**Тема 2: Экстракционные лекарственные препараты: *Настойки, Экстракты жидкие, Экстракты густые, Экстракты сухие, Экстракты масляные, Соки, Максимально очищенные экстракционные препараты, Препараты индивидуальных веществ***

**Информационный блок**

Препараты, получаемые из растений, в зависимости от степени переработки сырья классифицируют на препараты:

- полученные на основе высушенного измельченного сырья (сборы, брикеты),

- представляющие собой отдельные фракции сырья (растительные масла, соки),

- полученные путем экстракции. В последнем случае сырьевыми источниками могут служить высушенное или свежее растительное сырье, а также культуры тканей растений.

С позиции способа и места приготовления фитопрепараты делятся на препараты:

- предназначенные для приготовления в домашних условиях (сборы, брикеты),

- изготавливаемые ex tempore в аптеке (настои, отвары),

- промышленного производства (галеновые, максимально очищенные, индивидуальных веществ, растительные масла, соки)

**Технология экстракционных препаратов**

Основной технологической стадией получения суммарных (галеновых) препаратов, препаратов максимально очищенных и препаратов индивидуальных соединений является стадия экстракции, в результате которой получают извлечение, содержащее сумму экстрактивных веществ.

Вторым этапом является очистка, в зависимости от методов и степени очистки различают:

- препараты минимальной степени очистки (суммарные или галеновые), они содержат сумму экстрактивных и сопутствующих веществ, освобожденную от балластных веществ,

- максимально очищенные препараты (новогаленовые), содержащие сумму действующих веществ, максимально освобожденную от сопутствующих,

- препараты индивидуальных соединений, содержащие одно или несколько индивидуальных веществ растений.

Для получения извлечения из лекарственного растительного сырья и его очистки используют различные методы, они указаны в таблице 1.1

Таблица 1.1 Методы экстрагирования растительного сырья и способы очистки извлечений при производстве суммарных и высокоочищенных фитопрепаратов.

|  |  |
| --- | --- |
| ***ГАЛЕНОВЫЕ ПРЕПАРАТЫ*** | ***ВЫСОКООЧИЩЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ*** |
| Настойки, экстракты (жидкие, густые, сухие, масляные, стандартизованные), препараты свежего раст. сырья (соки, экстракционные), настои и отвары | Максимально очищенные (новогаленовые), препараты индивидуальных веществ |
| ***Методы экстракции*** |
| Настойки: дробная мацерация, перколяцияЭкстракты спиртовые: перколяция, реперколяция, противоточная экстракцияЭкстракты водные: бисмацерация, противоточная Экстракты масляные: мацерация, противоток, циркуляционная экстракция, сжиженными/сжатыми газамиНастойки гомеопатические матричные: мацерация, перколяция, прессованиеНастои и отвары: настаивание на кипящей водяной бане (15 и 30 мин соответственно), охлаждение (45 и 10 мин соответственно) | Реперколяция, противоточная, циркуляционная экстракция |
| ***Методы******очистки*** |
| Cпиртовые извлечения: отстаивание, фильтрование,Водные извлечения: адсорбция, спиртоочистка, температурная обработкаНастои и отвары: процеживание | фракционное осаждение (смена растворителя, осаждение солями тяжелых металлов, высаливание), адсорбция (физическая-хроматография, химическая – ионный обмен), жидкостная экстракция |

 **Суммарные (галеновые) фиторепараты.**

К экстракционным фитопрепаратам наименьшей степени очистки (галеновым) относятся: настои, отвары, настойки ( в том числе гомеопатические матричные), экстракты, препараты свежего сырья.. Галеновые препараты содержат сумму экстрактивных веществ, в том числе действующие (оказывают лечебное действие) и сопутствующие вещества (близкие к действующим веществам по растворимости и не оказывающие нежелательного действия на организм). Суммарные фитопрепараты в минимальной степени освобождены от балластных веществ (смолы, дубильные и др.), оказывают мягкое действие, обусловленное всем комплексом соединений, входящих в их состав.

**Настойки.**

Настойки – жидкая лекарственная форма, представляющая собой обычно окрашенные спиртовые или водно-спиртовые извлечения, получаемые из лекарственного растительного сырья (высушенного или свежесобранного), а также из сырья животного происхождения без нагревания и удаления экстрагента.

Настойки подразделяют на простые, на основе одного вида лекарственного растительного сырья, и сложные (комплексные) − из смеси нескольких видов лекарственного сырья.

ОСОБЕННОСТИ ТЕХНОЛОГИИ. Настойки получают с применением метода мацерации, перколяции или другого валидированного метода, используя в качестве экстрагента спирт этиловый необходимой концентрации.

Из одной массовой части лекарственного растительного сырья получают 5 объемных частей настойки. Из одной массовой части лекарственного растительного сырья, содержащего алкалоиды и сердечные гликозиды – 10 объемных частей настойки, если нет других указаний в фармакопейной статье.

После завершения процесса экстракции настойки отстаивают при температуре не выше (8-10) °С не менее 2 суток до получения прозрачной жидкости и фильтруют. В процессе хранения ряда настоек, главным образом комплексных, допускается образование незначительного осадка балластных веществ, при условии отсутствия в нем фармакологически активных соединений.

Настойки могут использоваться как лекарственные растительные препараты для внутреннего или наружного применения или входить в состав других комплексных лекарственных препаратов, например, эликсиров, капель для внутреннего применения и др.

# ПОКАЗАТЕЛИ КАЧЕСТВА.

**Описание.**Должны соответствовать по внешнему виду и запаху требованиям фармакопейной статьи.

**Подлинность.**Определяют наличие основных групп биологически активных соединений.

**Плотность.** Определение проводят, если предусмотрено фармакопейной статьей. Испытание проводят в соответствии с ОФС «Плотность». Значение плотности должно соответствовать пределам, указанным в фармакопейной статье.

**Этанол.** Испытание проводят в соответствии с ОФС «Определение спирта этилового в жидких лекарственных препаратах», если не указано иное в фармакопейной статье. Значение содержания этанола должно быть указано в процентах и соответствовать пределам, указанным в фармакопейной статье.

**Метанол и 2-пропанол.**В настойках допускается содержание не более 0,05 % метанола и не более 0,05 % 2-пропанола, если нет других указаний в фармакопейной статье.

**Сухой остаток.** 5 мл настойки помещают в предварительно высушенную при температуре 100-105оС до постоянной массы и точно взвешенную фарфоровую чашку диаметром 5 см и выпаривают на водяной бане досуха, затем сушат в сушильном шкафу в течение 2 часов при температуре (102,5±2,5) оС, охлаждают в эксикаторе (над безводным силикагелем, кальция хлоридом безводным или другим подходящим осушителем) 30 мин и взвешивают. Результат выражают в процентах. Содержание сухого остатка должно соответствовать пределам, указанным в фармакопейной статье.

**Тяжелые металлы.** 10 мл настойки выпаривают досуха на водяной бане, прибавляют 1 мл концентрированной серной кислоты, осторожно сжигают и прокаливают при температуре 600 °С. К полученному остатку прибавляют при нагревании 5 мл насыщенного раствора аммония ацетата, фильтруют через беззольный фильтр, промывают 5 мл воды и доводят фильтрат водой до объема 100 мл; 10 мл полученного раствора должны выдерживать испытания на тяжелые металлы (ОФС «Тяжелые металлы», метод 1). Допустимое содержание тяжелых металлов не должно превышать 0,001 %.

**Объем содержимого упаковки.** Испытания проводят в соответствии с ОФС «Масса (объем) содержимого упаковки».

**Микробиологическая чистота.**Настойки должны выдерживать испытание на микробиологическую чистоту в соответствии с требованиями ОФС «Микробиологическая чистота».

**Количественное определение.** Содержание действующих веществ или биологическую активность определяют с использованием валидированных методик, и выражают в процентах или ЕД/мл.

# ХРАНЕНИЕ. В соответствии с требованиями ОФС «Лекарственные формы». Как правило, хранят в защищенном от света месте, при температуре от 15оС до 25 оС, если нет других указаний в фармакопейной статье.

**Экстракты**

Экстракты представляют собой концентрированные извлечения из лекарственного растительного сырья, реже из сырья животного происхождения.

По консистенции различают:

− экстракты сухие (Extracta sicca);

− экстракты густые (Extracta spissa);

− экстракты жидкие (Extracta fluida).

Экстракты сухие − порошкообразные массы, обладающие свойством сыпучести, с содержанием влаги не более 5 %.

Экстракты густые − массы мазеобразной консистенции с содержанием влаги не более 25 %.

Экстракты жидкие – вязкие, подвижные, иногда маслянистые жидкости.

Экстракты-концентраты − экстракты различной консистенции, стандартизованные по отношению к лекарственному растительному сырью в определенных соотношениях, например 1:1 или 1:2. Эти экстракты используются преимущественно для получения настоев и отваров, заменяя в указанных соотношениях лекарственное растительное сырье.

Для удобства применения разрешено получение растворов густых экстрактов в соотношении 1:2 к исходному экстракту. В качестве растворителя используют смесь, состоящую из 6 частей воды очищенной,
3 частей глицерина и 1 части спирта этилового. Срок хранения такого раствора не должен превышать 15 суток.

По используемому экстрагенту различают:

− экстракты водные, полученные с использованием в качестве экстрагента воды очищенной;

− экстракты спиртовые, полученные с использованием в качестве экстрагента спирта этилового различных концентраций;

− экстракты масляные, полученные с использованием в качестве экстрагента растительных масел;

− экстракты, полученные с использованием различных органических растворителей (четыреххлористого углерода, дихлорэтана и др.);

− экстракты, полученные путем последовательного экстрагирования лекарственного растительного сырья экстрагентами, в том числе различной полярности.

По способу применения различают экстракты:

− для внутреннего применения;

− для наружного применения.

Экстракты могут использоваться в качестве субстанции для получения различных лекарственных препаратов, или применяться непосредственно в качестве лекарственного препарата.

ОСОБЕННОСТИ ТЕХНОЛОГИИ. Для получения экстрактов используют лекарственное растительное сырье и соответствующие экстрагенты, качество которых удовлетворяет требованиям фармакопейных статей.

В качестве одного из критериев оценки эффективности процесса экстракции может быть использован такой показатель, как «Экстрактивные вещества», определение которого в лекарственном растительном сырье осуществляется в соответствии с требованиями ОФС «Определение экстрактивных веществ в лекарственном растительном сырье».

Экстракты могут быть получены методами перколяции, реперколяции, мацерации, циркуляционной экстракции и другими подходящими валидированными методами.

Жидкие экстракты после завершения процесса экстрагирования следует обязательно выдерживать в течение не менее 2 суток при температуре (8-10) °С для осаждения балластных веществ, которые отделяют фильтрованием и получения прозрачной жидкости.

При получении сухих и густых экстрактов их освобождают от балластных веществ добавлением к полученной вытяжке спирта этилового, адсорбентов, кипячением вытяжки и другими общепринятыми способами с последующим фильтрованием.

Очищенные извлечения сгущают выпариванием под вакуумом до требуемой консистенции (густые экстракты).

Сухие экстракты получают высушиванием густых экстрактов или непосредственно из очищенной вытяжки с использованием методов, обеспечивающих максимальное сохранение действующих веществ: распыление, лиофилизация, сублимация и др.

При получении экстрактов-концентратов их разбавляют до требуемого содержания действующих веществ, используя декстрин и другие вспомогательные вещества.

Гигроскопичность сухих экстрактов уменьшают путем добавления к ним лактозы, аэросила и других индифферентных вспомогательных веществ.

# ПОКАЗАТЕЛИ КАЧЕСТВА

**Описание.** В разделе указывают цвет и запах экстракта, при его наличии. При необходимости для жидких экстрактов отмечают возможность образования осадка при хранении, наличие опалесценции и др.

**Подлинность.**Определяют наличие основных групп биологически активных соединений.

**Потеря в массе при высушивании.** Для экстрактов сухих и густых определяют потерю в массе при высушивании в соответствии с требованиями ОФС «Потеря в массе при высушивании».

**Спирт этиловый.** Для спиртсодержащих экстрактов проводят определение спирта этилового в соответствии с требованиями ОФС «Определение спирта этилового в жидких фармацевтических препаратах».

**Насыпной объем и гранулометрический состав.** Сухие экстракты контролируются по показателям «Насыпной объем» в соответствии с требованиями ОФС «Степень сыпучести порошков» и «Гранулометрический состав» в соответствии с требованиями ОФС «Оптическая микроскопия». Нормы приводят в соответствующих фармакопейных статьях.

**Тяжелые металлы.** Все экстракты должны выдерживать требования по содержанию тяжелых металлов – не более 0,01 %, если иное не предусмотрено фармакопейной статьей. Определение проводят в соответствии с требованиями ОФС «Тяжелые металлы».

**Сухой остаток.** Для жидких экстрактов проводят определение сухого остатка по следующей методике: 5 мл жидкого экстракта помещают во взвешенный бюкс, выпаривают на водяной бане и сушат 3 ч при
(102,5±2,5) °С, затем охлаждают в эксикаторе 30 мин и взвешивают. Содержание сухого остатка должно соответствовать требованиям, приведенным в фармакопейной статье.

**Кислотное число, перекисное число, йодное число, число омыления.** Для масляных экстрактов контролируют кислотное число, перекисное число, йодное число, число омыления в соответствии с требованиями соответствующих ОФС.

**Плотность.** Для масляных экстрактов контролируют плотность в соответствии с требованиями ОФС «Плотность».

**Растворимость.** Если предусмотрено фармакопейной статьей, для масляных экстрактов определяют растворимость в соответствии с требованиями ОФС «Растворимость».

**Показатель преломления.**Если предусмотрено фармакопейной статьей, для масляных экстрактов определяют показатель преломления в соответствии с требованиями ОФС «Рефрактометрия».

**Остаточные органические растворители.** В случае использования при производстве экстрактов органических растворителей контролируют их остаточное содержание в соответствии с требованиями ОФС «Остаточные органические растворители».

**Масса (объем) содержимого упаковки.** По массе (объему) содержимого упаковки экстракты должны соответствовать требованиям ОФС «Масса (объем) содержимого упаковки».

**Микробиологическая чистота.** Все экстракты должны выдерживать требования по микробиологической чистоте в соответствии с требованиями ОФС «Микробиологическая чистота».

**Количественное определение.**Определяют содержание основной(ных) групп действующих веществ фармакопейными методами.

# ХРАНЕНИЕ. В защищенном от света месте при температуре от 15оС до 25 оС, если нет других указаний в фармакопейной статье.

**Соки**

Из свежего растительного сырья получают не только экстракционные препараты (настойки), но и соки, которые имеют преимущество по спектру и содержанию биологически активных веществ. В зависимости от содержания влаги в сырье, препараты, называемые соками, получают либо прессованием (из сырья с большим содержанием влаги, например, трава подорожника большого), либо экстракцией методом мацерации (из сырья с малым содержанием влаги, например, трава подорожника блошного). После получения сока его консервируют этанолом (до содержания 20% в готовом продукте), проводят очистку (термообработкой, отстаиванием, фильтрованием) и стабилизируют добавлением консервантов.

**Максимально очищенные (новогаленовые) фитопрепараты**

Максимально очищенные экстракционные (новогаленовые) препараты — это группа фитопрепаратов, содержащих комплекс нативных действующих веществ, максимально освобожденный от балластных и сопутствующих веществ. Эти препараты выпускают в различных лекарственных формах, которые стандартизуют по действующим веществам.

Технология новогаленовых препаратов индивидуальна и обосновывается структурой исходного лекарственного растительного сырья, физико-химическими свойствами действующих и сопутствующих им веществ и требованиями (например, по составу) получаемого препарата. При выборе экстрагента особое внимание обращают на его селективность. Экстрагенты. При получении новогаленовых препаратов используют широкий ассортимент экстрагентов: воду, водные растворы кислот, щелочей, солей, этанол различной концентрации, смеси растворителей (например, смесь хлороформа или метилена хлорида с этанолом 95:5). Экстрагент подбирают с таким учетом, чтобы он максимально растворял действующие и минимально — балластные вещества, а также был хорошим десорбентом.

Экстрагирование проводят наиболее интенсивными методами, которые позволяют с наименьшей затратой времени и растворителей получить достаточно концентрированные вытяжки без использования дополнительных технологических стадий (упаривания). Например, при получении адонизида используют исчерпывающую циркуляционную экстракцию в аппарате Сокслета, при получении лантозида – дробную мацерацию по принципу противотока.



Рис. Методы экстракции растительного сырья и очистки извлечений, используемые в технологии максимально очищенных фитопрепаратов.

Очистка извлечений при получении максимально очищенных препаратов. Для бережной очистки суммы нативных действующих веществ, присутствующих в извлечении совместно с большим количеством разнообразных по структуре и свойствам сопутствующих и балластных веществ используют инструментальные методы, отраженные на рис. Как правило, способы и условия очистки первичных извлечений весьма разнообразны и индивидуальны для каждого препарата.

Выпускают новогаленовые препараты в различных лекарственных формах: для перорального применения (капли, таблетки, гранулы), а также ректального (суппозитории) и парентерального (растворы для инъекций в ампулах). Стандартизуют - по действующим веществам (биологическим или химическим методами) и по показателям, предъявляемым нормирующей документацией к конкретной лекарственной форме.

**Препараты индивидуальных веществ**

Препараты индивидуальных веществ, выделенных из растений отличаются тем, содержат одно или несколько индивидуальных веществ растения, действие их проявляется более направленно (по сравнению с суммарными), они стандартизуются по действующему веществу, выпускаются в любых лекарственных формах (в том числе парентеральных). Основным отличием является глубокая и многократная очистка извлечения с целью выделения одного/нескольких индивидуальных веществ. Для этого используют такие методы, как: жидкостная экстракция, адсорбция, ионный обмен, перекристаллизация, электродиализ, вакуумная разгонка и др.

**Задание**

***Опишите препарат из индивидуального задания по следующей схеме:***

1. Название

|  |  |
| --- | --- |
| 2. Определение лекарственной формы |  |
| 3. Характеристика лекарственной формы |  |

4. Современные вспомогательные вещества данной группы препаратов

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Группы по назначению | Химическое название | Физико-химические свойства | Примеры (торговые наименования, производитель) |
|  |  |  |  |

5. Состав

6. Технологическая схема (выполняется по форме ОСТ 64-02-003-2002)

7. Аппаратурная схема

8. Схемы и описание принципа работы основного оборудования в соответствии с аппаратурной схемой

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Название аппарата/назначение | схема | Принцип работы |
|  |  |  |

9. Показатели качества, методики, нормы по ГФ ХIII

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| ПОКАЗАТЕЛИ | МЕТОДЫ | НОРМЫ |
|  |  |  |

10. Номенклатурные списки данной группы прпаратов

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Название препарата | Производитель | Действующее вещество | применение |
|  |  |  |  |

***Индивидуальное задание:***

1. настойка боярышника

2. жидкий экстракт крушины

3. сухой экстракт пустырника

4. раунатин

5. настойка зверобоя

6. глицерам

7. жидкий экстракт родиолы

8. лантозид

9. настойка мяты

10. сок подорожника

11. сухой экстракт сенны

12. жидкий экстракт элеутерококка

13. сок алоэ

14. настойка календулы

15. сухой экстракт зверобоя

16. адонизид

17. плантагоглюцид

18. настойка перца стручкового

19. сок каланхоэ

20. сухой экстракт термопсиса

21. жидкий экстракт крапивы

22. настойка эвкалипта

23. масло облепихи

24. стофантин -К

25. сухой экстракт солодки

26. настойка пиона

27. настойка валерианы

28. густой эктракт красавки

29. рутин

30. настойка полыни

31. тинин

32. сухой экстракт валерианы

33.сапарал

34. настойка красавки

**Литература**

1. ГФ ХIII
2. Минина С.А. , Каухова И.Е., Химия и технология фитопрепаратов - М.: ГЕОТАР-Мелиа, 2009. – 560 с.
3. Быков В.А., Демина Н.Б., Скатков С.А., Анурова М.Н. Фармацевтическая технология: руководство к лабораторным занятиям. М. «Геотар-Медиа». 2010, 304с.
4. Фармацевтическая разработка: концепция и практические рекомендации. Под. Ред. Быковского С.Н. и др.М. Изд-во Перо, 2015. – 472 с.
5. Технология лекарственных форм. Под ред. Ивановой Л.А., М.: Медицина – 1991, 544 с.