическая плотность испытуемого раствора;

$A^{1\%}_{1\text{см}}$ – удельный показатель поглощения вещества;

b – толщина поглощающего слоя, в см.

Величина $A^{1\%}_{1\text{см}}$ представляет собой удельный показатель поглощения вещества, т.е. оптическую плотность раствора вещества с концентрацией 10 г/л (1г/100мл) в кювете с толщиной слоя 1 см.

В ряде случаев даже при использовании монохроматического излучения могут наблюдаться отклонения от закона Бугера – Ламберта – Бера, обусловленные процессами диссоциации, ассоциации и комплексообразования. При наличии таких отклонений следует пользоваться не формулой, а экспериментально найденной зависимостью оптической плотности от концентрации.

Обычно определение концентрации спектрофотометрическим методом проводят с использованием стандартного образца. Расчет концентрации основан на использовании уравнения:

$$\frac{C}{C_0} = \frac{A}{A_0}, \quad (16)$$

где C и C_0 – концентрации испытуемого раствора и раствора стандартного образца соответственно;

A и A_0 – оптические плотности испытуемого раствора и раствора стандартного образца соответственно.

Вначале измеряют оптическую плотность раствора стандартного образца, приготовленного, как указано в частной фармакопейной статье, затем проводят измерение оптической плотности испытуемого раствора. Второе измерение проводят сразу после первого, с использованием той же кюветы, в тех же экспериментальных условиях.

Методика. Готовят раствор испытуемого образца, настраивают прибор в соответствии с инструкцией производителя, определяют оптическую плотность и рассчитывают количество определяемого вещества, как указано в частной фармакопейной статье.

Измерение оптической плотности проводят при указанной длине волны с использованием кювет с толщиной слоя 1 см и при температуре $(20 \pm 1)^\circ\text{C}$ по сравнению с тем же растворителем или той же смесью растворителей, в которой растворено вещество. Для снижения величины ошибки при определении оптической плотности концентрация раствора (а иногда и толщина слоя) подбираются таким

образом, чтобы оптическая плотность в исследуемой спектральной области находилась в пределах от 0,2 до 0,8.

Спектрофотометры, предназначенные для измерений в ультрафиолетовой и видимой областях спектра, состоят из оптической системы, выделяющей монохроматическое излучение в области от 190 до 780 нм и обеспечивающей его прохождение через образец, и устройства для измерения оптической плотности.

ПРОВЕДЕНИЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ РАБОТ

Каждый студент получает индивидуальное задание по приготовлению экстракта или настойки из определенного количества аптечного растительного сырья, характеристика которого приводится выше. Затем студент получает индивидуальное задание на определение качественных характеристик полученных настоек или экстрактов с использованием методик, приведенных в разделе «Общие методы анализа».

Приготовление настоек. 10 г измельченного до определенных размеров частиц растительного сырья помещают в коническую колбу со шлифом объемом 250 мл и заливают 5-кратным или 10-кратным объемом экстрагента. В качестве экстрагента используют этиловый спирт с концентрацией от 40% до 70%. Количество и концентрация извлекателя для каждого препарата устанавливаются согласно показателям для настоек, внесенных в Государственный реестр (см. приложение 1). Затем колба плотно закрывается, и сырье оставляют настаиваться при периодическом встряхивании (по возможности) при комнатной температуре в течение нескольких суток. После настаивания вытяжка сливается, а остаток (шрот) тщательно отжимается в вакууме водоструйного насоса на воронке Бюхнера. Промывается недостающим объемом чистого экстрагента и вновь отжимается. Все вытяжки объединяются и отстаиваются от взвешенных частиц в прохладном месте в течение 4-8 суток. В некоторых случаях для ускорения осаждения можно добавить 1-2% чистого талька или другого ад-

сорбента. Отстоявшаяся настойка сливается с осадка и фильтруется, при этом необходимо принять все меры предосторожности, чтобы уменьшить испарение спирта. Затем настойка стандартизуется.

Приготовление экстрактов.

Метод А. Взвешивают хорошо измельченное сухое растительное сырье в количестве 10-15 г. Навеску экстрагируемого вещества загружают в патрон из фильтровальной бумаги и помещают в насадку Сокслета. Затем в насадку наливают растворитель до тех пор, пока он не начнет стекать по сифонной трубке в колбу. В качестве растворителя используют этиловый спирт с концентрацией 70%. Когда растворитель стечет полностью, его добавляют еще раз, затем присоединяют обратный холодильник, охлаждаемый водой, колбу начинают нагревать. Продолжительность нагревания устанавливается опытным путем. Если экстрагируемое вещество окрашено, то окончание экстрагирования определяется моментом, когда жидкость в насадке станет бесцветной. После проведения экстракции установку охлаждают, патрон из фильтровальной бумаги тщательно отжимают, вытяжки объединяют. Полученный раствор помещают в коническую колбу со шлифом, плотно закрывают и оставляют в прохладном месте на несколько дней для отстаивания от взвешенных частиц. При необходимости добавляют небольшое количество талька или другого адсорбента. Затем отфильтровывают и упаривают на роторном испарителе до необходимого объема, после чего определяют содержание этилового спирта, одним из методов, приведенных в разделе «Общие методы анализа» и проводят соответствующие исправления (см. раздел «Стандартизация настоек»). В случае приготовления густого экстракта, растворитель упаривают до получения густой массы. Для определения массы сухого остатка либо приготовления сухого экстракта определенное количество густого остатка помещают во взвешенную фарфоровую чашку и помещают в сушильный шкаф на 2-3 ч при температуре не более 100-105°C.

Метод Б.

Навеску 2 г измельченного и высушенного сырья помещают в круглодонную колбу со шлифом вместимостью 100 мл, прибавляют 60 мл 70% спирта. Колбу соединяют с обратным холодильником и нагревают на кипящей водяной бане в течение 30 мин. Затем колбу охлаждают до комнатной температуры и фильтруют содержимое через бумажный фильтр в колбу. Для полного извлечения биологически активных веществ из сырья экстракцию повторяют еще 2 раза указанным выше способом. Полученные вытяжки объединяют. Фильтр промывают 70% спиртом и добавляют его к вытяжкам. Далее с полученным экстрактом студент работает согласно индивидуальному заданию.

1. Определение концентрации полученного экстракта методом рефрактометрии.

Готовят раствор этилового спирта нужной концентрации и определяют показатель преломления рефрактометрически. Затем определяют показатель преломления аптечной настойки или экстракта и вычисляют показатель рефрактометрии. Значения концентраций в процентах и плотности аптечных настоек и экстрактов, установленные экспериментальным путем, приведены в справочнике к лабораторной работе. Готовят серию растворов известной концентрации аптечной настойки или экстракта в соотношении 1:1; 1:2; 1:3, используя этиловый спирт той же концентрации.

Перед работой на рефрактометре открывают заслонку 7 (рис. 13) осветительной призмы 6 и протирают смоченной эфиром, спиртом или ацетоном ватой гипотенузные плоскости осветительной 6 и измерительной призм 11 (сильно смачивать не следует).

Дают растворителю испариться и на плоскость измерительной призмы 11 наносят стеклянной палочкой или капилляром несколько капель исследуемого вещества. При этом палочка не должна касаться призмы. Закрывают заслонку 7 и поворотом зеркала, расположенного ниже измерительной призмы, и зеркала, расположенного на левой стороне рефрактометра, добиваются наилучшей освещенности шкалы.

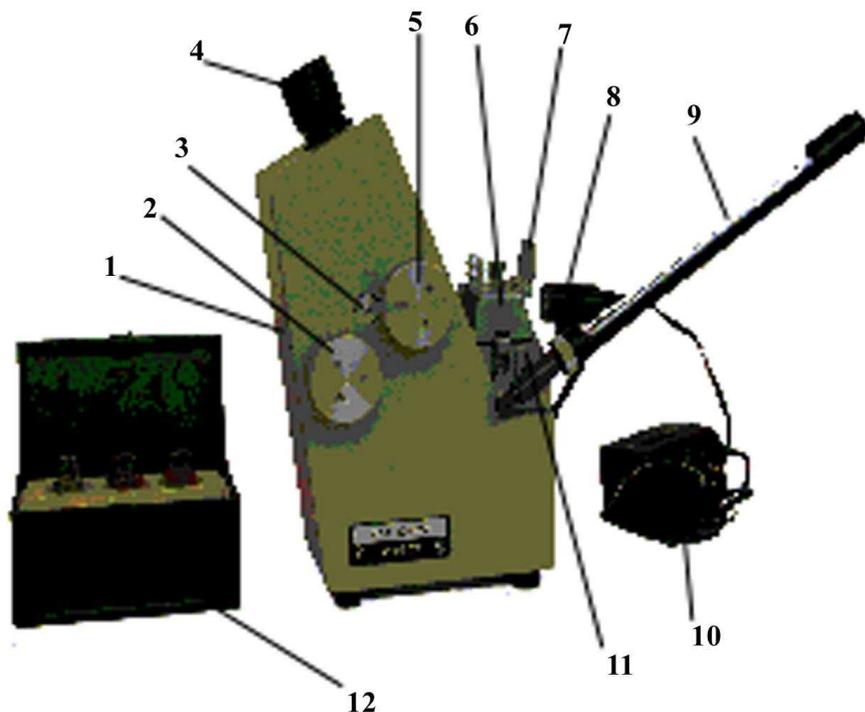


Рис. 13. Внешний вид рефрактометра ИРФ-454 Б2М

1 – корпус; 2 – маховик; 3 – заглушка; 4 – окуляр; 5 – маховик;
 6 – оправа осветительной призмы; 7 – заслонка;
 8 – осветитель; 9 – термометр; 10 – блок питания;
 11 – оправа измерительной призмы; 12 – упаковка

Глядя в зрительную трубу, фокусируют окуляр 4 так, чтобы шкала прибора и перекрестие были отчетливо видны. Вращением маховика 2 (рис. 13) находят границу светотени в поле зрения окуляра. Если граница размыта, то с помощью маховика 2, вращая его в любом направлении, необходимо добиться, чтобы граница раздела света и тени была четкой. Затем при помощи вращения маховика 5 добиваются исчезновения окраски граничной линии. Наблюдая в окуляр, с помощью маховика 2 необходимо точно совместить границу светотени с перекрестием и снять отсчет по шкале показателей преломления. Индексом для отсчета служит неподвижный вертикальный штрих призмы. Цена деления шкалы - $5 \cdot 10^{-4}$. Показатель преломления измеряется с точностью до четвертого знака после запятой. Первые три цифры (1,45....) – это цифры шкалы. Третий знак после запятой соответствует числу целых мелких делений, расположенных между бли-

жайшим оцифрованным делением и вертикальным штрихом призмы. Четвертый знак после запятой получается визуальной интерполяцией в пределах того деления, в котором находится вертикальный штрих призмы. Измеренный показатель преломления и другие данные записывают в таблицу 3.

Таблица 3

**Экспериментальные данные рефрактометрии аптечного раствора
(настойки или экстракта)**

| Измерение, № | Концентрация, % | Показатель преломления | Фактор рефракто- метрии, F |
|-----------------|-----------------|---------------------------|-------------------------------|
| 1 | | | |
| 2 | | | |
| 3 | | | |
| | | | |

Для определения концентрации приготавливаемого экстракта (с использованием прибора Сокслета) необходимо после каждого слива вытяжки из насадки в колбу отобрать пробу объемом 1-2 мл с помощью пипетки, поместить в бюкс с крышкой и определить показатель преломления. Результаты записывают в таблицу 4.

Таблица 4

Экспериментальные данные рефрактометрии испытуемого раствора

| Измерение, № | Показатель преломления | Время, ч | Концентрация, % |
|-----------------|---------------------------|-------------|--------------------|
| 1 | | | |
| 2 | | | |
| 3 | | | |
| | | | |

По экспериментальным данным строят график зависимости показателя преломления от концентрации. На графике выбирают интервал концентраций, в котором соблюдается линейная зависимость между коэффициентом преломления и концентрацией. В этом интервале концентрацию вычисляют по формуле, приведенной в разделе «Рефрактометрия».

2. Определение концентрации экстрактивных веществ методом УФ-спектрофотометрии.

Концентрацию экстрактивных веществ можно определить спектрофотометрическим методом. Раствор сравнения – этиловый спирт той же концентрации, которая использовалась для приготовления экстракта или настойки. Оптическую плотность измеряют в кювете толщиной 10 мм.

Перед началом работы на УФ-спектрофотометре необходимо установить диапазон сканирования длины волны. С помощью кнопок 2 и *Enter* (см. прибор) вводят диапазон измерения длины волны, как правило, в пределах 190 – 800 нм. Затем устанавливают диапазон измеряемой величины – оптической плотности (в интервале от 0,1 до 3,9A). После этого необходимо сделать коррекцию базовой линии – установить образец сравнения и скорректировать базовую линию при тех параметрах измерения, которые были установлены. Для этого кювету с этиловым спиртом определенной концентрации помещают в кюветное отделение, и нажатием кнопки *BaseCorr* проводят коррекцию базовой линии. Далее кювету с исследуемым образцом помещают в кюветное отделение и нажатием кнопки *Start/Stop* снимают спектр. С помощью курсора определяют значение оптической плотности при нужной длине волны.

На первом этапе строят спектр аптечной настойки или экстракта по точкам величин поглощения водноспиртового раствора концентрацией 10 мкг/мл в диапазоне длин волн от 190 до 400 нм. Параллельно снимают спектр приготовленного экстракта в том же диапазоне длин волн. Результаты измерений записывают в таблицу 5. По данным фотометрических измерений строят график в координатах: длина волны и удельное поглощение. Это дает возможность сопоставить интенсивность полос поглощения при одной длине волны. Из графика определяют длину волны, имеющей максимум поглощения. Эта длина волны выбирается в качестве рабочей.

Экспериментальные данные по УФ-спектрам

| № п/п | Испытуемый раствор | | | Аптечный раствор (настойки или экстракта) | | |
|----------|--------------------|-------------------------|------------------------|--|-------------------------|------------------------|
| | λ , нм | Оптическая плотность | Удельное поглощение | λ , нм | Оптическая плотность | Удельное поглощение |
| 1 | | | | | | |
| 2 | | | | | | |
| 3 | | | | | | |
| ... | | | | | | |

Затем готовят серию растворов известной концентрации из аптечного экстракта или настойки. В мерной колбе на 50 мл готовят раствор с концентрацией 30 мкг/мл (раствор А) доведением до метки водноспиртовым раствором (70%). Из раствора А готовят рабочие растворы с концентрацией 3, 5, 10, 15, 20 мкг/мл. Экспериментальные данные по оптической плотности полученных растворов записывают в таблицу 6.

Таблица 6

**Экспериментальные данные по оптической плотности растворов
(аптечного экстракта или настойки)**

| № п/п | Концентрация, мкг/мл | Оптическая плотность |
|-------|----------------------|----------------------|
| 1 | 3 | |
| 2 | 5 | |
| 3 | 10 | |
| 4 | 15 | |
| 5 | 20 | |

По экспериментальным данным строят калибровочный график зависимости оптической плотности растворов от концентрации (мкг/мл).

Концентрацию экстракта, полученного на лабораторном практикуме, определяют по формуле (16), приведенной в разделе «Спектрофотометрия» или по калибровочному графику при рабочей длине волны, имеющей максимум поглощения.

3. Определение оптической активности действующих веществ методом поляриметрии.

Поляриметрические измерения проводят не только для проверки чистоты оптически активных веществ, но и для определения количе-

ственного содержания их в растворах. Определенные химические соединения обладают оптической активностью, т.е. если через них пропускать плоскополяризованный свет, то они поворачивают плоскость колебаний света на определенную величину – угол вращения α . Линейно поляризованный свет можно получить, лишь с помощью определенных оптических средств – поляризаторов.

Различают вещества с правым и левым вращением. Направление вращения определяется по следующему правилу: вещество имеет правое вращение (правое вращение обозначается знаком +, или D), если плоскость поляризации при рассмотрении в направлении источника света поворачивается по часовой стрелке; при левом повороте (обозначение: –, или L) плоскость поляризации поворачивается против часовой стрелки. Исследуемый раствор помещают в кювету и устанавливают в поляриметр. Измерения проводят при температуре 20-25°C. Поляризованный свет проходит через кювету с раствором исследуемого вещества, при этом происходит отклонение плоскости поляризации света, которое определяют с помощью анализатора. Полученный таким образом угол вращения может в равной мере соответствовать как правому вращению на угол α , так и левому. Точное направление вращения определяют при помощи повторного измерения, которое проводят либо с половинной толщиной слоя жидкости, либо с половинной концентрацией. Полученные результаты заносят в таблицу 7.

Таблица 7

Экспериментальные данные вращения плоскости поляризации

| Измерение, № | Угол вращения, α | Знак вращения, +/- | Удельное вращение, $[\alpha]$ | Концентрация оптически активного вещества |
|--------------|-------------------------|--------------------|-------------------------------|---|
| 1 | | | | |
| 2 | | | | |
| 3 | | | | |

Удельное вращение и концентрацию рассчитывают по формулам, приведенным в разделе «Поляриметрия» (ОФС 42-0041-07).

4. Определение плотности экстракционного препарата с помощью пикнометра.

Тщательно вымытый и высушенный пикнометр взвешивают с точностью $\pm 0,001$ г, заполняют его соответствующей жидкостью и, слегка надавливая, вставляют пробку с капилляром так, чтобы конец капилляра доходил точно до метки на пикнометре. Необходимо проследить за тем, чтобы под пробкой не осталось пузырьков воздуха и температура, при которой происходит заполнение пикнометра, примерно соответствовала той, при которой будет определяться плотность. Поскольку объем жидкости зависит от температуры, пикнометр помещают в термостат, где температура поддерживается с точностью до $\pm 0,03^\circ\text{C}$. Затем выступившую из капилляра жидкость удаляют фильтровальной бумагой, пикнометр высушивают и взвешивают. Измерения следует проводить дважды. Плотность вещества рассчитывают по формуле, приведенной в разделе «Плотность».

Пример оформления лабораторной работы находится в приложении 1.

ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ

1. Какие препараты входят в группу галеновых? Дайте определение галеновых препаратов.
2. Какие преимущества имеют галеновые препараты по сравнению с химико-фармацевтическими?
3. Дайте характеристику экстракционным препаратам из растительного сырья.
4. Что такое экстракция? Основные стадии процесса экстракции.
5. Какие факторы влияют на полноту и скорость экстрагирования?
6. Как влияет степень измельчения сырья на диффузионный процесс?
7. Какую роль играет температура и вязкость экстрагента при экстракции растительного сырья?
8. Чем определяется выбор экстрагента?
9. Какие методы экстракции применяются в производстве настоек?
10. Какое оборудование используется для экстракции?
11. Какие методы экстракции используются в производстве экстрактов?
12. По каким показателям проводят стандартизацию настоек?

13. Из каких стадий состоит технологическая схема производства сухих экстрактов?
14. В чем заключается сущность метода циркуляционного экстрагирования?
15. В каких случаях используют спиртоочистку?
16. Каковы преимущества и недостатки экстракции сжиженными газами и сверхкритической экстракции?
17. Какие методы используют для определения концентрации вещества в растворе?
18. Что является движущей силой диффузионного процесса при экстрагировании растительного сырья?
19. Какой из методов получения настоек малоэффективен и вызывает большие потери на диффузию?
20. Какие методы очистки вытяжки используют при производстве настоек?
21. Какими методами проводят определение содержания спирта в настойках?
22. Каков принцип действия аппарата Сокслета при получении экстрактов?
23. В каком соотношении готовят сухие и жидкие экстракты-концентраты?
24. С какой целью производят экстракты-концентраты?

СЛОВАРЬ ТЕРМИНОВ

Азулен – бицикло[5.3.0]декапентаен, небензоидное ароматическое соединение, содержащее конденсированную систему из 5- и 7-членного циклов.

Ангро – означает «в большом количестве», в крупной дозировке, обычно от 1 до 25 литров или килограмм.

Агликон – неуглеводная часть молекулы гликозида.

Антрагликозиды – гликозиды, у которых агликонами являются окисленные антрахиноны.

Ацилкумарины – производные кумарина, боковые радикалы которых связаны с основной частью молекулы сложноэфирной связью.

Бельтинг – прочная хлопчатобумажная техническая ткань.

Бентониты – тонкопористые глины, состоящие в основном из минералов группы монтмориллонита; обладают высокой связующей способностью и адсорбционной активностью.

Бизаболол – сесквитерпеновый спирт, получают из эфирного масла ромашки.

Борнеол – эндо-1,7,7-триметилбицикло-[1,2,2]-гептанол-2, относится к терпеновым спиртам.

Валеопотриаты – эпоксиды бициклических монотерпенов, в которых циклопентановый скелет имеет 5 гидроксильных групп.

Виолоксантин – 5,6:5',6'-диэпокси-5,5',6,6'-тетрагидро-β-каротин-3,3'-диол, относится к производным каротиноидов - ксантофиллам. Оранжевый пигмент. Натуральный пищевой краситель E161e, запрещен в России с августа 2008 года.

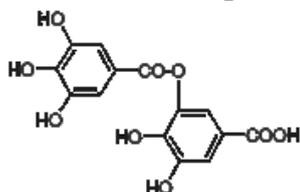
Гераниол – спирт, представитель терпеноидов, существует в виде смеси α-(*транс*-3,7-диметил-2,7-октадиен-1-ол) и β-(*транс*-3,7-диметил-2,6-октадиен-1-ол) форм.

Гиперозид – флавоноид, защищает слизистую желудка, оказывает Р-витаминное, мочегонное, противовирусное действие.

Гистамин – 2-(4-имидазолил)этиламин, тканевый гормон, обладает сильным биологическим действием, принадлежит к числу биогенных аминов.

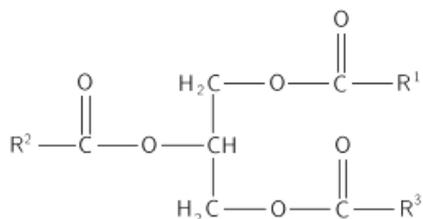
Гликозиды – соединения, в которых остаток циклической формы моно- или олигосахариды (гликозильный, или углеводный остаток) связан с другим органическим остатком (агликоном) через гетероатом.

Дубильные вещества – группа разнообразных и сложных по составу растворимых в воде органических веществ ароматического ряда (см. танины).



мета-дигалловая кислота

Жирные масла (жиры) – это продукты, извлекаемые из масличного сырья (семена, орехи, зерна) и состоящие в основном из органических соединений – сложных эфиров глицерина и одноосновных карбоновых кислот.

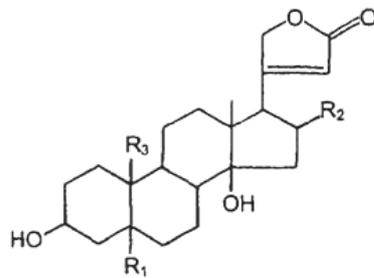


Радикалы R^1 , R^2 и R^3 жирных кислот могут быть различны.

Изоборнеол – *экзо*-1,7,7-триметилбицикло-[1,2,2]-гептанол-2.

Каолин – глина белого цвета, состоящая из минерала каолинита.

Карденолиды – агликоны растительных сердечных гликозидов, образуются при ферментативном или кислотом гидролизе соответствующих гликозидов.



Карденолиды

| | | | |
|------------------------------------|--------------------|------------------------------------|-----------------|
| R ₁ =OH | R ₂ =H | R ₃ =CHO | Строфантидин |
| R ₁ =H | R ₂ =OH | R ₃ =CHO | Строфадогенин |
| R ₁ =H | R ₂ =OH | R ₃ =CH ₂ OH | Адонитоксол |
| R ₁ =R ₂ =OH | | R ₃ =CHO | Адонитоксигенин |

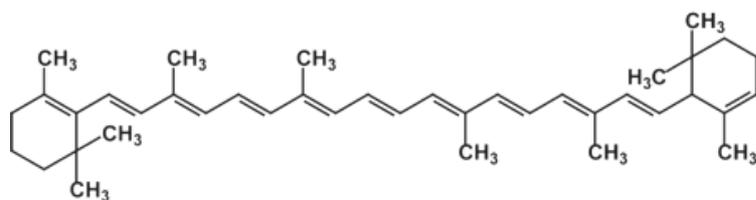
Каротиноиды – тетратерпены и тетратерпеноиды. Каротиноиды являются природными органическими пигментами, которые синтезируются бактериями, грибами, водорослями, высшими растениями и коралловыми полипами, окрашенными в жёлтый, оранжевый или красный цвета. Каротиноиды включают две основных группы структурно близких веществ: каротины и ксантофиллы.

Каротины – (тетратерпены) являются изопреноидными углеводородами общей формулы C₄₀H₅₆, формально являющимися продуктами изомеризации и дегидрирования ациклического полиена ликопина.

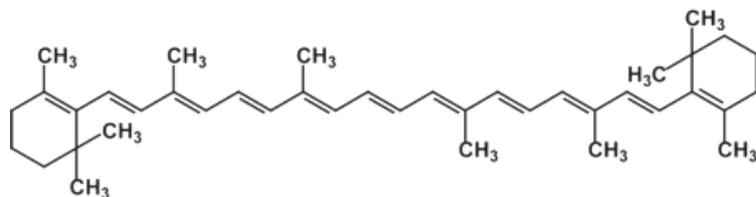


Ликопин

Концевые фрагменты ликопина могут замыкаться в циклы, чаще всего шестичленные. Такое замыкание возможно и с обеих сторон цепи, как, например в случае α-каротина:



α-каротин



β-каротин:

Кверцетин – 3,5,7,3',4'-пентагидроксифлавонол.

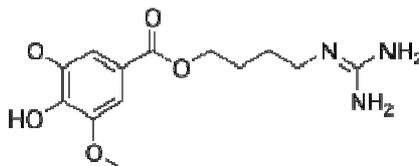
Кверцетин сорбит (верцетин) – флавонол, обладающий противоотечным, спазмолитическим, антигистаминным, противовоспалительным действиями; антиоксидант, диуретик. Входит в группу «витамин Р».

Кофейная кислота – 3,4-дигидроксикоричная кислота.

Кумарины – природные соединения, в основе химического строения которых лежит кумарин (бензо- α -пирон) или изокумарин. Сюда также относят фурукумарины и пиранокумарины. Классификацию кумаринов см. в приложении 2.

Кутин – воскоподобное вещество, выделяемое эпидермисом листьев растений и откладывающееся (вместе с воском) в виде плёнки кутикулы на внешней поверхности клеточной оболочки. Препятствует потере воды поверхностью листа. По химической природе смесь высших карбоновых оксикислот и их эфиров.

Леонуриин – алкалоид, сложный эфир сиреневой кислоты.



Лигнин – сложное полимерное соединение, содержащееся в клетках сосудистых растений. Относится к инкрустирующим веществам оболочки растительной клетки. Отложение лигнина в клеточных оболочках вызывает одревеснение клеток и увеличивает их прочность.

Ликопин – каротиноидный пигмент, определяющий окраску плодов некоторых растений, например томатов, гуавы, арбуза. Ликопин является нециклическим изомером *бета*-каротина.

Линалоол – (3,7-диметил-1,6-октадиен-3-ол) — спирт, относящийся к терпеноидам.

Матрицин – 6,7-гвайянолид, сесквитерпеновый лактон.

Мирцен – ациклический природный монотерпен, представлен в основном в виде β -изомера 7-метил-3-метил-1,6-октадиена.

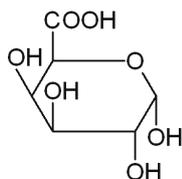
Мицеллы – частицы в коллоидных системах, состоят из нерастворимого в данной среде ядра очень малого размера, окруженного стабилизирующей оболочкой адсорбированных ионов и молекул растворителя.

Нативный – находящийся в природном состоянии, не модифицированный, сохранивший структуру, присущую состоянию в живой клетке.

Олеорезины – (или маслосмолы) получают из экстрактов пряностей после удаления спирта. Олеорезины содержат вкусовые компоненты пряностей и 10-25 % эфирных масел. От эфирных масел они отличаются тем, что содержат как летучие компоненты (эфирные масла), так и нелетучие экстракты, которые включают смолы и смолоподобные вещества, а также нелетучие жирные кислоты (особенно если экстрагируемое сырье – семена).

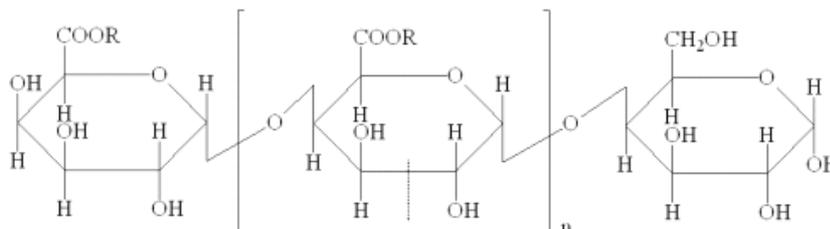
Пектины – растительные полисахариды, в основе молекул которых лежит главная цепь из 1 – 4 связанных остатков α -D-галактуроновой кислоты, содер-

жащая некоторое (иногда значительное) количество остатков 2-*O*-замещенной L-рамнопиранозы.



α -D-галактоурононовая кислота

Используются в медицинской и фармацевтической промышленности в качестве физиологически активных веществ с полезными для организма человека свойствами.

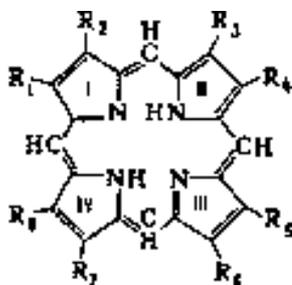


R=H - пектовая кислота
R=H и CH₃ - пектиновая кислота

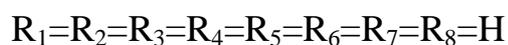
Пептизация – расщепление агрегатов, возникших при коагуляции дисперсных систем, на первичные частицы под действием жидкой среды.

Пигменты – окрашенные вещества, входящие в состав тканей организмов. Цвет пигментов определяется наличием в их молекулах так называемых хромофорных групп, которые обуславливают избирательное поглощение света в видимой части солнечного спектра. Наиболее распространённые пигменты – порфирины и каротиноиды – найдены в большинстве растительных и животных организмов.

Порфирины – широко распространённые в живой природе пигменты, в основе молекулы которых лежит порфин – структура из четырёх колец пиррола.



Порфинин:



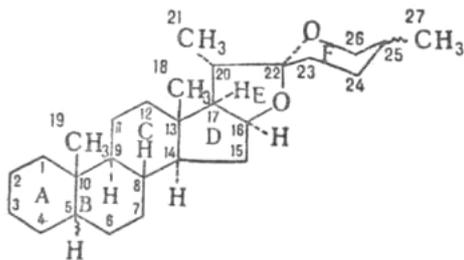
Проазулены – трициклические сесквитерпеновые спирты и лактоны (гвайанолиды, гермакранолиды и амброзанолиды).

Протопектин – нерастворимый в воде природный пектин растений, состоящий в основном из цепей полигалактуроновых кислот, соединенных эфирными мостиками через фосфорную кислоту и ионами поливалентных металлов через неэтерифицированные карбонильные группы.

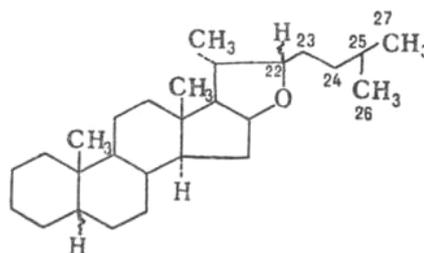
Рубиксантин – (3R)- β , ψ -каротин-3-ол, относится к производным каротиноидов – ксантофиллам. Натуральный пищевой краситель (желтый) E161d, запрещен в России с августа 2008 года.

Сапогенины – (или генины) – агликоны стероидных гликозидов, представляют собой C27 стероиды с циклопентанопергидрофенантеновым скелетом.

Сапонины – высокомолекулярные сложные органические соединения гликозидного характера, группа растительных гликозидов. Подобно гликозиду, молекула сапонинов состоит из углеводной части и агликона, называемого сапогенином. В зависимости от природы сапогенина сапонины подразделяют на **стероидные** и **тритерпеновые**. Стероидные сапонины в качестве сапогенинов содержат обычно производные спиростана или фуростана.



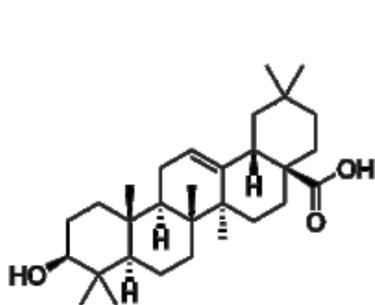
Спиростан



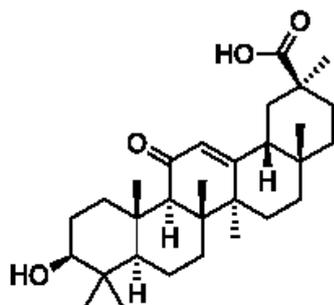
Фуростан

Тритерпеновые сапонины содержат 30 атомов углерода и отличаются большим разнообразием химических структур (среди тритерпеноидов выделяют не менее 30 групп).

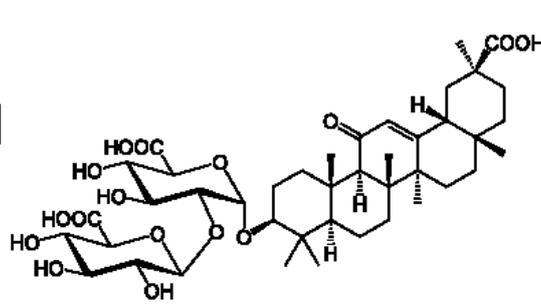
В зависимости от количества пяти- и шестичленных колец в структуре агликона их можно разделить на тетрациклические и пентациклические. Большинство пентациклических тритерпеновых сапонинов относится к типу β -амирина, в основе которого лежит углеродный скелет олеанана. К ним принадлежат олеаноловая кислота, глицирритиновая кислота, глицирризиновая кислота.



Олеаноловая кислота



Глицерритиновая кислота



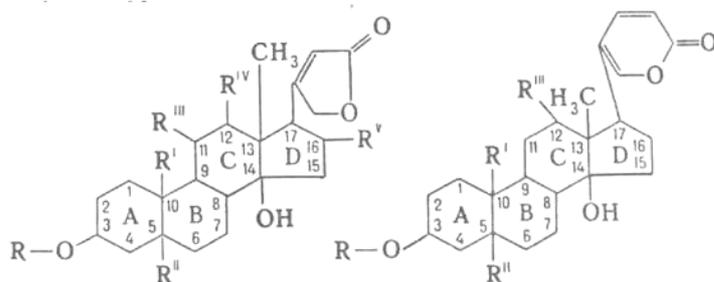
Глицерризиновая кислота

Сверхкритическое состояние вещества – сверхкритические флюиды – форма агрегатного состояния вещества, в которую способны переходить многие органические и неорганические вещества при достижении определенной температуры и давления.

Седиментация – (осаждение) — оседание частиц дисперсной фазы в жидкости или газе под действием гравитационного поля или центробежных сил.

Сесквитерпены – группа органических соединений класса терпенов, в которую входят углеводороды от $C_{15}H_{24}$ (преимущественно) до $C_{15}H_{32}$, а также их кислородные производные (спирты, альдегиды, кетоны), которые называют часто сесквитерпеноидами. Сесквитерпены распространены в растениях.

Сердечные гликозиды – вещества растительного происхождения, оказывающие избирательное стимулирующее влияние на сердечную мышцу, содержащие в агликоне пергидроциклопентанофенантроновую структуру и характерный для данных гликозидов пятичленный (лактонный) цикл.



R –гликозидная цепь; R^I – CH_3 или кислородсодержащая группа;
 R^{II} , R^{III} , R^{IV} и R^V – H или OH.

Сиреневая кислота – 3,5-диметокси-4-гидроксибензойная кислота.

Сквален – промежуточный продукт обмена холестерина. Потребление сквалена способствует выведению холестерина через ЖКТ, что приводит к снижению уровня общего холестерина и холестерина липопротеидов низкой плотности в крови.

Стандартизация – один из видов деятельности по установлению норм, правил и характеристик в целях обеспечения качества фармацевтической продукции.

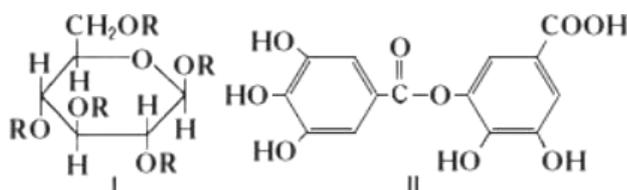
Стахидрин – простейший пирролидиновый алкалоид; является четвертичным основанием, способным образовывать соли и этерифицироваться.

Стерины – (стеролы), алициклические природные спирты, относящиеся к стероидам; составная часть неомыляемой фракции животных и растительных липидов.

Суберин – вещество, выделяемое клетками покровных тканей растений; пропитывает клеточные оболочки, в результате чего происходит изменение оболочек растительных клеток.

Тальк – минерал, относящийся к слоистым силикатам. Представляет собой жирный на ощупь рассыпчатый порошок белого цвета.

Танины – группа фенольных соединений растительного происхождения, содержащих большое количество групп ОН. Танины содержатся в коре, древесине, листьях или плодах многих растений. Танины делят на 2 класса: 1 – образованные многоатомным спиртом (например, глюкозой), у которого гидроксильные группы частично или полностью этерифицированы галловой кислотой или родственными соединениями (так называемые гидролизуемые танины, например формула I), и 2 – образованные конденсацией фенольных соединений, например катехинов (так называемые негидролизуемые танины, например формула II).



Тритерпеновые гликозиды – см. сапонины тритерпеновые.

Урсоловая кислота – одно из распространенных соединений ряда пентациклических тритерпенов. Она встречается в свободном состоянии или в виде гликозидов более чем в 40 видах растений.

Умбеллиферон – 7-гидроксикумарин, 7-гидрокси-2-хроменон – ключевой продукт в биосинтезе различных типов природных кумаринов (фурокумаринов, дигидропиранокумаринов и др.). В растениях может содержаться в виде гликозидов.

Фитопрепараты – лекарственные средства, получаемые из растительного сырья и применяемые для лечения того или иного заболевания.

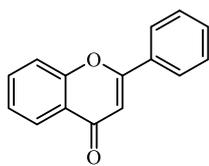
Фитонциды – биологически активные вещества, образуемые растениями и убивающие или подавляющие рост и развитие бактерий, микроскопических грибов, простейших. Фитонциды – летучие вещества, содержащиеся в эфирном масле растений. Большое количество фитонцидов содержится в луке и чесноке.

Флавоноидные гликозиды – природные фенольные соединения, накапливающиеся во всех органах растений в форме гликозидов.

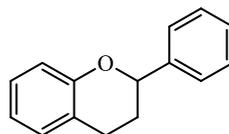
Флавоны – природные соединения, входящие в группу флавоноидов; красящие вещества, содержащиеся в желтых цветках.

Флавоноиды – многочисленная группа природных биологически активных соединений, производных бензо-γ-пирона (хромона) или бензопирана (хромана), в которых атом водорода в α-положении замещен на фенильную группу. Флавоноиды можно рассматривать как производные флавона

(2-фенилхромона) и производные флавана (2-фенилхромана). Классификация флавоноидов представлена в приложении 2.



Флафон



Флаван

Фурукумарины – природные соединения, в основе химического строения которых лежит кумарин с конденсированным фурановым кольцом. Некоторые фурукумарины задерживают деление клеток, и поэтому обладают противоопухолевой активностью.

Хлорогеновая кислота – ($C_{16}H_{18}O_9$) (ХГК) – сложный эфир кофейной кислоты и одного из стереоизомеров хинной кислоты.

Холин – гидроокись 2-оксиэтилтриметиламмония. Холин широко распространён в живых организмах и впервые получен из жёлчи. Из холина в организме синтезируется нейромедиатор ацетилхолин – один из важнейших химических передатчиков нервных импульсов.

Цапфы – часть вала или оси, на которой находится опора.

Церин – основная часть пчелиного воска, главным образом, из церотиновой кислоты.

Цитраль – 3,7-диметил-2,6-октадиеналь, альдегид терпенового ряда. Представляет собой смесь двух геометрических изомеров: *транс*-цитраль (гераниаль) и *цис*-цитраль (нераль). Цитраль – компонент многих эфирных масел.

Цитронеллаль – (3,7-диметил-6-октеналь) – альдегид, относящийся к терпеноидам. Представляет собой бесцветную вязкую жидкость с запахом лимона.

Шрот – отработанное после экстракции и отжима (или прессования) растительное сырье.

Эфирные масла – пахучие вещества, которые вырабатываются эфирномасличными растениями и обуславливают их запах. Эфирные масла – это многокомпонентные смеси органических соединений, главным образом терпенов и их кислородных производных – спиртов, альдегидов, кетонов, эфиров и др.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Государственная Фармакопея СССР. – 11-е изд. – М.: Медицина, 1987, 1990.
2. Государственная Фармакопея – 12-е издание. – М.: Медицина, 2005.
3. Кочетков Н.К., Торгов И.В., Ботвиник М.М. Химия природных соединений. М.: Изд. АН СССР, 1960. – 560 с.
4. Муравьева Д.А., Самылина И.А., Яковлев Г.П. Фармакогнозия: Учебник. – 4-е изд., перераб. и доп. – М.: Медицина, 2002. – 656 с.
5. Яковлев Г.П., Белодубровская Т.А., Березина В.С. Лекарственное сырье растительного и животного происхождения. Фармакогнозия: учебное пособие. – СПб.: СпецЛит, 2006. – 848 с.
6. Солдатенков А.Т., Колядина М.Н., Шендрик И.В. Основы органической химии лекарственных веществ. – М.: Мир, 2003. – 192 с.
7. Беликов В.Г. Синтетические и природные лекарственные средства. Краткий справочник. – М.: Высшая школа, 2001.
8. Балицкий К.П., Воронцова А.Л. Лекарственные растения и рак. – Киев: Наук. Думка, 1982. – 376 с.
9. Жизнь растений: Под ред. Тахтаджяна А.Л. в 6 т., Т.5., ч.2. – М.: Просвещение, 1981. – 512 с.
10. Машковский М.Д. Лекарственные средства. – М.: Медицина, 2001. – 539 с.
11. Специальное технологическое оборудование химико-фармацевтической промышленности (каталог). – Центральное бюро научно-технической информации, 1974.
12. Муравьев И.А. Технология лекарственных форм. – М.: Медицина, 1988. – 480 с.
13. Пономарев В.Д. Экстрагирование лекарственного сырья. – М.: Медицина, 1976. – 204 с.
14. Племенков В.В. Введение в химию природных соединений. – Казань, 2001. – 376 с.
15. Стандарты качества лекарственных средств. Основные положения. Отраслевой стандарт ОСТ 91500.001-00.

Образец оформления лабораторной работы

Лабораторная работа №__

Растительное сырье (наименование) _____

Задание: _____

Получено «__» _____ 20__ г.

1. Характеристика сырья: _____

2. Химический состав сырья: _____

3. Фармакологические свойства: _____

4. Препараты из сырья и применение: _____

5. Описание методики получения препарата (настойки или экстракта): _____

6. Схема установки:

7. Приготовление экстрагента: _____

8. Описание основных этапов приготовления препарата, наблюдения, объяснения:

9. Описание полученного препарата (органолептические характеристики): _____

10. Определение плотности _____

11. Рефрактометрия (описание хода работы, наблюдения) _____

Экспериментальные данные рефрактометрии аптечного раствора (настойки или экстракта)

| Измерение, № | Концентрация, % | Показатель преломления | Фактор рефрактометрии, F |
|--------------|-----------------|------------------------|--------------------------|
| 1 | | | |
| 2 | | | |
| 3 | | | |
| 4 | | | |

Экспериментальные данные рефрактометрии испытуемого раствора

| Измерение, № | Показатель преломления | Время, ч | Концентрация, % |
|--------------|------------------------|----------|-----------------|
| 1 | | | |
| 2 | | | |
| 3 | | | |
| 4 | | | |
| | | | |

12. УФ-спектрофотометрия (описание хода работы) _____

Экспериментальные данные по УФ-спектрам

| № п/п | Испытуемый раствор | | | Аптечный раствор (настойки или экстракта) | | |
|----------|--------------------|----------------------|---------------------|--|----------------------|---------------------|
| | λ , нм | Оптическая плотность | Удельное поглощение | λ , нм | Оптическая плотность | Удельное поглощение |
| 1 | | | | | | |
| 2 | | | | | | |
| 3 | | | | | | |
| | | | | | | |

Экспериментальные данные по оптической плотности растворов (аптечного экстракта или настойки)

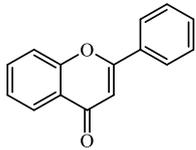
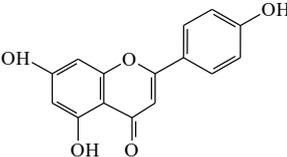
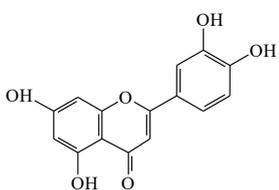
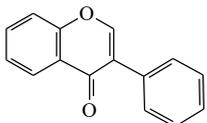
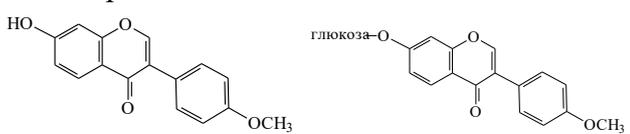
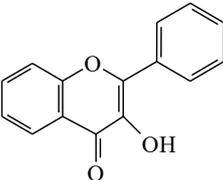
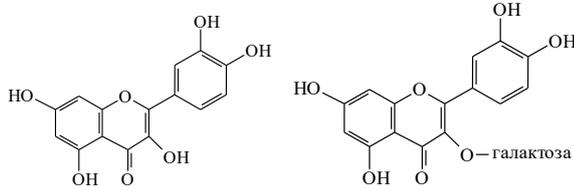
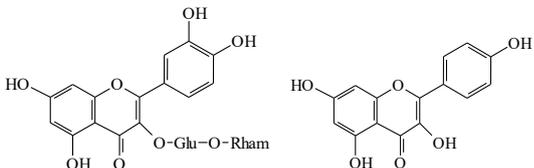
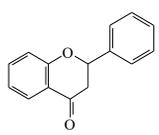
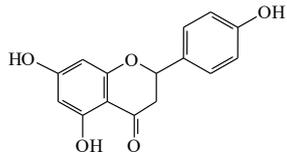
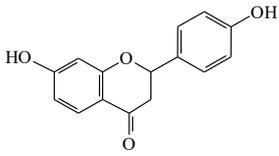
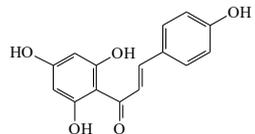
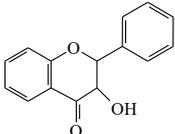
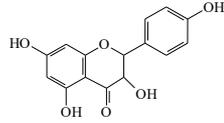
| № п/п | Концентрация, мкг/мл | Оптическая плотность |
|-------|----------------------|----------------------|
| 1 | 3 | |
| 2 | 5 | |
| 3 | 10 | |
| 4 | 15 | |
| 5 | 20 | |

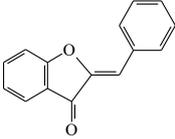
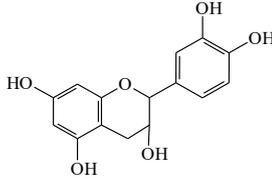
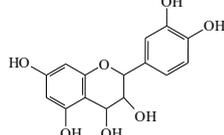
13. Поляриметрия (описание хода работы) _____

Экспериментальные данные вращения плоскости поляризации

| Измерение, № | Угол вращения, α | Знак вращения, +/- | Удельное вращение, $[\alpha]$ | Концентрация оптически активного вещества |
|--------------|----------------------------|--------------------|-------------------------------|---|
| | | | | |
| | | | | |

Классификация флавоноидов

| Название группы флавоноидов | Примеры | |
|---|---|--|
| Производные флавона | | |
| 1. Флавоны  | Апигенин  | Лютеолин  |
| 2. Изофлавоны  | Формонетин → Гликозид ононин  | |
| 3. Флавонолы  | Кверцетин → Гликозид гиперозид  <p style="text-align: center;">↓</p> Гликозид рутин Кемпферол  | |
| 4. Флаваноны (в основе лежит нестойкое дигидро-γ-пирановое кольцо)  | Нарингенин  <p style="text-align: center;">↓ NaOH</p> | Ликвиритин  |
| 5. Халконы Образуются из флавононов под действием щелочей | Халкон нарингенин  | |
| 6. Флаванололы  | Аромодендрин (дигидрокемпферол)  | |

| | |
|--|---|
| 7. Ауруны  | Особая группа флавоноидов – соединения с пятичленным гетероциклическим кольцом. Считается, что ауруны могут образовываться из соответствующих халконов под действием фермента халконазы, обнаруженного в растениях. |
| Производные флавана | |
| 8. Катехины (флаван-3-олы) |  |
| 9. Лейкоантоцианидины (флаван-3,4-диолы) |  |

Классификация кумаринов

Кумарины в зависимости от их химической структуры делят на следующие группы:

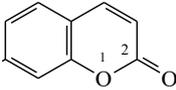
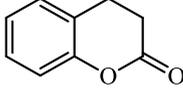
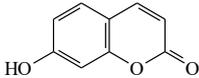
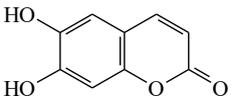
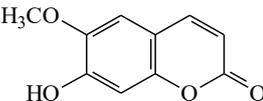
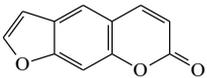
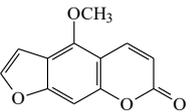
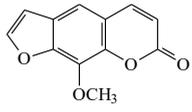
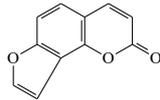
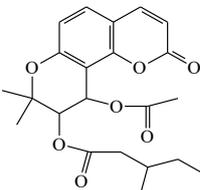
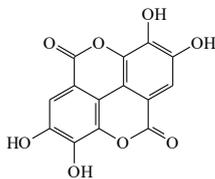
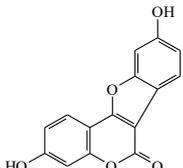
| | | | |
|---|---|--|---|
| Кумарин, дигидрокумарин и их гликозиды | | | |
|  Кумарин |  Дигидрокумарин | | |
| 2. Гидрокси-, метокси-(алкокси-) и дигидроксикумарины | | | |
|  Умбеллиферон |  Эскулетин |  Скополетин | |
| 3. Фурокумарины | | | |
|  Псорален |  Бергаптен |  Ксантотоксин |  Ангелицин (изопсорален) |
| 4. Пиранокумарины | | 5. 3,4-Бензокумарины | |
|  Виснадин | |  Эллаговая кислота | |
| 6. Куместаны | | | |
|  Куместрол | | | |

Таблица ПЗ.1

**Жидкие экстракты (номенклатура по Государственному реестру)
и основные показатели (по ГФ и ВФС)**

| Наименование | Исходное сырье и спирт | Основные сведения о препарате |
|--|-------------------------------|--|
| Экстракт боярышника, жидкий (Extractum Crataegi fluidum) | Плоды, 70% | Флавоноиды. Для стимуляции и регуляции сердечнососудистой системы |
| Экстракт валерианы жидкий (Extractum Valerianae fluidum) | Корни и корневища, 70% | Эфирное масло 0,5-2%; свободная изовалериановая кислота, дубильные вещества, алкалоиды. Седативное, спазмолитическое средство |
| Экстракт водяного перца жидкий (Extractum Polygoni hydropiperis fluidum) | Трава, 70% | Флавоноиды, витамин К. Кровоостанавливающее средство |
| Экстракт крушины жидкий (Extractum Frangulae fluidum) | Кора, 70% | Производные антрацена. Слабительное |
| Экстракт кукурузных рылец жидкий (Extractum Stigmatum Maydis fluidum) | Рыльца кукурузные, 70% | Флавоноиды, витамины К и др. Желчегонное средство (холециститы, холангиты, гепатиты с задержкой желчеотделения) |
| Экстракт левзеи, или маральего корня, жидкий (Extractum Leuzeae fluidum) | Корневища и корни, 70% | Лигнаны. Стимулирующее средство для больных с функциональными заболеваниями нервной системы и при переутомлении |
| Экстракт пассифлоры жидкий (Extractum Passiflorae fluidum) | Трава, 70% | Алкалоиды. Седативное средство при неврастении, бессоннице |
| Экстракт пастушьей сумки жидкий (Extractum Bursae pastoris fluidum) | Трава, 70% | Витамины К и др. Кровоостанавливающее при маточных, почечных и легочных кровотечениях |
| Экстракт пустырника жидкий (Extractum Leonuri fluidum) | Трава, 70% | Эфирное масло, сапонины, дубильные вещества, алкалоиды. Успокаивающее средство при повышенной нервной возбудимости, сердечно-сосудистых неврозах, в ранних стадиях гипертонической болезни |

| Наименование | Исходное сырье и спирт | Основные сведения о препарате |
|--|-----------------------------|---|
| Экстракт родиолы жидкий (Extractum Rhodiolae fluidum) | Корни, 40% | Гликозиды фенолоспиртов. Тонизирующее средство |
| Экстракт чабреца жидкий (Extractum Thymi serpilli fluidum) | Трава, 30% | Эфирное масло, содержащее тимол и карвакрол. Входит в состав отхаркивающего препарата «Пертуссин» |
| Экстракт элеутерококка жидкий (Extractum Eleutherococci fluidum) | Корневища, 40% | Сапонины тритерпеновые. Средство, стимулирующее ЦНС |
| Экстракт чистеца буквицецветного жидкий (Extractum Stachydis betonicaeflorae fluidum) | Надземные части, трава, 40% | Алкалоиды, амины. Применяется при функциональных маточных кровотечениях (воспалительного характера), при кровотечениях на почве фибромиом |

Таблица ПЗ.2

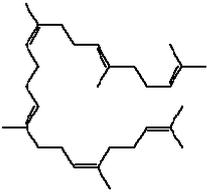
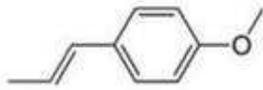
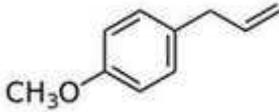
**Настойки простые – номенклатура (из Государственного Реестра)
и основные показатели по ГФ10 и ВФС)**

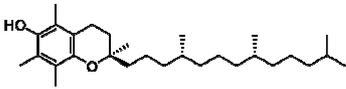
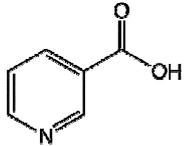
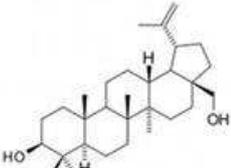
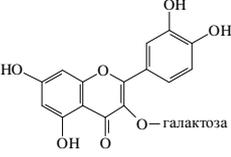
| Наименование настоек | Сырье; спирт; соотношение; метод | Основные сведения о препарате |
|----------------------------------|--|--|
| Настойка барбариса амурского | Листья; 40%; 1 : 5; П | Алкалоиды. При атонических кровотечениях в послеродовом периоде. Желчегонное при холециститах. |
| Настойка барбариса обыкновенного | Листья; 40%; 1 : 5; П | То же |
| Настойка василистника | Трава; 70%; 1 : 10; П | Алкалоиды. Гипотензивное средство. |
| Настойка красавки | Листья; 40%; 1 : 10; П | Алкалоидов 0,027-0,033%. Спазмолитическое средство. |
| Настойка стеркулии | Листья; 70%; 1 : 5; П | Алкалоиды. Тонизирующее средство. |
| Настойка стручкового перца | Плоды; 90%; 1 : 10; П | Алкалоиды. Наружное раздражающее и отвлекающее средство. |
| Настойка чемерицы | Корневища с корнями; 70%; 1 : 10; П | Антипаразитарное и ветеринарное средство. |
| Настойка челибухи | Экстракт челибухи сухой. 70%; 16 : 1000; Р | Алкалоиды 0,239-0,273%. Средство, тонизирующее ЦНС. |
| Настойка ландыша | Трава; 70%; 1 : 10; П | Карденолиды, 10-13 ЛЕД. Кардиотоническое средство. |
| Настойка обвойника | Кора; 70%; 1 : 10; П | Карденолиды. Кардиотоническое средство. |

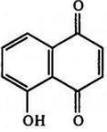
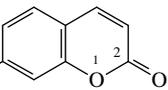
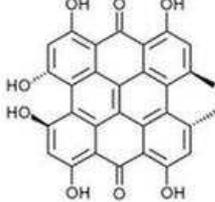
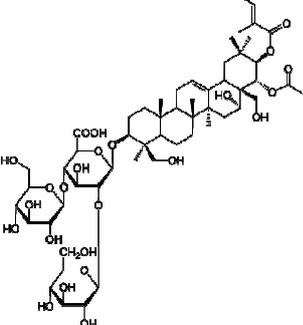
| Наименование настоек | Сырье; спирт; соотношение; метод | Основные сведения о препарате |
|-------------------------------|---|--|
| Настойка аралии | Корни; 70%; 1 : 5; П | Сапонины тритерпеновые. Тонизирующее средство. |
| Настойка женьшеня | Корни; 70%; 1 : 10; М | Сапонины тетрациклические. Средство, стимулирующее ЦНС. |
| Настойка заманихи | Корневища и корни; 70%; 1 : 5; П | Сапонины стероидные. Тонизирующее средство. |
| Настойка зверобоя | Трава; 40%; 1 : 5; П | Антраценпроизводные. При лечении гингивитов и стоматитов. |
| Настойка лимонника | Семена; 95%; 1 : 5; М | Лигнаны. Эфирное масло. Стимулятор ЦНС. |
| Настойка боярышника | Плоды; 70%; 1 : 10; П | Флавоноиды. При функциональных расстройствах сердечной деятельности. |
| Настойка пустырника | Трава; 70%; 1 : 5; П | Флавоноиды. Седативное средство. |
| Настойка софоры японской | Плоды; 48%; 1 : 2; П | Флавоноиды. Для лечения гнойных язв и ожогов. |
| Настойка шлемника | Корни; 70%; 1 : 5; М | Флавоноиды. Гипотензивное и седативное средство. |
| Настойка эвкомии | Корни; 30%; 1 : 5; П | Хлорогеновая кислота. Иридоиды. Гипотензивное средство. |
| Настойка арники | Цветы; 70%; 1 : 5; П | Эфирное масло. Каротиноиды. Наружно при ушибах и мелких ранениях. Применяется также в акушерско-гинекологической практике. |
| Настойка валерианы | Корневища с корнями; 70%; 1 : 5; П | Эфирное масло. Валериановая кислота. Успокаивающее средство. |
| Мятная настойка | Листья и эфирное масло мяты перечной; 90%; 1 : 20 + 5% масла; П и Р | Эфирное масло (ментол). При тошноте и для улучшения пищеварения. |
| Настойка полыни | Трава; 70%; 1 : 5; П | Эфирное масло, горькие гликозиды. Ароматическая горечь. |
| Настойка эвкалипта | Листья; 70%; 1 : 5; П | Эфирное масло (цинеол). Дезинфицирующее (примочки, полоскания) и противомаларийное средство. |
| Настойка календулы (ноготков) | Цветы ноготков; 70%; 1 : 10; П | Витамины. При порезах, гнойных ранах и язвах. Желчегонное. |

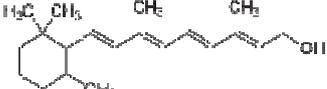
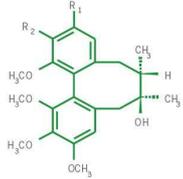
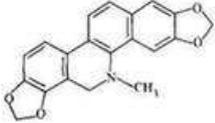
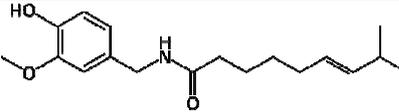
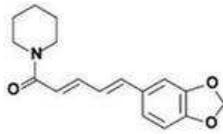
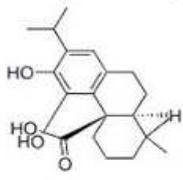
Обозначения: П – перколяция; М-мацерация; Р – растворение.

Описание компонентов действующих веществ растительных экстрактов

| Наименование компонента | Описание |
|---|--|
| Акорин | Гликозид акорин повышает возбудимость окончаний вкусовых нервов, усиливает рефлекторное отделение желудочного сока, повышает желчевыделительную функцию печени, тонус желчного пузыря и диурез. |
| ПНЖК | Полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК, витамин F) обладают антиоксидантной активностью, замедляют старение, препятствуют опухолевому росту. ПНЖК укрепляют липидные пласты рогового слоя, способствуют сохранению целостности защитного барьера кожи, его непроницаемости для микробов и токсических веществ, предупреждению обезвоживания кожи. |
|  <p data-bbox="263 1003 375 1037">Сквален</p> | Сквален является сильнейшим противоопухолевым веществом. Тритерпен сквален обладает смягчающими, бактерицидными, ранозаживляющими, антиоксидантными свойствами. Сквален является естественным компонентом человеческой кожи (до 12-14%), он способен легко всасываться и проникать внутрь организма, ускоряя при этом проникновение растворенных в косметическом средстве веществ. |
|  <p data-bbox="263 1249 375 1283">Анетол</p> | Анетол используется в пищевой промышленности как вкусоароматическая добавка с анисовым вкусом для различных продуктов питания и напитков. Анетол обладает антисептическим, бактерицидным, ветрогонным, отхаркивающим, фунгицидным, стимулирующим пищеварение действием. |
|  <p data-bbox="215 1485 414 1518">Метилхавикол</p> | Метилхавикол обладает обезболивающим, противосудорожным, фунгицидным, спазмолитическим, ветрогонным действием, активность в профилактике раковых заболеваний, стабилизирует нервную систему благодаря антиспазматическим свойствам. |
| Стерины | Растительные стерины, или фитостерины, – спирты, содержащие 28-30 углеродных атомов. К ним принадлежат β-ситостерин, стигмастерин, эргостерин, кампестерин, спинастерин и др. Стерины обладают противовоспалительными, антиаллергическими, противоотечными, обезболивающими свойствами. |
| Дубильные вещества | Дубильные вещества – безазотистые ароматические вещества. Состоят из полифенолов, флавоноидов и таннинов. Дубильные вещества обладают вяжущими, противовоспалительными, кровоостанавливающими и бактерицидными свойствами. |

| Наименование компонента | Описание |
|---|---|
| <p>Терпеноиды</p> | <p>Терпеноидами называются природные углеводороды состава $C_{10}H_{16}$ и их многочисленные кислородные производные (спирты, альдегиды, кетоны, кислоты, окиси и др). Терпеноиды обладают болеутоляющими, противовоспалительными, антигельминтозными, антимикробными, антивирусными, антифунгальными, антигистаминными, противоревматическими, гипотензивными, противоопухолевыми, противоартритными, диуретическими, отхаркивающими, седативными, спазмолитическими, холагенными, слабительными свойствами.</p> |
|  <p>Витамин Е</p> | <p>Витамин Е (токоферолы) обладает противовоспалительным, антигистидным действием, антиоксидантной активностью, участвует в биосинтезе гема и белков, пролиферации клеток, тканевом дыхании, других важнейших процессах тканевого метаболизма; препятствует повышенной проницаемости и ломкости капилляров, развитию атеросклероза, дегенеративно-дистрофических изменений в сердечной мышце и скелетной мускулатуре; защищает клетки и ткани от повреждающего действия избыточных количеств свободных радикалов и перекисных продуктов; стимулирует синтез белков и коллагена; нормализует репродуктивную функцию.</p> |
|  <p>Витамин РР</p> | <p>Витамин РР (никотиновая кислота) обладает противопеллагрическим, сосудорасширяющим действием, нормализует содержание липопротеинов крови, ангиопротектор, корректор микроциркуляции, снижает уровень общего холестерина.</p> |
|  <p>Бетулин</p> | <p>Тритерпеноид бетулин обладает противовирусным, антибактериальным, противогрибковым, противовоспалительным, антиоксидантным, регенерирующим, увлажняющим, антиаллергическим действием, замедляет процессы старения кожи.</p> |
|  <p>Гиперозид</p> | <p>Гиперозид обладает кардиотоническим действием, усиливает сократительную деятельность миокарда, кровообращение в венечных сосудах сердца и сосудах мозга, снижает возбудимость центральной нервной системы, содержание холестерина в крови.</p> |
| <p>Флавоногликозиды</p> | <p>Флавоногликозиды обладают болеутоляющим, противовоспалительным, антибактериальным, антиоксидантным, противотромботическим, антидиабетическим действием. Защищают капилляры, стимулируют мозговое кровообращение, расширяют сосуды головного мозга.</p> |

| Наименование компонента | Описание |
|--|--|
|  <p>Юглон</p> | <p>Юглон является сильным природным консервантом. Юглон обладает антиоксидантным, противоопухолевым, антисептическим, общеукрепляющим действием.</p> |
|  <p>Кофеин</p> | <p>Кофеин – выраженный стимулятор нервной системы; повышает энергетический обмен; обладает общеукрепляющими, тонизирующими, стабилизирующими свойствами. Широко применяется в антицеллюлитных кремах.</p> |
|  <p>Кумарин</p> | <p>Кумарин обладает противосудорожным, фотосенсибилизирующим, антикоагулянтным, спазмолитическим действием, увеличивает минутный объем сердца, улучшает мозговое и периферическое кровоснабжение и кровообращение органов брюшной полости.</p> |
| <p>Флавоноиды</p> | <p>Флавоноиды обладают спазмолитическим, бактерицидным, желчегонным действием, уменьшают ломкость капилляров и блокируют противовоспалительные процессы, которые часто наблюдаются при чувствительной и аллергенной коже.</p> |
|  <p>Гиперицин</p> | <p>Гиперицин обладает противовоспалительными, противомикробными, вяжущими, кровоостанавливающими, репаративными, противоаллергическими и общеукрепляющими свойствами.</p> |
| <p>Каротиноиды</p> | <p>Каротиноиды обладают антиоксидантной активностью, способствуют предотвращению предраковых и возрастных повреждений, радиационных поражений, сердечно-сосудистых заболеваний.</p> |
|  <p>Эсцин</p> | <p>Эсцин уменьшает проницаемость капилляров, стимулирует антитромбическую активность сыворотки крови, усиливает кровенаполнение вен, особенно если в них имеются патологические изменения. Эсцин понижает вязкость крови.</p> |

| Наименование компонента | Описание |
|---|--|
|  <p>Ретинол</p> | <p>Ретинол (витамин А) способствует быстрому заживлению ран, нормальному развитию хрящевой и костной тканей. Ретинол - основной компонент процесса обновления кожи, волос и ногтей. Он поддерживает защитные функции кожи и слизистой оболочки, повышает активность ферментов клеток кожи, улучшает ее эластичность и общее состояние.</p> |
|  <p>Шизандрол</p> | <p>Шизандрол (лимонник) обладает тонизирующим действием, применяется при переутомлении, пониженной физической и умственной работоспособности, истощении нервной системы, половой слабости, для повышения остроты зрения, при лечении нервных и психических заболеваний, и для заживления плохо заживающих ран.</p> |
|  <p>Сангвиритрин</p> | <p>Сангвиритрин обладает широким спектром противомикробной активности: эффективен в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий, дрожжеподобных и мицелиальных грибов, некоторых патогенных простейших. Сангвиритрин активен в отношении антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов.</p> |
|  <p>Капсаицин</p> | <p>Капсаицин оказывает местное раздражающее, стимулирующее действие, ингибирует рост раковых клеток, обладает детоксикационными свойствами.</p> |
|  <p>Пиперин</p> | <p>Пиперин оказывает ветрогонное действие, улучшает аппетит. Используется в пищевой промышленности при производстве мясной продукции, в производстве овощных и рыбных консервов.</p> |
| <p>Полипренолы</p> | <p>Полипренолы обладают противовоспалительным, иммуномодулирующим действием, противоязвенным эффектом, восстанавливают репродуктивную функцию.</p> |
|  <p>Карнозоловая кислота</p> | <p>Карнозоловая кислота обладает сильным антиоксидантным действием, предупреждает преждевременное старение кожи, препятствуя образованию перекисных радикалов, продлевает срок годности пищевых и косметических продуктов. Карнозоловая кислота обладает бактерицидным действием.</p> |
| <p>Гликозиды</p> | <p>Гликозиды обладают противоопухолевым, антиоксидантным, бактерицидным, успокаивающим, обезболивающим, противовоспалительным действием.</p> |
| <p>Хумулин, лупулин</p> | <p>Хумулин, лупулин обладают седативным, противовоспалительным, мочегонным, тонизирующим, усыпляющим действием.</p> |
| <p>Дитерпеновые фенолы</p> | <p>Дитерпеновые фенолы обладают выраженными антиоксидантными свойствами.</p> |

СОДЕРЖАНИЕ

| | |
|--|-----|
| Введение | 3 |
| 1. Классификация и характеристика галеновых препаратов..... | 6 |
| 2. Экстракция и выбор экстрагента..... | 10 |
| 3. Экстракционные методы получения галеновых препаратов | 23 |
| 4. Технология приготовления настоек..... | 26 |
| 5. Технология приготовления экстрактов | 34 |
| 6. Очистка вытяжки от балластных веществ | 40 |
| 7. Современные тенденции в развитии технологии галеновых препаратов..... | 42 |
| 8. Практическая часть..... | 48 |
| Вопросы для самоконтроля | 87 |
| Словарь терминов | 88 |
| Список литературы..... | 97 |
| <i>Приложение 1</i> | 98 |
| <i>Приложение 2</i> | 101 |
| <i>Приложение 3</i> | 103 |

Учебное издание

ЛЕОНОВА Марина Валентиновна

КЛИМОЧКИН Юрий Николаевич

**Экстракционные методы изготовления лекарственных
средств из растительного сырья**

Редактор *В.В. Проколова*
Компьютерная верстка *И.О. Миняева*
Выпускающий редактор *Е.В. Абрамова*

Подписано в печать 03.07.12.
Формат 60x84 1/16. Бумага офсетная.
Усл. п. л. 6,48. Уч.-изд. л. 6,44.
Тираж 50 экз. Рег. № 64/12.

Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего профессионального образования
«Самарский государственный технический университет»
443100, г. Самара, ул. Молодогвардейская, 244. Главный корпус

Отпечатано в типографии
Самарского государственного технического университета
443100, г. Самара, ул. Молодогвардейская, 244. Корпус № 8