

Лекция 13

Лекарственные препараты из растительного сырья

Под препаратами из лекарственного растительного сырья (ЛРС)

понимают готовые формы или субстанции, содержащие в качестве активных ингредиентов растительное сырье и/или комплекс биологически активных соединений, полученных из растительного сырья.

Лекарственное растительное сырье -

высушенные, реже
свежесобранные части
лекарственных растений (иногда
целые растения), используемые
для получения ЛС

Основные направления получения лекарственных препаратов из ЛРС

- ✓ Галеновое производство
- ✓ Новогаленовое производство
- ✓ Фитохимическое направление
- ✓ Биотехнологическое
- ✓ Получение водных извлечений в аптеке или на дому

Галеновое производство

Клавдий Гален (131—201 г. н. э.) римский врач и фармацевт, (термин «галеновы препараты» появился в фармации спустя 13 веков после смерти Галена.

Галеновы препараты - суммарные неочищенные препараты, содержат БАВ и сопутствующие и балластные вещества. Настойки, экстракты, эликсиры и т.д.

Галеновы препараты

Настойки — жидкие спиртовые или водно-спиртовые извлечения из ЛРС, получаемые без нагревания и удаления экстрагента.

При изготовлении настоек из одной весовой части ЛРС получают 5-10 объемных частей готового продукта.

Спирт используется 40%; 70% или 90%-ной концентрации.

Настойки



Галеновые препараты

Экстракты — концентрированные извлечения из ЛРС, представляющие собой вязкие, жидкие или сухие массы.

- ✓ жидкие экстракты (водные, неводные, спиртоводные, масляные)
- ✓ густые экстракты (вязкие массы с содержанием влаги не более 25%);
- ✓ сухие экстракты (сыпучие массы с содержанием влаги не более 5%).

Содержание действующих веществ в них равно содержанию действующих веществ в исходном растительном сырье.

Экстракты. Эликсиры



KS130395
'Medicine & You' Disc
© JupiterImages

Comstock RF
www.comstock.com

Эликсиры —
ЖЛФ, прозрачная смесь
спиртоводных извлечений
из ЛРС с добавлением ЛВ,
сахаров и ароматизаторов.

Новогаленовые препараты

(максимально очищенные)
содержат комплекс БАВ
(алкалоидов, кумаринов и т.п.)
не содержат балластных и
сопутствующих веществ.

ФЛАМИН - сумма
флавоноидов бессмертника
песчаного

ЭРГОТАЛ - сумма
алкалоидов спорыньи,

АДОНИЗИД – сумма СГ
горичвета весеннего) и др.

Новогаленовое производство

Путем мягкой,
обработки
различными
растворителями
выделяют
вещества или их
сумму, частично
или полностью
освобождая их от
сопутствующих
веществ

Фитохимическое производство

Индивидуальные соединения -

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

например, морфин, рутин, лизергин и др.

Сложная переработка ЛРС, полное освобождение от балластных веществ, выделение индивидуальных действующих веществ

Биотехнологическое производство

Основано на получении
лекарственных средств
методами микробиологического
синтеза, в культуре тканей
растений
(например, женьшеня и др.)

Комплексные фитопрепараты

Содержат вещества, выделенные из растений, эндокринные, синтетические или полусинтетические вещества.

- ✓ бесалол (густой экстракт красавки, фенилсалицилат),
- ✓ аллохол (сухие экстракты чеснока и крапивы, желчь, активированный уголь),
- ✓ валокормид (настойки валерианы, ландыша, красавки, NaBr, ментол).

Получение водных извлечений в аптеке или в домашних условиях

- ✓ Сборы (брикеты, фильтр-пакеты)
- ✓ Настои
- ✓ Отвары

Лекарственные сборы - старейшая и наиболее простая лекарственная форма на основе лекарственных растений, допускающая в домашних условиях приготовление из них настоев и отваров, полосканий, припарок, ванн

Сборы – смеси нескольких видов измельченного, реже цельного ЛРС, иногда с добавлением солей, эфирных масел



KS14390 Comstock RF
'Managed Healthcare' Disc
© JupiterImages www.comstock.com

KS12709 Comstock RF
'Pharmacology' Disc
© JupiterImages www.comstock.com

Сборы

Форма выпуска сборов – картонные коробки, фильтр-пакеты, брикеты по типу прессованного дозированного ЛС.

Дозирование сбора с помощью ложки возлагается на самого больного, поэтому в состав сборов никогда не вводят ядовитые лекарственные растения

Брикеты



Настои отвары

официальная ЛФ, изготовление регламентируется общей статьей ГФ XI

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

Положительные особенности ЛФ

1. ЛРС доступно и технология изготовления водных извлечений достаточно проста.
2. Имеется возможность изготовления водных извлечений из тех видов ЛРС, для которых выделение индивидуальных действующих веществ
 - ✓ разработано только на уровне лабораторного регламента или не разработано вовсе;
 - ✓ экономически не выгодно;
 - ✓ выделенные действующие вещества не стабильны в течение длительного хранения.
3. Водные извлечения из ЛРС действуют мягче, чем синтетические вещества или индивидуальные вещества, выделенные из ЛРС, благодаря комплексу действующих и сопутствующих веществ

Отрицательные особенности ЛФ

- ✓ неустойчивость некоторых БАВ к высокой температуре;
- ✓ отсутствие современной аппаратуры с регулированием заданного режима экстрагирования;
- ✓ продолжительность изготовления (от 30 до 60 минут);
- ✓ нестандартность извлечений при изготовлении из ЛРС;
- ✓ сложность количественного определения действующих и сопутствующих веществ;
- ✓ нестойкость (химическая, физико-химическая, микробиологическая), ограниченный срок хранения;
- ✓ невозможность использования большинства водных извлечений в период интенсивной терапии

Водные извлечения по дисперсологической классификации

сложные дисперсные системы, представленные истинными растворами НМВ и ВМВ (неограниченно и ограниченно набухающих), коллоидными растворами, суспензиями и эмульсиями, комплексами связанных друг с другом веществ в различных сочетаниях (например, фенологликозиды и дубильные вещества толокнянки, брусники и др.).

КЛАССИФИКАЦИЯ

По способу применения

- для внутреннего применения (микстуры, чаи);
- для наружного применения (примочки, компрессы, полоскания, для ванн, для проведения физиотерапевтических процедур, фитомассажа);
- ингаляции

По составу различают

- Простые водные извлечения (однокомпонентные или многокомпонентные) без ЛВ;
- Сложные ЛП на основе водных извлечений, содержащие другие ЛВ

КЛАССИФИКАЦИЯ

По режиму изготовления

1. Настои

изготовленные

- ✓ методом горячего экстрагирования;
- ✓ методом холодного экстрагирования;

2. Отвары

В зависимости от исходных ЛС выделяют **водные извлечения, полученные:**

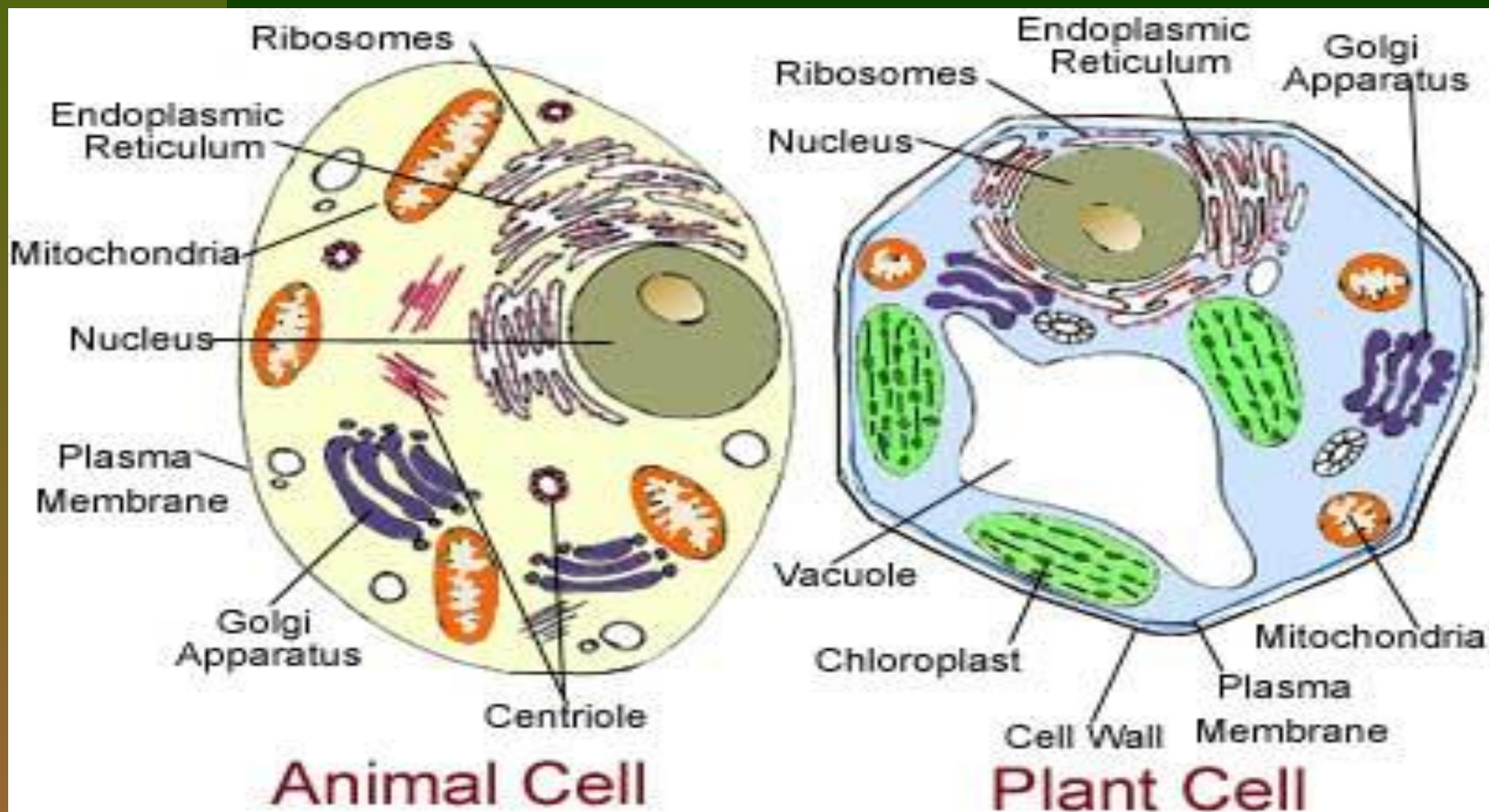
- ✓ настаиванием ЛРС;
- ✓ растворением экстрактов концентратов (полуфабрикатов)

ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ПРОЦЕССА ЭКСТРАГИРОВАНИЯ

Метод и режим экстрагирования (температура, время, рН экстрагента и др.) выбирают с учетом следующих факторов:

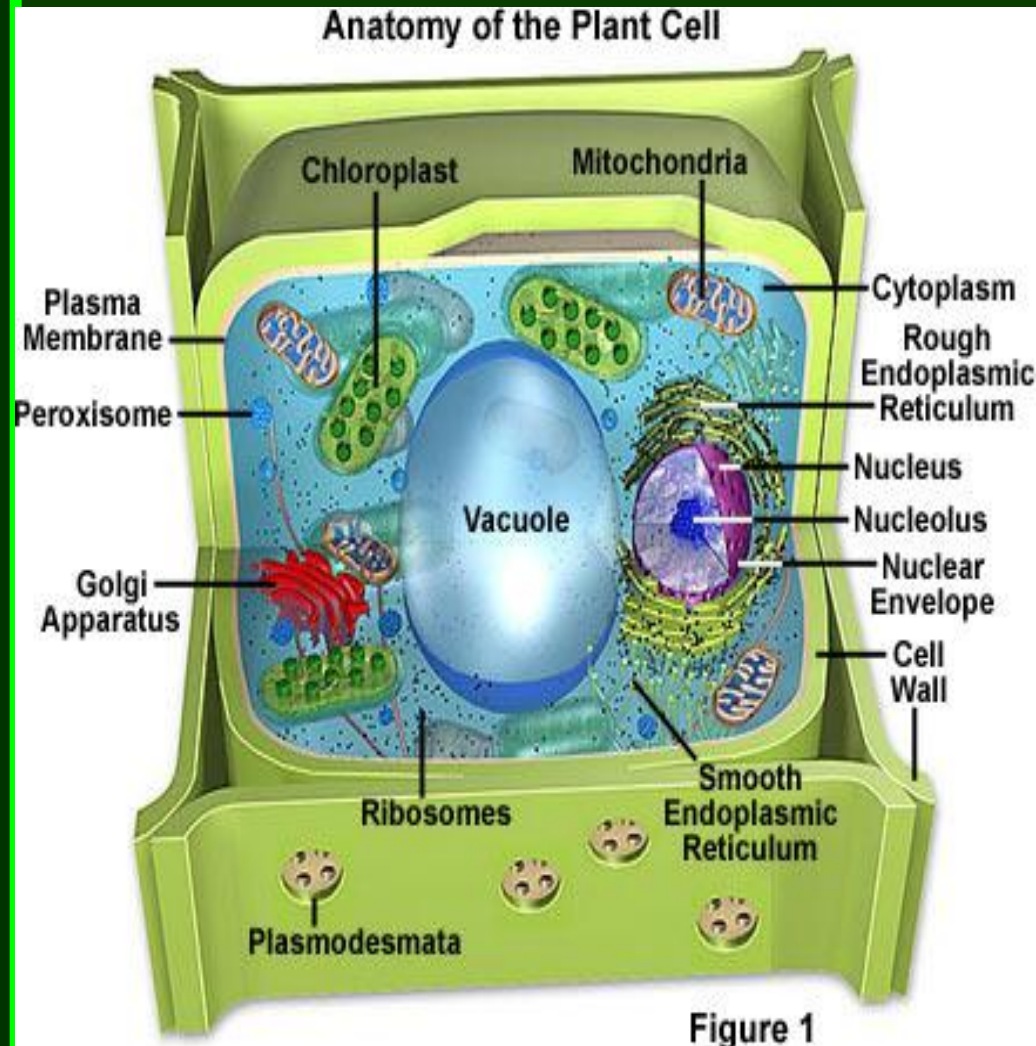
- ✓ Вид сырья (свежее или высушенное сырье)
- ✓ Анатомо-морфологические особенности сырья
- ✓ Физико-химические свойства действующих веществ
- ✓ Влияние сопутствующих веществ

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



Функции клеточной стенки растений

1. Обеспечение механической прочности
2. Ограничение и регуляция роста и формы клеток в зависимости от расположения целлюлозных миофибрилл;
3. Транспорт воды и минеральных веществ;
4. Защита от обезвоживания и проникновения болезнетворных микроорганизмов;
5. Запасание питательных веществ в некоторых клетках



В живых растительных клетках

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

При экстрагировании растительного материала чаще всего работают с высушенным сырьем

В мертвой клетке (высушенное сырье)

мембрана и цитоплазма денатурированы
основное сопротивление оказывают клеточные стенки

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

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

Процесс извлечения проходит в три стадии

- ✓ Смачивание сырья и проникновение экстрагента внутрь
- ✓ Образование первичного сока
- ✓ Массообмен

Стадии процесса извлечения:

1. стадия — смачивание сырья и проникновение экстрагента внутрь

Растительные материалы богаты гидрофильными веществами, они хорошо смачиваются водой.

Под действием капиллярных сил экстрагент пропитывает ЛРС, заполняет межклеточные пространства, а затем через поры в клеточных стенках и отчасти сквозь стенки проникает внутрь клеток.

Проникновение экстрагента внутрь клетки – **эндоосмос**, т.е. движение воды через пористую перегородку.

После проникновения воды внутрь растительной клетки первая стадия заканчивается.

Стадии процесса извлечения:

2 стадия – образование «первичного сока».

Внутри клеток экстрагент взаимодействует с находящимися в них веществами:

- ✓ вещества, способные образовывать истинные растворы, растворяются;
- ✓ неограниченно набухающие ВМС набухают и растворяются;
- ✓ ограниченно набухающие ВМС набухают, образуя гели.

Процесс растворения осложняется тем, что некоторые растворимые соединения адсорбционно связаны с нерастворимыми компонентами внутриклеточного содержимого.

Образованием внутри клеток концентрированного раствора растворимых веществ — **«первичного сока»** — заканчивается вторая стадия извлечения.

Стадии процесса извлечения:

3 стадия — массообмен - переход веществ из растительного материала в жидкую среду

В результате высокой концентрации «первичного сока» внутри клеток создается значительное осмотическое давление, вызывающее диффузионный обмен между содержимым клеток и окружающей их жидкостью с меньшим осмотическим давлением, обмен идет до момента уравнивания осмотического давления по обе стороны клеточных оболочек.

В первую очередь из клеток диффундируют НМВ, медленнее диффундируют более сложные ВМС. Наименьшей скоростью диффузии обладают коллоидные растворы.

Процессы **экзо- и эндоосмоса** протекают спонтанно (самопроизвольно), пока концентрации р-ров снаружи и внутри клетки не станут одинаковыми. При этом происходит молекулярная и конвективная диффузии

Молекулярная диффузия

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

Скорость молекулярной диффузии зависит:

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

Этот процесс можно выразить законом Фика - Щукарева:

$$\frac{dS}{d\tau} = - D F \frac{dC}{dx}$$

S – масса продифундировавшего вещества (кг),
 τ – время диффузии (с);

$dS/d\tau$ - скорость диффузионного процесса (кг х с⁻¹)

D - коэффициент молекулярной диффузии, м²/сек;

F - площадь диффузионного обмена (суммарная площадь измельченного ЛРС), м²;

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

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

Механизм диффузии через клеточную мембрану

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

скорость диффузии лимитируется градиентом концентрации и свойствами мембраны

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

внутренняя диффузия характеризуется коэффициентом внутренней диффузии $D_{вн}$. величина коэффициента внутренней диффузии в порах растительного материала 10^{-12} - 10^{-11} м²/с, что для тех же веществ на 2-3 порядка меньше величины коэффициента свободной молекулярной диффузии 10^{-9} - 10^{-8} м²/с.

Конвективная диффузия

- перенос вещества в результате причин, вызывающих перемещение жидкости: сотрясение, изменение температуры, перемешивание;

Осуществляется значительно быстрее и происходит за счет конвекции, т.е. переноса массы из одного места подвижной среды в другую.

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

В основе экстракции лежат физико-химические и химические процессы

На стадии смачивания сырья:

✓ Капилляр-ная пропитка;
✓ диффузия экстрагента через мембрану высушенной растительной клетки

На стадии образования первичного сока:

- ✓ собственно растворение НМВ и образование растворимых в-в;
- ✓ десорбция и растворение;
- ✓ гидролиз пектиновых в-в;
- ✓ внутриклеточная и внеклеточная диффузия веществ (вымывание)

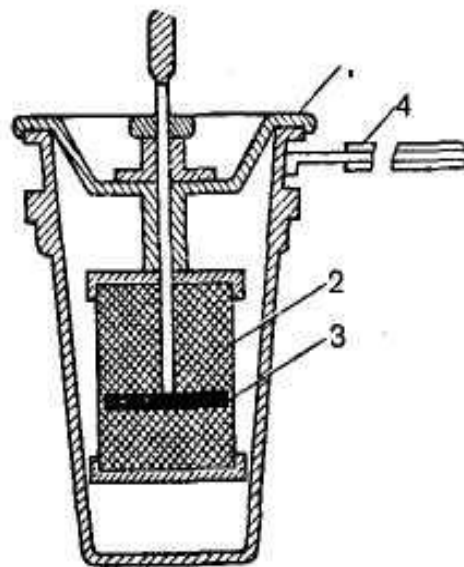
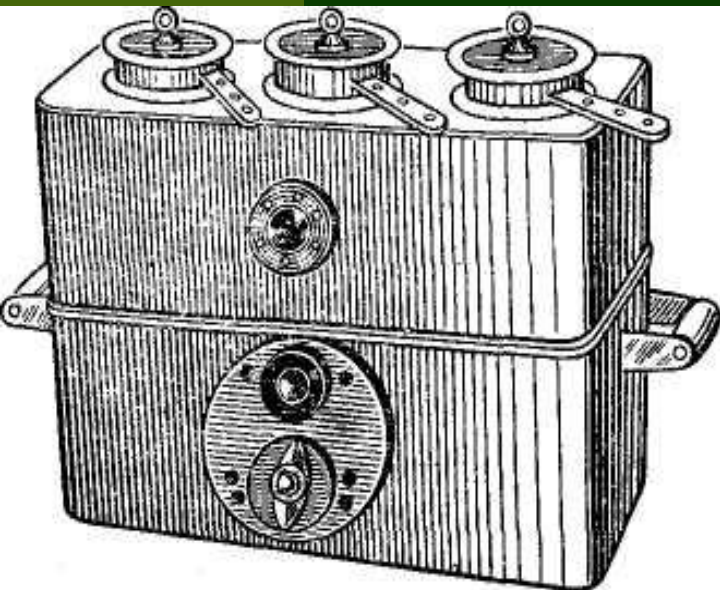
На стадии массообмена:

- ✓ молекулярная диффузия;
- ✓ диффузия путем конвекции;
- ✓ мембранная диффузия (диализ веществ через пористую оболочку клетки)

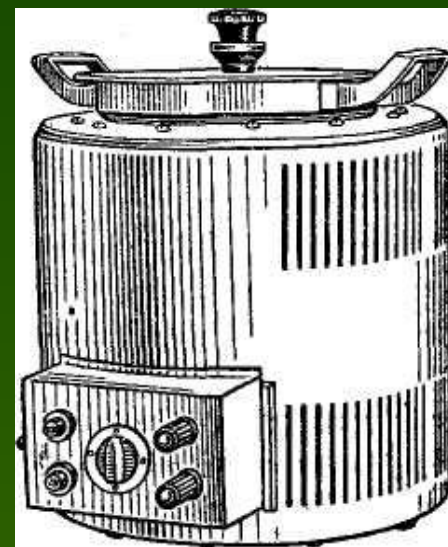
Качество извлечения из ЛРС зависит от:

1. Применяемой аппаратуры
2. Стандартности ЛРС
3. Измельченности сырья
4. Соотношения количества сырья и экстрагента
5. Свойства экстрагента (рН, вязкость, растворяющая способность и др.);
6. Кинетики экстракции
7. Химической природы БАВ

Оборудование для изготовления водных извлечений



Инфундирный аппарат АИ-3000

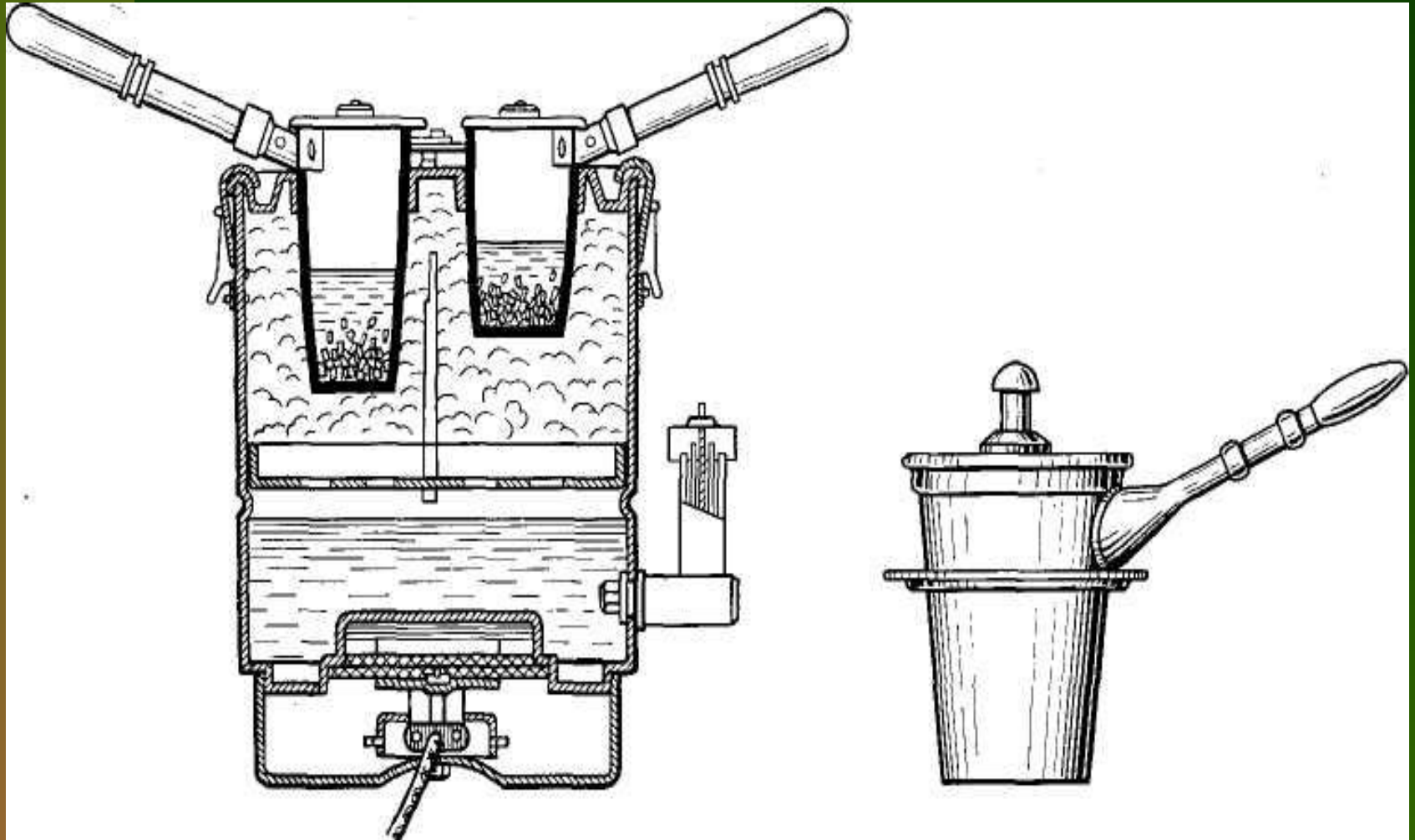


А) Инфундирный аппарат с электроподогревом АИ-3

Б) Инфундирка с магнитными мешалками

1 — крышка; 2 — сетчатая корзинка;
3 — отжимный диск; 4 — ручка.

Инфундирный аппарат (а) инфундирка (б)



К материалу инфундинок предъявляют требования

- ✓ Индифферентность по отношению к ЛРС
- ✓ Достаточная теплопроводность
- ✓ Механическая прочность

Температура жидкости внутри фарфоровой инфундинок достигает $\max (97^{\circ}\text{C})$ только через 30 мин, а в эмалированной инфундинок – через 15 минут \Rightarrow фарфоровые инфундинок, по указанию НД, предварительно прогревают на водяной бане пустыми в течение 15 минут.

Для изготовления водных извлечений из сырья, содержащего алкалоиды, гликозиды, дубильные вещества

✓ Не пригодны алюминиевые инфундирки, алюминий реагирует с действующими веществами.

✓ Мало пригодны инфундирки из нержавеющей стали, т.к. в них быстро проходит процесс охлаждения, и действующие вещества извлекаются не полностью.

✓ Пригодны фарфоровые инфундирки, т.к. в них водные извлечения медленно нагреваются и медленно охлаждаются

Стандартность сырья

Стандартное сырье – ЛРС отвечающее всем требованиям НД на данный вид сырья,

✓ в % или ЕД не ниже указанного предела суммы экстрактивных веществ

✓ если в ЛРС содержание действующих веществ меньше указанного в НД, такое сырье для изготовления ЛС в аптеке не используется, а передается на фарм. предприятие для производства галеновых и индивидуальных препаратов;

✓ если в ЛРС содержание действующих веществ выше нормы, то во избежание отравления используют **формулу пересчета**

(для алкалоидов, сердечных гликозидов) :

$$X = \frac{A \times B}{Б}$$

X – количество сырья с завышенным содержанием действующих веществ;
 A – прописанное количество ЛРС
 Б – фактическое содержание действующих веществ в ЛРС;
 B – стандартное содержание действующих веществ в ЛРС

Рр.: Inf. Herbae Thermopsidis (1:400) 200 ml
M.D.S.

По 1 стол. лож. 3 раза в день

Готовим в соотношении 1:400, на 200 мл воды 0,5 г ЛРС;
 Стандартное сырье термопсиса содержит 1,5% алкалоидов, а имеющееся в аптеке содержит 1,7 % алкалоидов,
 M нестандартного сырья:

$$0,5 \times 1,5$$

$$X = \frac{0,5 \times 1,5}{1,7} = 0,44 \text{ г}$$

Биологическую активность ЛРС определяют биологическим путем на различных животных: кошках, лягушках, голубях и т.п.

Биологическая активность 1,0 сырья, содержащего гликозиды, должна быть не менее:

- 50-66 ЛЕД или 10,3 – 12,6 КЕД (листья и порошок наперстянки);
- 50-66 ЛЕД или 6,3 – 8 КЕД (травы горицвета);
- 120 ЛЕД или 20 КЕД (травы, листья, цветков ландыша).
- Содержание алкалоидов в траве термопсиса (в пересчёте на термопсин) не менее 1,5%; в листьях чистотела (в пересчёте на хелидонин) не менее 0,2 %

Измельченность сырья

Измельченность ЛРС регламентируется частной ФС :

- Листья, цветки, трава - 5 мм, за исключением листьев толокнянки и брусники 1 мм;
- Стебли корни, корневища, кора 3 мм;
- Плоды, семена 0,5 мм

Измельчение производят ножницами, просеивают сквозь сито с соответствующим диаметром отверстий, затем производят отсеивание от пыли через сито с отверстиями 0,2 мм

Соотношение сырья и экстрагента

1. В рецепте указано количество сырья и экстрагента, например: «10,0 – 200 ml»; «ex 10,0 – 200 ml»; « 10,0 : 200 ml».
2. Если количество сырья и экстрагента не указано в рецепте

Стандартные концентрации водных извлечений ЛРС

Концентрация извлечения	Лекарственное растительное сырьё
1:400	листья наперстянки, трава термопсиса, трава чистотела
1:30	корневища с корнями валерианы, корни истода, рожки спорыньи, трава горичвета, трава ландыша, семена льна
1:20	корни алтея, трава душицы, плоды шиповника
1:10	сырьё общего списка (кора дуба, цветки ромашки, листья брусники и др.)

Нестандартные концентрации водных извлечений ЛРС

Концентрация	Лекарственное растительное сырьё
1:5	Шишки ели обыкновенной
1:12,5	Корень девясила
1:20	Брикет листьев толокнянки, травы багульника болотного
1:25	Листья сенны, брикет цветков календулы
1:28,5	Цветки липы
1:40	Брикет листьев мяты
1:50	Брикет цветков боярышника

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

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

Если **Кв** не указан для конкретного вида ЛРС, то:

- для подземных органов 1,5 мл/г;
- для кор, трав, цветков 2,0 мл/г;
- для плодов, семян 3,0 мл/г

Расчет количества экстрагента производится по формуле:

$V_B = V_0 + M \times K_{BP}$,	<p>V_B – объем воды, необходимый для извлечения;</p> <p>V_0 – объем водного извлечения, указанный в рецепте;</p> <p>M - масса сырья;</p> <p>K_B – коэффициент водопоглощения</p>
<p>Rp.: Infusi rhizomatis cum rad. Valerianae 180 ml M.D.S. По 1 столовой ложке 3 раза в день</p>	<p>Концентрация не указана, содержание сырья и экстрагента 1:30</p> <p>Количество сырья $180 : 30 = 6,0$ г</p> <p>K_B корневищ с корнями валерианы = 2,9 мл/г</p> <p>V воды = $180 + 6,0 \times 2,9 = 197,4$ мл</p>

После изготовления водного извлечения и отжатия сырья необходимо измерить объем, в случае необходимости довести его водой очищенной до заданного.

Корень алтея

соотношение сырья и экстрагента 1:20

Учитывается расходный коэффициент

Kp - показывает во сколько раз следует увеличить массу сырья и объем экстрагента, что бы получить заданный объем извлечения необходимой концентрации

Зависимость расходного коэффициента от концентрации настоя корней алтея

1% - 1,05

4% - 1,20

2% - 1,10

5% - 1,30

3% - 1,15

Более 5% расходный коэффициент рассчитывают по формуле:

$K_p = \frac{100}{100 - (C \times V)}$	<p>K_p – расходный коэффициент; C - выписанная рецепте концентрация настоя, % V – объем настоя, удерживаемый 1 г сырья (4,6 мл)</p>
<p>Rp.: Infusi radice Althaeae ex 8,0 – 100 ml M.D.S. по 1 столовой ложке 3 раза в день</p>	<p>Концентрация водного извлечения 8%</p> $K_p = \frac{100}{100 - (8 \times 4,6)} = 1,58$ <p>M сырья = $8 \times 1,58 = 12,64$ г V экстрагента = $100 \times 1,58$ = 158 мл</p>

Экстрагент

Положительные свойства воды очищенной, как экстрагента:

1. Хорошо извлекает большинство действующих веществ:
 - Проникает через клеточные стенки;
 - Имеет большую диффузионную способность;
 - Хороший десорбент и растворитель;
2. Биологически безвредна;
3. Применение воды очищенной экономически выгодно.

Отрицательные свойства воды очищенной, как экстрагента:

- Возможность гидролиза солей, сложных эфиров и других веществ, особенно в присутствии ферментов;
- Не все вещества десорбирует и растворяет достаточно эффективно (основания алкалоидов)
- Хорошая среда для развития микроорганизмов

Кинетика экстракции

Режимы экстрагирования в зависимости от вида извлечения и его объема

Вид извлечения	Режим приготовления	
	Настаивание	Охлаждение
Настои до 1л	15	не менее 45 минут
Отвары до 1л	30	10 минут
Настои 1-3 л	25	не менее 45 минут
Отвары 1-3 л	40	10 минут
Настой «Cito!»	25	Искусственное охлаждение

Группа БАВ	ЛРС	Настой / отвар	Режим настаивания
эфирные масла	цветки ромашки, листья мяты, шалфея; трава тысячелистника, душицы, тимьяна; плоды укропа, аниса, тмина, фенхеля, можжевельника; почки березовые, сосны; шишки ели	настои	15 минут нагревание, 45 минут охлаждение
летучие и термолабильные вещества	корневища с корнями валерианы, корневища аира, кожистые листья эвкалипта, побеги багульник. Термолабильными веществами являются также и сердечные гликозиды (листья наперстянки, трава горицвета)	настои	15 минут нагревание, 45 минут охлаждение
алкалоиды	трава термопсиса, чистотела; листья красавки, белены и др.	настои	Экстрагент – вода очищенная с добавлением HCl, 15 минут нагревание, 45 минут охлаждение

Полисахариды	корни алтея	настой	Настаивают 30 минут (температура 20°C). Не отжимают
Флавоноиды	цветки пижмы, бессмертника, липы листья вахты трехлистной; трава сушеницы топяной, зверобоя, пустырника, спорыша, водяного перца плоды боярышника	настои, иногда, отвары	Настои - 15 минут нагревание, 45 минут охлаждение. Отвары – 30 минут нагревание, 10 минут охлаждение.
дубильные вещества	кора дуба, калины, корневища змеевика, лапчатки, бадана, соплодия ольхи, плоды черемухи	отвары	30 минут нагревание, затем отжимают и фильтруют, не дожидаясь полного охлаждения
Фенолог- ликозиды (арбутин)	листья толокнянки, брусники.	отвары	
антрацен- производ- ные	корневища ревеня, кора крушины, плоды жостера слабительного, листья сенны	отвары	30 минут нагревание, 10 минут охлаждение. Отвар листьев сенны, выдерживать до полного охлаждения.
сапонины	корни сенегги, истода, солодки, корневища с корнями синюхи и др.	отвары	добавляют NaHCO_3 30 минут нагревание, 10 минут охлаждение.

Микробиологическая чистота ЛРС

ЛРС, поступающее в аптеку, содержит большое число жизнеспособных микробных клеток, попадание которых в организм может вызвать аллергию, токсикоинфекцию. Особенно обсеменено микрофлорой ЛРС: листья мать-и-мачехи, трава череды, корни алтея и т.д.

Разработаны нормы микробиологической чистоты для ЛРС, ЛП из него.

Для приёма внутрь ЖЛС из сырья растительного происхождения НЕ БОЛЕЕ 5×10^3 АЭРОБНЫХ БАКТЕРИЙ И 10^2 ДРОЖЖЕВЫХ И ПЛЕСНЕВЫХ ГРИБОВ

Для наружного применения ЛС из сырья растительного происхождения НЕ БОЛЕЕ 10^4 АЭРОБНЫХ БАКТЕРИЙ И 200 ДРОЖЖЕВЫХ И ПЛЕСНЕВЫХ ГРИБОВ

ЛРС, которое подвергается обработке с использованием нагревания для приготовления ЛФ НЕ БОЛЕЕ 10^7 АЭРОБНЫХ БАКТЕРИЙ И 10^4 ДРОЖЖЕВЫХ И ПЛЕСНЕВЫХ ГРИБОВ

**Особенности получения
водных извлечений
из ЛРС,
содержащих различные
группы биологически
активных веществ**

Сырье, содержащее алкалоиды

- Большинство алкалоидов в ЛРС содержатся в виде труднорастворимых оснований или таннатив;
- Необходимо подкисление экстрагента для образования легкорастворимых \Rightarrow легкоизвлекаемых солей;
- 0,83% хлористоводородная кислота (ГФ XI)
1% лимонная, виннокаменная кислоты (ГФ X)
- Количество кислоты равно количеству алкалоидов, содержащихся в навеске сырья.
- ❖ Настои из травы термопсиса - экстрагент может не подкисляться, т.к. алкалоиды хорошо

Сырье, содержащее сердечные гликозиды

- Трава адониса, трава ландыша, листья наперстянки;
- Сердечные гликозиды термолабильны – необходимо строгое соблюдение температурного и временного режимов:
 - ❖ Перегрев и удлинение времени их настаивания приводит к их деструкции и снижению биологической активности,
 - ❖ Сокращение срока охлаждения приготовленных настоев затрудняет переход в вытяжку нерастворимых в воде дигитоксина и адонитоксина

Сырье, содержащее антрагликозиды

- корневища ревеня, кора крушины, плоды жостера, листья сенны
- не нагревают более 30 мин, т.к. расщепляются оксиметилантрахиноны

❖ Отвары из травы сенны процеживают после полного охлаждения – для освобождения от смолистых веществ (при охлаждении выпадают в осадок), поскольку они обладают раздражающим действием на стенки ЖКТ;

❖ Отвары корней ревеня процеживают без охлаждения после снятия инфундирки с водяной бани, во избежание уменьшения количества оксиметилантрахинонов

Сырье, содержащее дубильные вещества

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

Сырье, содержащее эфирные масла

- ✓ Корневища аира, побеги багульника, корневища с корнями валерианы, цветки липы, цветки ромашки, трава тысячелистника, трава тимьяна, листья шалфея, эвкалипта, листья мяты, шишки ели, плоды аниса, тмина, фенхеля.
- ✓ Только настои;
- ✓ Готовят в инфундирках, плотно закрытых крышками, во избежание улетучивания эфирных масел;
- ✓ Перемешивают не открывая крышку, путем круговых вращений инфундирки.

Сырье, содержащее сапонины

- Корни истода, солодки, корневища с корнями синюхи
- Только отвары;
- Экстрагент подщелачивают (если в пропись входят щелочно-реагирующие в-ва, например, натрия гидрокарбонат)
- Настаивание корней солодки более 30 мин приводит к существенной потере действующих веществ (глицирризиновой кислоты) в отваре.

Сырье, содержащее слизистые в-ва

- Настои из (семена льна, корни алтея, клубни салепа),
- Характеризуются вязкостью, обусловленной выходом в вытяжку ВМС.
- Готовят по индивидуальной технологии.
- ❖ Слизь алтейного корня, помимо слизи, содержат значительное количество крахмала (10-38%), присутствие которого в вытяжке нежелательно, т. к. он увеличивает вязкость, служит хорошей средой для развития микроорганизмов и подвергается синерезису.
- ❖ С целью извлечения максимального количества слизи и минимального количества крахмала извлечение из корней алтея проводят водой комнатной температуры в течение 30 мин.

- ❖ Слизь льняного семени готовят в соотношении 1:30,
- ❖ Не измельчают, поскольку слизь содержится в эпидермисе семенной оболочки и легко извлекается (Если измельчать, то в вытяжку переходят белки, красящие вещества и жирное масло.
- ❖ Семена льна в подставке быстро обмывают холодной водой от пыли, затем обливают горячей водой ($T\ 95^{\circ}\text{C}$) и взбалтывают вручную или на вибрационном аппарате в течение 15 мин. Процеживают.

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

- 1 г порошка клубней смачивают 1 мл спирта, полученную смесь взбалтывают с 10 мл холодной воды (для получения более однородной слизи), прибавляют 88 мл кипящей воды и взбалтывают до охлаждения жидкости.
- Нельзя сразу обдавать кипятком, так как при этом образуются комки слизи и разбухшего крахмала, в результате чего вода не может проникнуть к склеенным частицам.
- Слизь получается гуще и равномернее при взбалтывании (вручную 30 мин, на виброустановке 15 мин).
- Слизь процеживают через марлю, после чего дают окончательно остыть.
- При искусственном охлаждении слизь через непродолжительное время разделяется на два слоя (синерезис). Приготавливают слизь только *ex tempore*, так как она быстро прокисает.

ОБОЗНАЧЕНИЕ КОНЦЕНТРАЦИИ В НАСТОЯХ И ОТВАРАХ

При выписывании настоев и отваров врач

□обычно указывает необходимые количества сырья и настоя или отвара

Rp.: Inf. Herbae Adonidis vernalis 6,0: 180,0

6,0—180,0;

ex 6,0—180,0

M.D.S.

□или врач может ограничиваться указанием общего количества лекарственного препарата

Rp.: Inf. Herbae Adonidis vernalis 200 мл

M.D.S.

Выбор оптимальной технологии

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

Основные правила изготовления

- При изготовлении водных извлечений из ЛРС использование концентрированных растворов ЛВ не допускается.
- Твердые ЛВ растворяют в готовом водном извлечении при перемешивании и фильтруют во флакон для отпуска через тот же фильтр, который использовался для фильтрования водного извлечения.
- При необходимости объем лекарственной формы доводят водой очищенной до указанного в прописи.
- Запрещается приготовление "концентрированных настоев" непосредственно из ЛРС (не достигается полнота извлечения действующих веществ)

- Приготовление многокомпонентных водных извлечений из ЛРС, содержащего одну и ту же группу БАВ, независимо от его гистологической структуры готовят в одной инфундирке одновременно в соответствии с требованиями ГФ.
- При прописывании водного извлечения из ЛРС, требующего разнопланового режима экстракции, извлечения готовят отдельно из каждого вида сырья, используя максимальное количество экстрагента (не менее чем 10-кратное количество его по отношению к сырью) и с учетом коэффициентов водопоглощения для каждого вида сырья.
- После приготовления и процеживания извлечений их объединяют.

Корня алтея 20 г

Корневищ с корнями валерианы

Травы пустырника по 30 г

Листьев мать-и-мачехи 20 г

Коры калины 25 г

Воды очищенной — количество, необходимое для получения 1000 мл извлечения

- В пропись входит сырье, требующее трех режимов экстракции:
- корень алтея подлежит настаиванию водой комнатной температуры,
- из корневищ с корнями валерианы, травы пустырника и листьев мать-и-мачехи готовят настой
- из коры калины - отвар

Количество экстрагента должно быть не менее чем 10-кратное по отношению к каждому сырью:

- для корня алтея $(20 \times 10 \times 1,3) = 260$ мл с учетом K_p ;
- для коры калины $(25 \times 10 + 2 \times 25) = 300$ мл
- для настоя из корневищ с корнями валерианы, травы пустырника и листьев мать-и-мачехи $(1000 - (260 + 300) + (2,9 \times 30 + 2 \times 30 + 2 \times 20) = 627$ мл.
- Таким образом:

извлечения из корня алтея 200 мл,

отвара коры калины 250 мл

настоя — 550 мл.

Общий объем — 1000 мл.

Технология получения водных извлечений с использованием стандартизированных экстрактов-концентратов

Для ускорения приготовления водных извлечений и повышения их качества используются

стандартизированные экстракты-концентраты:

- полностью растворимы в воде (в отличие от обычных экстрактов);
- жидкие 1:2, сухие - 1:1 и 1:2;
- получают из стандартного растительного сырья, (из единицы массы ЛРС получают 2 объемные части жидкого или единицу массы сухого экстракта);
- максимально приближены по составу экстрагируемых веществ к водным извлечениям, (экстрагент – 20 -40% этанол);
- стандартизованы химическими или биологическими методами.

- При использовании экстрактов-концентратов ЛВ вводят в сухом виде и в виде концентрированных растворов (исключено при приготовлении водных извлечений из ЛРС);
- Сухие экстракты-концентраты вводят в ЖЛФ как обычные порошки в количестве, соответствующем количеству растительного сырья, указанному в прописи;
- Жидкие экстракты-концентраты вводят в конце приготовления, после разбавления водой концентрированных растворов солей, во избежание образования осадков, в двойном количестве по отношению к количеству прописанного растительного сырья.

Rp.: Infusi Rhizonatae cum radicibus Valerianae 5,0 – 200 ml
Natrii bromidi 3,0
Tincturae convallariae 5 ml
Misce. Da. Signa: Обозначь: по 1 стол. ложке 3 раза в день.

ЛФ - раствор для внутреннего применения или микстура.

Пропись многокомпонентная, ЛФ представляет собой раствор и ультрамикроретерогенную систему с водно-спиртовой дисперсионной средой

Микстура для внутреннего применения :

- должна оказывать быстрое фармакологическое действие, лекарственные вещества должны быть в растворенном виде или в виде тонких легко ресуспендируемых взвесей (кроме в-в списка А и наркотических),
- не должна обладать раздражающим действием на слизистые оболочки ротовой полости и желудка,
- по возможности иметь приятный вкус.

проверка совместимости ингредиентов - пропись мануальная несовместимостей не выявлено.

Свойства лекарственных веществ:

- *Infusum Rhizonatae cum radicibus Valerianae* – опалесцирующий раствор бурого цвета, со специфическим запахом валериановой кислоты и эфирных масел.
- *Natrii bromidum* – белый кристаллический порошок без запаха, соленого вкуса. Гигроскопичен. Растворим в 1,5 ч воды и в 10 ч спирта. Водный раствор нейтральной или слабощелочной реакции среды на свету разлагается.
- *Tinctura convallariae* – прозрачная жидкость зелено-бурого цвета, слабого своеобразного запаха и горького вкуса, содержит 70 % этанол.

Проверка доз не производится т.к. веществ списка А и Б нет

Расчеты

из ЛРС

Корневища с корнями
валерианы 5,0
(КВП=2,9)

Вода очищенная

$200\text{мл} + (5,0\text{г} \times 2,9\text{мл/г}) =$
214,5 мл

Натрия бромид 3,0

Настойка ландыша 5 мл

Общий объем 205 мл

из экстракта валерианы

Вода очищенная

$V = 200 - 15 - 10 = 175\text{мл}$

Р-р натрия бромида 1:5

$V = 3,0 \times 5 = 15\text{ мл}$

Экстракт валерианы 1:2

$V = 5,0 \times 2 = 10\text{ мл}$

Настойка ландыша 5 мл

Общий объем 205 мл

ТЕХНОЛОГИЯ ИЗГОТОВЛЕНИЯ

Из корневищ с корнями валерианы

В инфундирный стакан отвешиваем на ВР-20 5,0 г измельченных до 3 мм и отсеянных от пыли через сито с размером отверстий 0,2 мм корневищ с корнями валерианы, заливаем 214,5 мл воды очищенной комнатной температуры

Ставим на кипящую водяную баню, накрываем крышкой (чтобы не улетучивались эфирные масла); нагреваем 15 минут от момента закипания бани вновь;

Охлаждаем при комнатной температуре в течение 45 мин;

процеживаем через двойной слой марли, сырье отжимаем; в водном извлечении натрия бромида 3,0 г, фильтруем в отпускной флакон; проверяем на отсутствие механических включений, добавляем 5 мл настойки ландыша, укупориваем.

Из жидкого экстракта валерианы.

В отпускной флакон оранжевого стекла на 200 мл отмериваем 175 мл воды очищенной,

Добавляем из бюретки 15 мл раствора натрия бромида 1:5, и последовательно по мере повышения концентрации спирта 10 мл жидкого экстракта валерианы (изготовлен на 20 % этаноле) и 10 мл настойки ландыша (изготовлена на 70 % этаноле).

ППК из ЛРС

Дата Рецепт № 1

Rhizoma cum radicibus
Valerianae 5,0

Aqua purificata 214,5 ml

Natrii bromidum 3,0

Tinctura Convallariae 5 ml

Volume solutionis 205 ml

Подписи:

ППК из экстракта

Дата Рецепт № 1

Aqua purificata 175 ml

Solutio Natrii bromidi (1:5) –
15 ml

Extractum Valerianae
fluidum (1:2) – 10 ml

Tinctura Convallariae 5 ml

Volume solutionis 205 ml

Подписи:

Оформление к отпуску, условия и сроки хранения

- Микстура для внутреннего применения во флаконе объемом 205 мл, темного стекла, что соответствует количеству препарата и свойствам входящих в его состав веществ, укупорена полиэтиленовой пробкой с навинчивающейся крышкой.
- На флакон наклеена этикетка “Микстура” с указанием номера аптеки и рецепта, ФИО больного, способа применения, даты изготовления, цены.
- Предупредительные надписи “Сохранять в прохладном месте”, “Сохранять в защищенном от света месте”, “Перед употреблением взбалтывать”.
- Срок хранения раствора 10 суток.

Контроль при отпуске

- 1 анализ документации: номера препарата, рецепта и ППК соответствуют; расчеты сделаны верно, ППК выписан правильно;
- 2. Оформление: этикетка и предупредительные надписи, препарат имеет красивый товарный вид;
- 3. Упаковка: объем флакона соответствует объему ЛФ, цвет флакона соответствует физико-химическим свойствам входящих состав микстуры ингредиентов;
- 4. Органолептический контроль: микстура бурого цвета с опалесценцией, посторонние механические включения отсутствуют, со специфическим запахом и вкусом, объем 205 мл в соответствии с рецептом;
- 5. отклонения в объеме соответствуют нормам допустимых отклонений для ЖЛФ:
- $205 \pm 1 \%$; 202,95 – 207,5 мл