

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:**

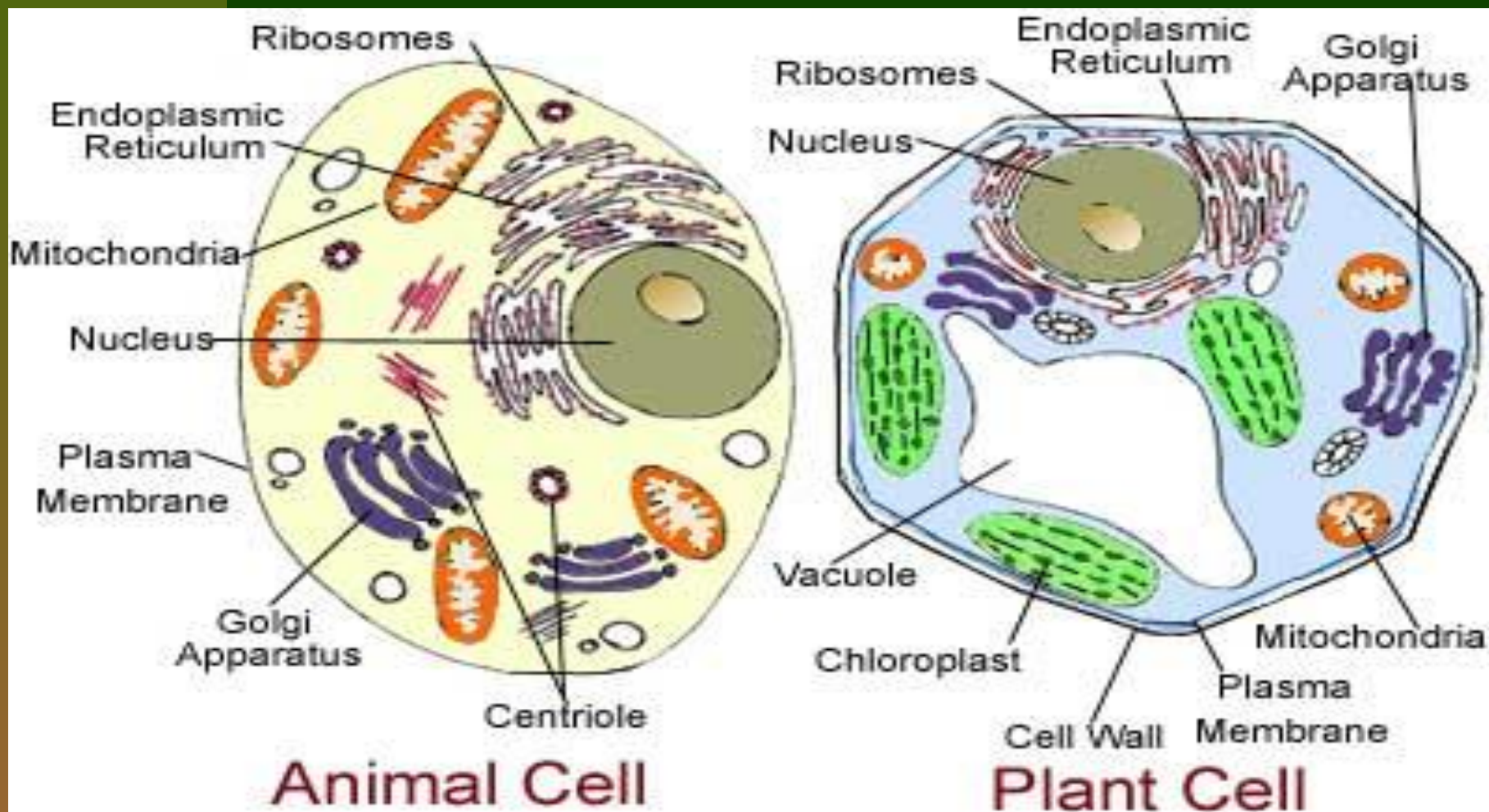
- ✓ настаиванием ЛРС;
- ✓ растворением экстрактов концентратов (полуфабрикатов)

ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ПРОЦЕССА ЭКСТРАГИРОВАНИЯ

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

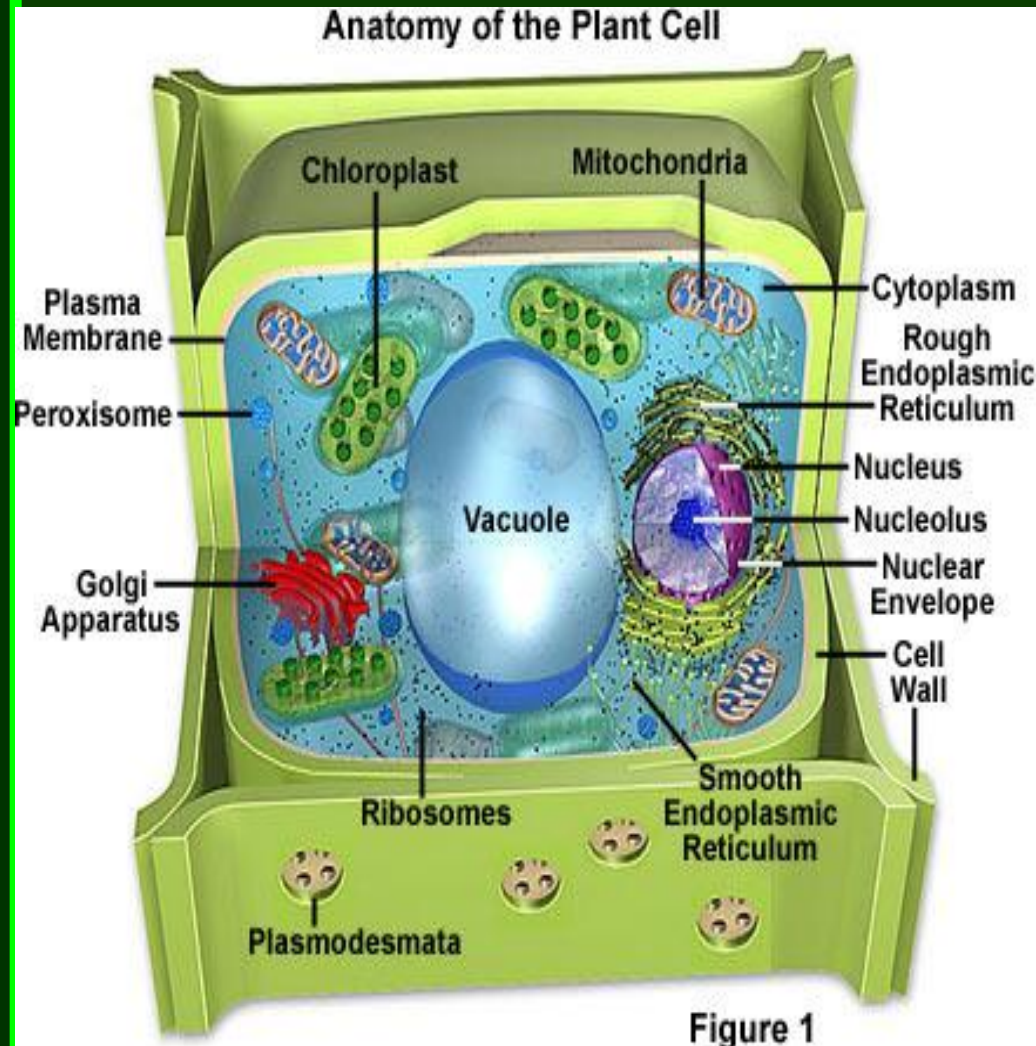
- ✓ Вид сырья (свежее или высушенное сырье)
- ✓ Анатомо-морфологические особенности сырья
- ✓ Физико-химические свойства действующих веществ
- ✓ Влияние сопутствующих веществ

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)

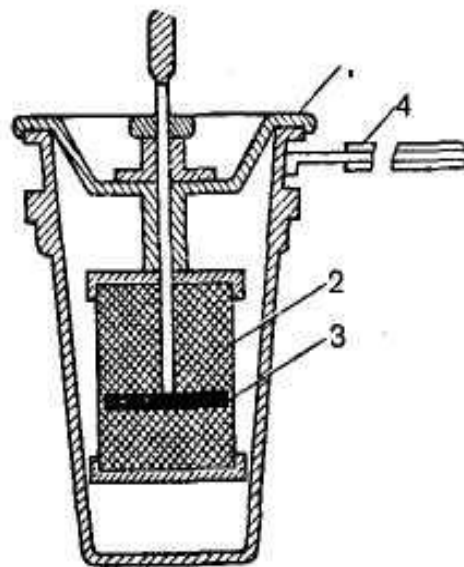
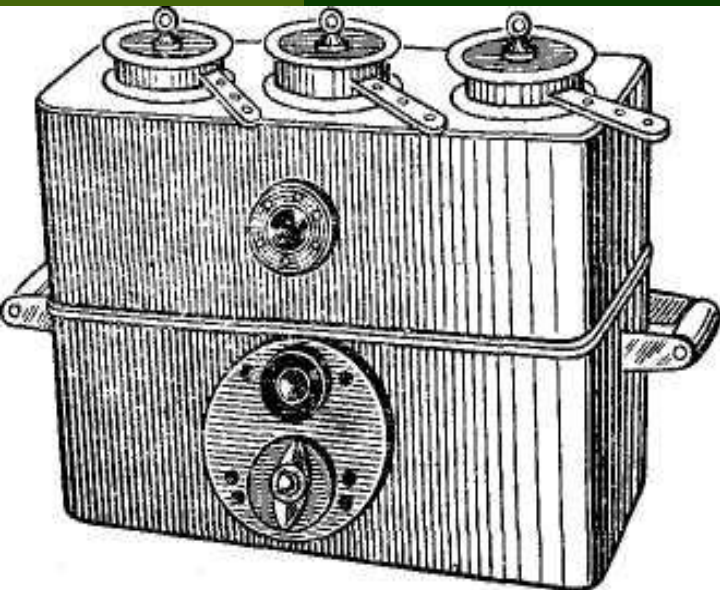
На стадии массообмена:

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

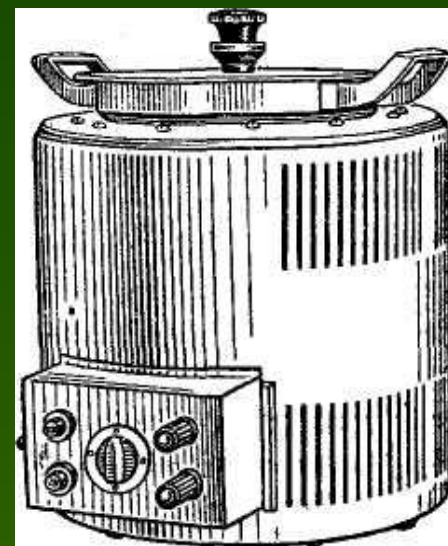
Качество извлечения из ЛРС зависит от:

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

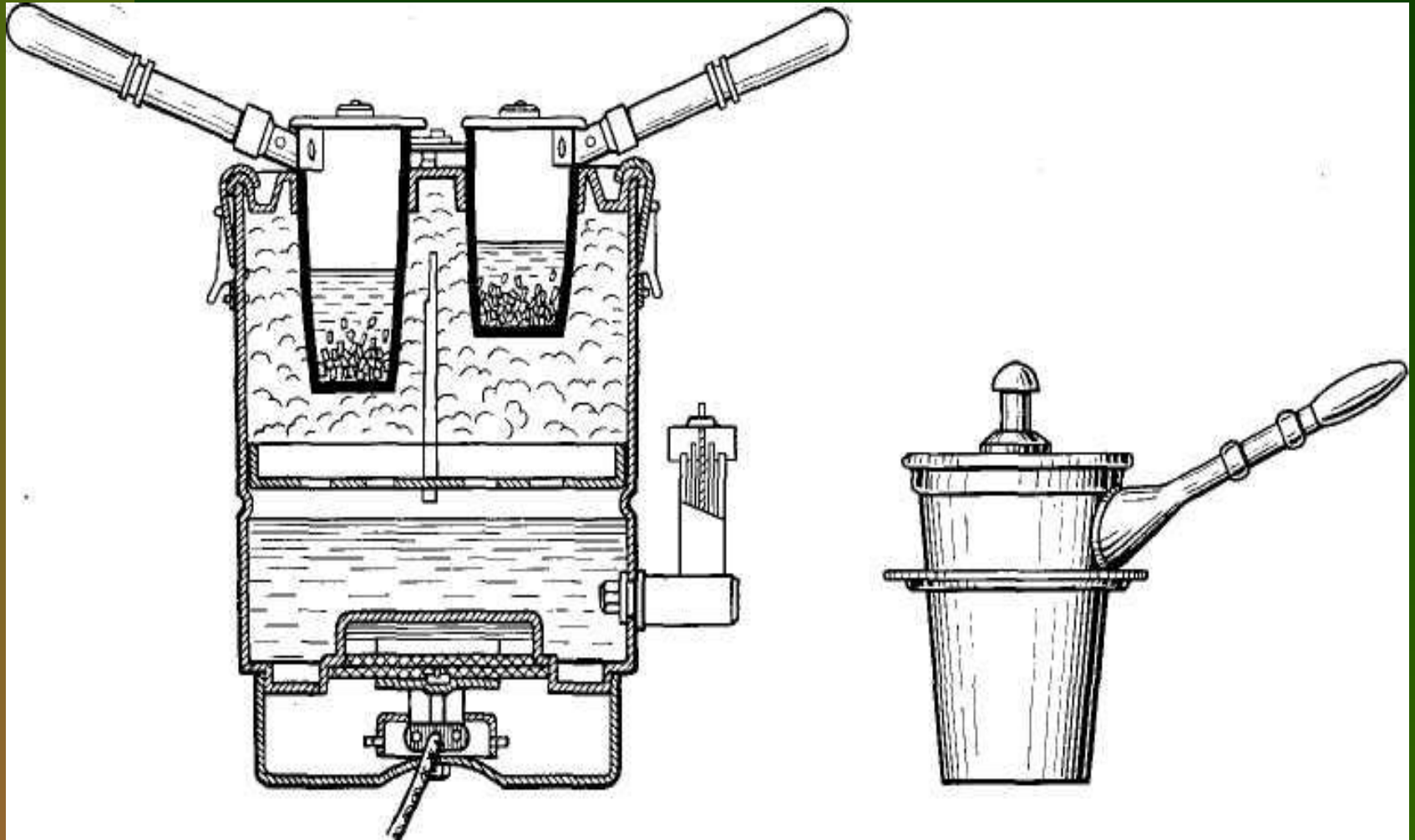


А) Инфундирный аппарат с электроподогревом АИ-3

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;
 В – 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 порошка наперстянки);
- 50-66 ЛЕД или 6,3 – 8 КЕД (травы горицвета);
- 120 ЛЕД или 20 КЕД (травы, листьев, 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

K_p - 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 radicis 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 x 1,58 = 12,64 г V экстрагента = 100 x 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 горичвета)	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
Фенологликозиды (арбутин)	листья толокнянки, брусники.	отвары	
антраценпроизводные	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 таннатом;
- 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 укупоркой9. 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