



В.С. Чучалин, Н.В. Келус, В.В. Шейкин

ТЕХНОЛОГИЯ ПОЛУЧЕНИЯ МАКСИМАЛЬНО ОЧИЩЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

УЧЕБНОЕ ПОСОБИЕ

Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования
«Сибирский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

В.С. Чучалин, Н.В. Келус, В.В. Шейкин

Технология получения максимально очищенных препаратов

Учебное пособие

Томск
Издательство СибГМУ
2019

УДК 615.012(075.8)
ББК 35.66я73
Ч 965

Ч 965 Чучалин, В.С. Технология получения максимально очищенных препаратов: учебное пособие / В.С. Чучалин, Н.В. Келус, В.В. Шейкин – Томск: Изд-во СибГМУ, 2019. – 87 с.

Учебное пособие составлено в соответствии с рабочей программой по дисциплине «Фармацевтическая технология» и требованиями образовательной программы высшего образования по специальности 33.05.01 – Фармация (квалификация – специалист).

В пособии приведены методы экстрагирования биологически активных веществ из лекарственного из природного (растительного и животного) сырья и технология максимально очищенных экстракционных препаратов и препаратов индивидуальных веществ. Охарактеризованы способы выделения и очистки веществ, технологическая схема и оборудование, используемые при производстве этой группы препаратов.

Пособие предназначено для самостоятельной работы студентов, подготовки к практическим занятиям и выполнения лабораторных работ. Учебное пособие содержит теоретический материал, учебные и контрольные вопросы к практическим и итоговому занятиям, тестовые задания для оценки уровня освоения программы. По каждой теме сформулированы цели обучения, предложены вопросы для самоподготовки, а также задания для работы в лаборатории. Пособие направлено на формирование профессиональных компетенций.

**УДК 615.012(075.8)
ББК 35.66я73**

Рецензент:

Т.А. Замощина – доктор биологических наук, профессор базовой кафедры фармацевтической технологии и биотехнологии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Утверждено и рекомендовано к печати Учебно-методической комиссией фармацевтического факультета ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России (протокол № 5 от 19.06.2018).

© Издательство СибГМУ, 2019
© Чучалин В.С., Келус Н.В., Шейкин В.В., 2019

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ТЕМА 1. МАКСИМАЛЬНО ОЧИЩЕННЫЕ ФИТОПРЕПАРАТЫ. МЕТОДЫ ВЫДЕЛЕНИЯ И ОЧИСТКИ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ ИЗ РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ	5
ПРАКТИЧЕСКОЕ ЗАНЯТИЕ 1. Технология препаратов, содержащих флавоновые гликозиды	45
ПРАКТИЧЕСКОЕ ЗАНЯТИЕ 2. Технология препаратов, содержащих полисахариды	51
ПРАКТИЧЕСКОЕ ЗАНЯТИЕ 3. Технология препаратов индивидуальных веществ	53
ТЕМА 2. ПРЕПАРАТЫ ИЗ СВЕЖЕГО СЫРЬЯ. ТЕХНОЛОГИЯ ПРЕПАРАТОВ БИОГЕННЫХ СТИМУЛЯТОРОВ	55
ПРАКТИЧЕСКОЕ ЗАНЯТИЕ 4. Технология биогенных стимуляторов	68
ИТОГОВОЕ ЗАНЯТИЕ	71
ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ	73
ЭТАЛОНЫ ОТВЕТОВ НА ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ	83
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	84
РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА	85

ВВЕДЕНИЕ

Появление максимально очищенных препаратов связано с открытиями в химии и фармакологии, которые позволили идентифицировать структуру биологически активных веществ растений и обосновать их действие. Наряду с этим практика использования традиционных галеновых форм выявила их серьёзные недостатки, обусловленные наличием в их составе сопутствующих (балластных) веществ. Это ограничивало возможности их применения, обуславливало нежелательные эффекты и снижало стабильность лекарственных препаратов.

Новые фитопрепараты, называемые новогаленовыми, появились в конце XIX века. Они представляли собой извлечения из лекарственных растений, полностью или частично освобожденные от сопутствующих веществ и получившие еще название максимально очищенных препаратов. Первым препаратом этой группы был произведенный в Германии дигипурат, содержащий смесь сердечных гликозидов из листьев наперстянки пурпуровой. Широкое распространение получили препараты индивидуальных алкалоидов.

Глубокая очистка извлечений из растений повышает стабильность получаемых препаратов, устраняет побочное действие ряда сопутствующих веществ (смолы, танины и др.), позволяет использовать для инъекций. Выделенные очищенные комплексы и отдельные биологически активные вещества растений обладают более выраженным дозозависимым эффектом и могут выпускаться в самых разнообразных лекарственных формах.

Таким образом, развитие этого направления легло в основу формирования новой группы препаратов и целой индустрии их производства, включающей новые технологические подходы и приёмы. Это направление позволяет более полно эффективно использовать потенциал биологически активных веществ природного происхождения и открывает новые возможности по получению новых препаратов из доступного сырья.

ТЕМА 1

МАКСИМАЛЬНО ОЧИЩЕННЫЕ ФИТОПРЕПАРАТЫ. МЕТОДЫ ВЫДЕЛЕНИЯ И ОЧИСТКИ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ ИЗ РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ

Цель: Сформировать системные знания и умения по получению и контролю качества максимально очищенных препаратов и препаратов из животного сырья в условиях фармацевтических предприятий.

Вопросы для самоподготовки к занятию

1. Максимально очищенные препараты. Общая характеристика и предпосылки их появления.
2. Технологическая схема производства максимально очищенных препаратов
3. Экстрагенты и способы экстрагирования при получении максимально очищенных препаратов.
4. Очистка первичных извлечений: фракционное осаждение, высаливание, смена растворителей, жидкостная экстракция, сорбция, кристаллизация и др.
5. Технология максимально очищенных фитопрепаратов, содержащих сердечные гликозиды, алкалоиды, флавоноиды.
6. Производство фитопрепаратов индивидуальных веществ. Способы очистки и разделения.
7. Особенности технологии препаратов гликозидов, алкалоидов, флавоноидов. Форма выпуска, стандартизация.
8. Лекарственные препараты из сырья животного происхождения. Классификация.
9. Подготовка сырья из сырья животного происхождения. Технология органо-препаратов высушенных желез и тканей.
10. Особенности технологии органо-препаратов для внутреннего применения. Очищенные экстракты для инъекций.
11. Препараты индивидуальных гормонов. Особенности получения, очистки и стандартизации на примере инсулина.

Общая характеристика максимально очищенных фитопрепаратов

Новогаленовые или максимально очищенные препараты (МОП) – это группа фитопрепаратов, содержащих в своем составе комплекс действующих веществ в их нативном (природном) состоянии, максимально освобожденных от сопутствующих веществ.

Новогаленовые препараты существенно отличаются от галеновых препаратов практически полным отсутствием балластных и сопутствующих веществ, поэтому по своему фармакологическому действию они приближаются к химически чистым веществам.

Глубокая очистка извлечений и выделение индивидуальных биологически активных веществ (БАВ) позволяет повысить их стабильность, значительно уменьшить побочные эффекты и применять для инъекционного введения. Кроме того, в отличие от галеновых препаратов, которые часто стандартизуют по экстрактивным веществам, новогаленовые препараты выпускают стандартизованными биологическими или химическими методами по действующим веществам. С галеновыми препаратами их роднит сложность комплекса действующих веществ.

Особенности производства максимально очищенных препаратов

Все новогаленовые препараты можно разделить на 2 группы: суммарные препараты и препараты индивидуальных веществ. Технология их получения характеризуется выраженным индивидуальным подходом, обусловленным характером исходного лекарственного растительного сырья, свойствами действующих и сопутствующих им веществ, а также видом получаемого препарата. Получение индивидуальных веществ представляет собой многоступенчатый процесс, наиболее сложными и трудоемкими стадиями которого являются выделение и очистка целевого продукта.

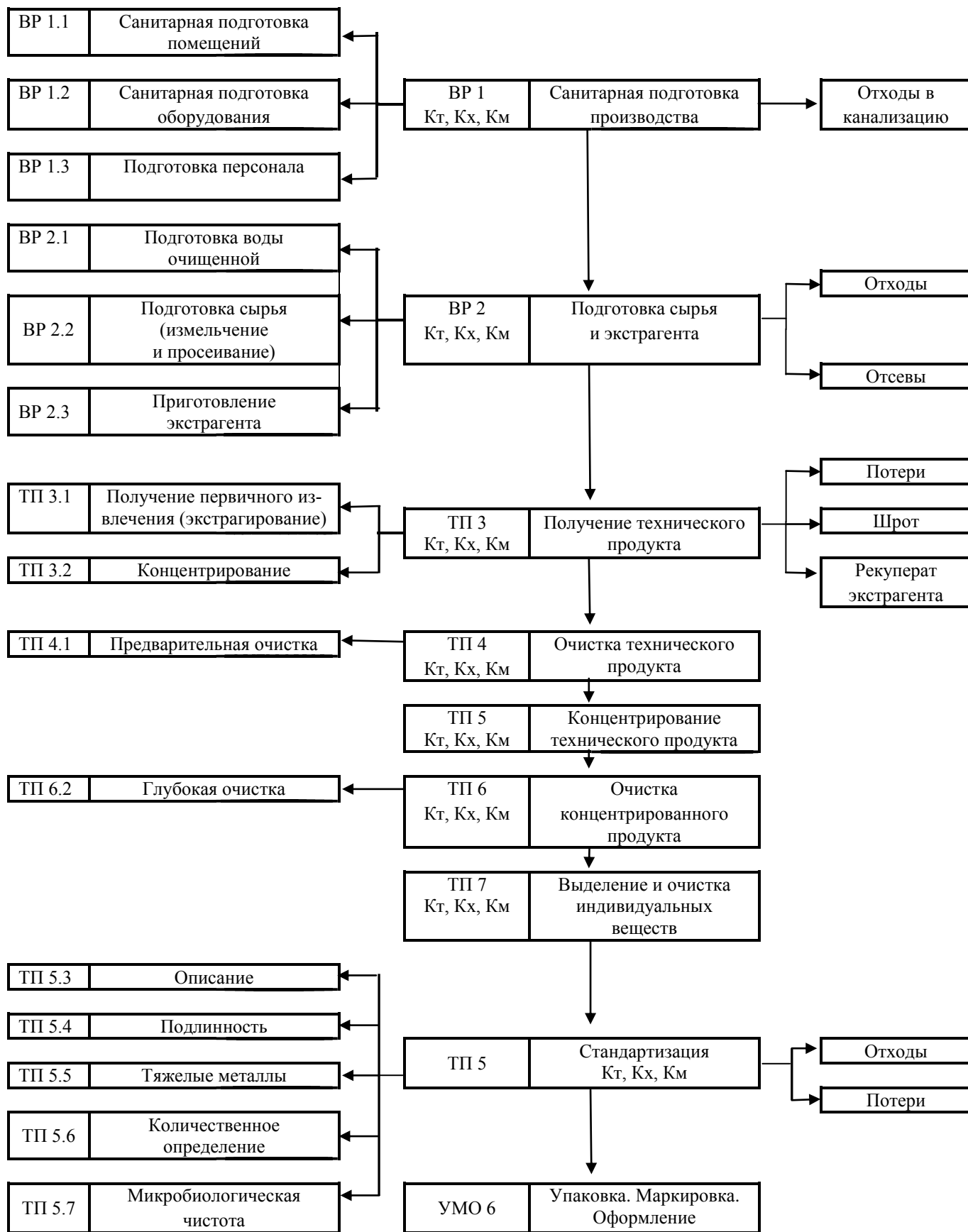
На стадии экстрагирования растительного сырья особое внимание обращают на выбор экстрагента и метод экстрагирования. Экстрагент подбирают экспериментально с учетом его избирательности (селективности), необходимо, чтобы он максимально извлекал комплекс действующих веществ и минимально – балластные вещества. Экстрагент также должен быть хорошим десорбентом. Именно поэтому при получении новогаленовых препаратов наряду с широко применяемыми экстрагентами (этанол, вода) используют самые разнообразные агенты: водные растворы кислот, солей, смеси этанола с хлороформом или метиленхлоридом и другие.

При выборе метода экстракции стремятся с наименьшими затратами времени и экстрагента получить концентрированные, то есть обогащенные действующими веществами, и достаточно чистые (свободные от балластных веществ) извлечения.

Наиболее широко в производстве МОП применяют противоточную экстракцию, мацерацию с циркуляцией экстрагента или механическим перемешиванием, циркуляционное экстрагирование (если используют легколетучие экстрагенты). При получении первичного извлечения стараются избегать приёмов и методов, снижающих селективность экстракции.

Общая технологическая схема производства максимально очищенных препаратов представлена на рисунке 1.

Технологическая схема производства максимально очищенных препаратов



Наиболее специфической стадией технологического процесса получения МОП является очистка суммарного экстракта (технического продукта), а для фитопрепаратов индивидуальных веществ – выделение и очистка индивидуальных веществ. Набор приемов, средств и реагентов, используемых на этом этапе, подбирается с учетом вида сырья, его состава и степени чистоты получаемого продукта.

Выделение и способы очистки действующих веществ

На стадии очистки извлечения подвергают последовательной обработке, целью которой является выделение комплекса действующих веществ в нативном состоянии и освобождение их от сопутствующих (балластных) веществ. При получении препаратов индивидуальных веществ добиваются выделения и требуемой чистоты конкретных действующих веществ.

Приемы и способы очистки БАВ весьма разнообразны и индивидуальны. Необходимость применения конкретного метода зависит от начальных свойств извлечения (вязкости, концентрации продукта, наличия примесей и нежелательных нерастворимых веществ), а также от требуемой степени чистоты и конечной формы продукта (кристаллическое вещество, его концентрированный раствор, высушенный порошок и т. д.).

Последовательность стадий очистки и выделения при получении высокоочищенных БАВ выглядит обычно следующим образом:

1. Отделение нерастворимых веществ.
2. Отделение основной массы балластных высокомолекулярных веществ.
3. Максимальная очистка биологически активных веществ.
4. Окончательная очистка и выделение индивидуальных биологически активных веществ.

Для отделения нерастворимых веществ обычно используют фильтрование, центрифугирование, седиментацию, декантацию.

Седиментация – оседание частиц дисперсной фазы в жидкости или газе под действием силы тяжести или центробежных сил.

Фильтрование – процесс разделения неоднородных систем с использованием пористых перегородок, которые задерживают твердую фазу и пропускают дисперсионную среду.

Центрифугирование – это разделение жидких неоднородных систем на составные части действием центробежной силы.

В фармацевтическом производстве применяются центрифуги разнообразных конструкций и различного технологического назначения. По расположению оси вращения центрифуги бывают вертикальные, горизонтальные, наклонные. По режиму работы – непрерывного и периодического действия. По технологическому назначению – фильтрующие и отстойные.

Декантация – механическое отделение твёрдой фазы дисперсной системы (суспензии) от жидкой путём их разделения (сливания раствора с осадка).

Для перевода высокомолекулярных соединений в нерастворимое состояние и последующего отделения используют денатурацию (коагуляцию) веществ, которую проводят посредством температурного воздействия, УФ-облучения, озвучивания ультразвуком и другими методами.

Денатурация (лат. *denaturatus*; от лат. *de-* отделение, удаление + лат. *nature* – природа, естество) – лишение естественных свойств, для белков – изменение нативной конформации белковой молекулы. Изменение конформации ведет к потере растворимости белков и выпадению их в осадок. Процесс денатурации необратим и это следует учитывать при получении белковых препаратов. Белки присутствуют в любой растительной вытяжке и наиболее просто можно освободиться от них кипячением.

Коагуляция (от лат. *coagulation* – свертывание, сгущение), также флокуляция (от лат. *flocculi* – клочья, хлопья) – физико-химический процесс слипания мелких частиц дисперсных систем под влиянием сил сцепления с образованием коагуляционных структур, характерен для веществ коллоидной природы.

Осаждением называют процесс, в котором добавление определенных реагентов или изменение физико-химических условий вызывает выпадение растворенного вещества в осадок (чаще всего белка и других высокомолекулярных соединений). Наиболее часто для процесса осаждения используют соли (в этом случае процесс называют высаливанием) либо органические растворители, а также методы, основанные на изменении температуры или pH раствора. Для формирования осаждаемых комплексов также добавляют высокомолекулярные полимеры и другие комплексообразователи (танино-белковые, танино-алкалоидные комплексы).

Высаливание заключается в том, что под действием насыщенного раствора сильного электролита высокомолекулярные природные соединения (белки, камеди, слизи, пектины) теряют свойства растворимости. Это происходит потому, что при добавлении в вытяжку раствора соли ионы электролита гидратируются, отнимая воду у молекул биополимера. Исчезает защитный гидратный слой молекул биополимера, обуславливающий поверхностный заряд молекул и препятствующий их агрегации. Наблюдаются слипание частиц и осаждение биополимера. Высаливание широко применяется для очистки белковых лекарственных препаратов.

Различные соли обладают разными высаливающими свойствами. Ряды ионов Гофмейстера (или лиотропные ряды), в которых ионы расположены примерно в порядке уменьшения высаливающей способности, выглядят следующим образом:

Анионы: цитрат, тартрат, F^- , $H_2PO_4^-$, CH_3COO^- , BrO_3^- , Cl^- , ClO_3^- , Br^- , NO_3^- , ClO_4^- , CNS^- ;

Катионы: Th^{4+} , Al^{3+} , H^+ , Ba^{2+} , Sr^{2+} , Ca^{2+} , Mg^{2+} , Pb^{2+} , NH_4^+ , K^+ , Na^+ , Li^+ .

На величину высаливания также влияют концентрация соли, pH и температура среды, а также валентность ионов, ионная сила.

Термин «высаливание» получил название от наиболее часто используемого осаждения белков при добавлении к их растворам хлорида натрия (поваренной со-

ли) – не самого сильного, но наиболее доступного, безопасного и достаточно эффективного высаливающего агента.

Спиртоочистка. Механизм спиртоочистки аналогичен механизму высаливания. Спирт является дегидратирующим агентом: при добавлении к водному раствору биополимеров он отнимает у их молекул защитную гидратную оболочку и при этом сам гидратируется. Спиртоочистка проводится как отдельная стадия, заключающаяся в добавлении к вытяжке концентрированного этанола, так и во время получения первичной вытяжки, если она идет с использованием водно-спиртовых растворов с концентрацией этанола не ниже 70%.

Фракционное осаждение может быть достигнуто и другими реагентами. При очистке спиртовых вытяжек, содержащих сердечные гликозиды, от сапонинов применяют эфир, в присутствии которого сапонины выпадают в осадок. Этанольные извлечения сердечных гликозидов освобождают от красящих, дубильных, белковых и других загрязнений добавлением водного раствора основного или среднего ацетата свинца. При выборе конкретного метода осаждения необходимо учитывать не только степень обогащения вытяжки балластными веществами и затраты на осаждение, но и требуемую степень чистоты извлечения. После осаждения биологически активных или балластных веществ их разделяют путем отстаивания (центрифугирования) с последующей декантацией или фильтрованием.

Перечисленные методы используются очень широко и, как правило, для получения суммарных комплексов биологически активных веществ. Для максимальной очистки БАВ и выделения индивидуальных веществ применяют жидкостную экстракцию (экстракцию в системах жидкость-жидкость), разделение с помощью мембран, различные сорбционно-хроматографические методы и кристаллизацию.

Жидкостная экстракция – это перевод одного или нескольких компонентов раствора из одной жидкой фазы в контактирующую и не смешивающуюся с ней другую жидкую фазу, содержащую избирательный растворитель (экстрагент).

Принцип экстракции в системе жидкость – жидкость основан на различной растворимости распределяемого компонента в распределяющих веществах. Условиями для проведения жидкостной экстракции являются:

- несмешиваемость жидкостей,
- разная плотность жидкостей (для возможности их последующего разделения),
- различный коэффициент распределения веществ в используемых жидкостях (чем он выше, тем эффективнее и полнее идет разделение).

Коэффициент распределения вещества, температура, вязкость и поверхность контакта фаз выступают в качестве основных движущих сил, используемых для управления процессом экстракции.

Основные стадии жидкостной экстракции:

1. Контакт и диспергирование фаз.
2. Разделение или расслаивание фаз на экстракт (извлекающая фаза) и рафинат (исчерпываемая фаза).

3. Выделение целевых компонентов из экстракта и регенерация экстрагента путем дистилляции или реэкстракции (процесс, обратный жидкостной экстракции).
4. Промывка экстракта для уменьшения содержания и удаления механически захваченного исходного раствора.

На первой стадии обеспечивают максимально большую поверхность соприкосновения фаз и их взаимодействие. Для этого применяют приемы диспергирования одной фазы в другой и различные конструктивные элементы экстракционных аппаратов (насадки, ситчатые тарелки, перегородки, мешалки и т. п.).

На рисунке 1 представлены схемы основных типов экстракционных колонн.

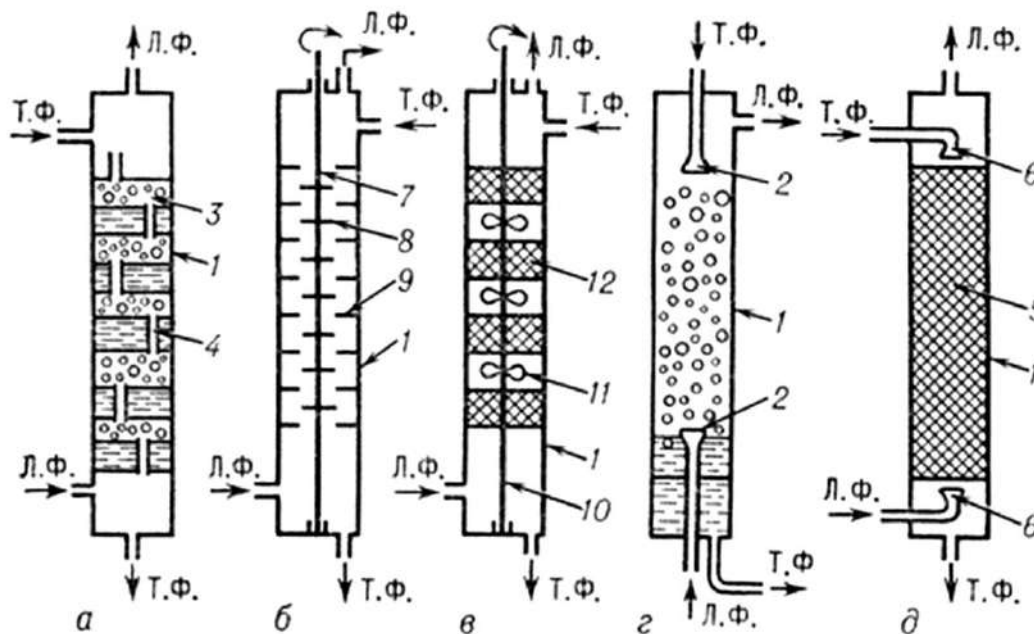


Рис. 1. Схемы экстракционных колонн:

- а – колонна с ситчатыми тарелками; б – роторно-дисковый экстрактор;
 в – колонна с чередующимися смесительными и отстойными насадочными секциями; г –
 распылительная колонна; д – насадочная колонна;
 1 – колонна; 2, 6 – распылители; 3 – ситчатая тарелка; 4 – переливные трубки;
 5, 12 – насадки; 7, 10 – валы; 8 – плоский ротор; 9 – кольцевые перегородки;
 11 – мешалки

(источник: <http://pusk.by>)

Жидкостную экстракцию осуществляют в экстракторах с однократным и многократным контактом фаз. При многоступенчатой экстракции ступенями разделения служат отдельные экстракторы или их секции. Наиболее распространенная в промышленности многократная экстракция проводится непрерывно и по способу движения фаз подразделяется на противоточную, полупротивоточную и перекрестноточную. Чаще всего применяют наиболее эффективную противоточную экстракцию, когда экстрагентом многократно (обычно до 10 раз, а для трудноразделяемых компонентов до 70–100 раз) обрабатывается одно извлечение.

В целях интенсификации и взаимодействия фаз и ускорения массообменных процессов используют **центробежные экстракторы**. Типичным примером центробежных экстракторов дифференциально-контактного типа является экстрактор Подбильняка (рис. 2). Экстрактор имеет цилиндрический ротор (2), жестко закрепленный на полом валу (10). Ротор заключен в кожух (4) со съемной крышкой (9) и вращается совместно с валом в двух опорах станины (3). На концах полого вала имеются каналы, через которые легкая и тяжелая фазы отдельно подаются в ротор и отводятся из него. Полый вал отделен от неподвижных коллекторов специальными торцовыми уплотнениями (1). Вал вращается с помощью электродвигателя через клиноременную передачу (5). Корпус ротора состоит из внутренней (6) и наружной (7) концентрических обечайек, закрытых с торцов боковыми стенками. Внутри ротора находится пакет перфорированных концентрических цилиндров (8), от формы перфораций которых существенно зависит эффективность массообмена.

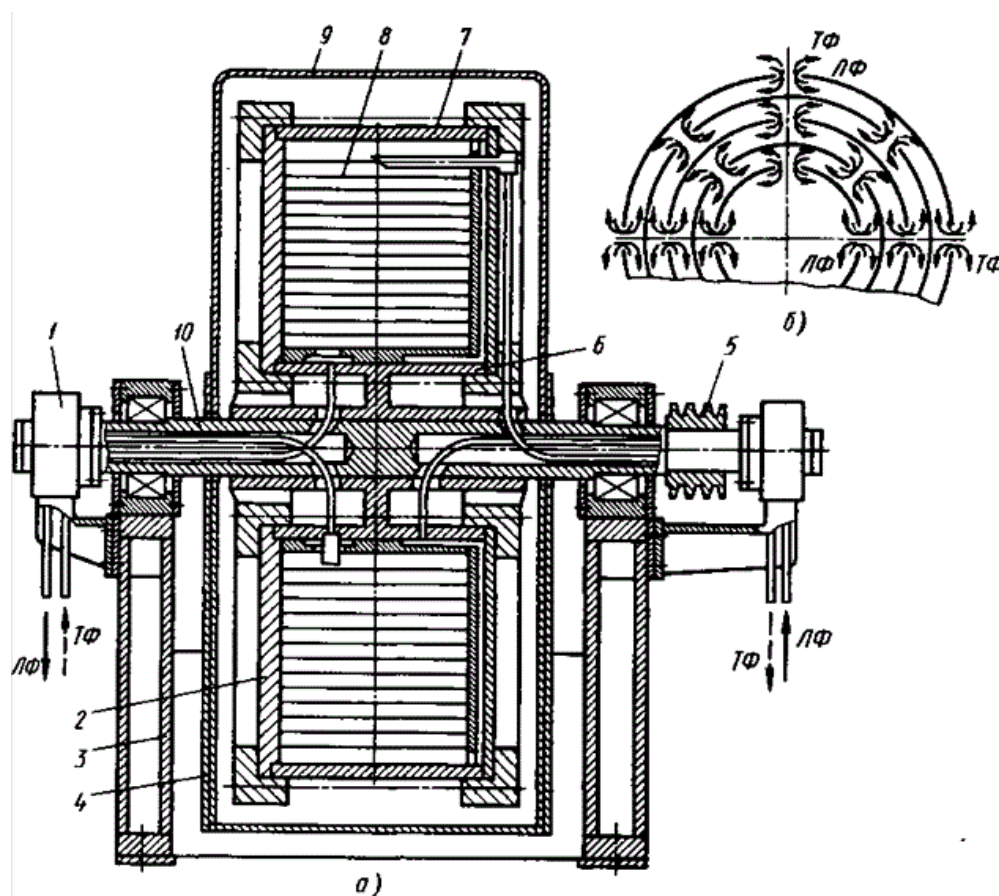


Рис. 2. Схема жидкостного экстрактора Подбильняка
(источник: <http://chem21.info>)

Жидкости подаются в аппарат под избыточным давлением, причем тяжелая фаза поступает в ротор через сопла у его внутренней обечайки (6), а легкая – через сопла у наружной обечайки (7). Через контактные элементы (перфорированные

цилиндры) жидкости (б) движутся противотоком, многократно смешиваясь и разделяясь в каналах между цилиндрами. Проконтактировавшие фазы удаляются через каналы в полом валу (10).

Разделение биологически активных веществ с помощью мембран

Среди жидкофазных мембранных процессов различают диализ, электродиализ, микрофильтрацию, ультрафильтрацию, обратный осмос. Различают мембранные фильтры с возможностью выделения частиц: 10–0,2 мкм – при микрофильтрации; 0,02–0,001 мкм – при ультрафильтрации; до 0,0001 мкм – при гиперфильтрации (обратный осмос).

Диализ и электродиализ. Диализ – процесс очистки растворов высокомолекулярных веществ от растворенных в них низкомолекулярных веществ с помощью полупроницаемой мембраны.

Метод основан на неспособности молекул биополимеров, имеющих большие размеры, проходить через полупроницаемые мембраны, в то время как вещества с меньшими размерами молекул проходят через них довольно свободно. Для диализа используют пленки желатина, целлофана, коллодия, нитроцеллюлозы, пергамента, армированного целлофана и других материалов. Процесс протекает медленно, но ускоряется при повышении температуры, увеличении площади диализа и приложения постоянного электрического тока (электродиализ).

Микрофильтрация – процесс, близкий к обычной фильтрации. Микрофильтрация через пористые мембраны с диаметром пор от 0,1 до 10 мкм применяется для отделения мелких частиц твердой фазы, в том числе некоторых микроорганизмов. Благодаря большому числу пор на единице поверхности мембраны (объем пор достигает 70–80% общего объема мембраны) процесс микрофильтрации протекает с достаточно высокой скоростью. Процесс микрофильтрации обычно ведут при разности давлений 0,1–0,2 МПа.

Ультрафильтрация – процесс разделения высокомолекулярных и низкомолекулярных соединений на селективных мембранах, способных пропускать низкомолекулярные соединения под действием давления 0,3–1 МПа. Этот процесс позволяет концентрировать растворы высокомолекулярных соединений с одновременной очисткой их от низкомолекулярных примесей путем пропускания извлечения через мембрану с порами размером от 0,01 до 0,1 мкм. В отличие от микрофильтрации или обычной фильтрации, при ультрафильтрации происходит не разделение фаз, а перераспределение растворенных в жидкой фазе веществ.

Важной характеристикой любой ультрафильтрационной мембраны является ее селективность, определяющая степень задерживания растворенного вещества. Ультрафильтрация в 1000 раз эффективнее очистки с использованием фракционирования этанолами, в 50–200 раз эффективнее гель-хроматографии.

Кроме того, при ультрафильтрации исключается денатурация белка (процесс идет без фазовых превращений при любой температуре), возможны одновременно

концентрирование и очистка от минеральных и низкомолекулярных органических веществ. Достоинством ультрафильтрации можно также назвать незначительные затраты энергии.

Ультрафильтрационные установки отличаются простотой конструкций и эксплуатации. На практике применяют аппараты пластинчатого, трубчатого, рулонного типов, которые обеспечивают максимальную удельную поверхность фильтрации.

Недостатки ультрафильтрации заключаются в трудности подбора мембран. Теоретически предсказать ультрафильтрационные свойства растворов сложного состава достаточно трудно, так как мембраны обычно стандартизируют кислыми веществами с определенной молекулярной массой. Поэтому мембраны подбираются опытным путем.

Обратный осмос – процесс, в котором с помощью давления принуждают растворитель проходить через полупроницаемую мембрану из более концентрированного в менее концентрированный раствор.

Если раствор вещества отделен от чистого растворителя полупроницаемой перегородкой, то при равенстве давлений с обеих сторон происходит диффузия чистого растворителя в раствор (рис. 3). Движущей силой этого процесса является градиент концентрации, этот процесс называют осмосом, а его движущую силу – осмотическим давлением. Осмотическое давление численно соответствует внешнему давлению, которое необходимо приложить к раствору, чтобы процесс диффузии через мембрану прекратился (достиг динамического равновесия). Если к раствору приложить давление выше осмотического, то диффузия молекул растворителя будет происходить в противоположную сторону – из раствора в чистый растворитель. Такой процесс, сопровождаемый концентрированием раствора, получил название обратного осмоса.

В отличие от микрофильтрации и ультрафильтрации, примеси, задерживаемые в процессе обратного осмоса, имеют размеры на уровне молекул, ассоциатов, ионов, кислотных остатков, которые благодаря своим малым размерам свободно проходят через любые ультрафильтрационные мембраны. Поэтому для процессов обратного осмоса используют более плотные мембраны, обладающие большим гидродинамическим сопротивлением. Материал, из которого изготавливается мембрана, должен иметь высокое сродство к растворителю (главным образом, к воде) и низкое сродство к растворенному компоненту.

С помощью обратного осмоса можно выделять из раствора низкомолекулярные вещества.

Сорбцией называют процесс поглощения веществ твердыми и жидкими сорбентами. Различают несколько видов сорбции – адсорбцию, абсорбцию и хемосорбцию.

Адсорбция – поглощение вещества на поверхности сорбента. Процесс адсорбции может быть достаточно селективен и позволяет адсорбировать определенные вещества из раствора. Адсорбция происходит вследствие взаимодействия

сил межмолекулярного притяжения в неполярных адсорбентах (активированный уголь) и сил электрического взаимодействия в полярных адсорбентах (силикагель). Адсорбент имеет ограниченную поглотительную способность, поэтому процесс адсорбции ведут до полного насыщения адсорбента. Эффективность адсорбции определяется величиной поверхности сорбента и количеством пор на ней. Поверхность 1 г активированного угля имеет площадь, равную 600–1000 м², что определяет его высокие поглотительные свойства. Процессы адсорбции зачастую сопровождаются выделением тепла за счет уменьшения поверхностной энергии, поэтому снижение температуры активирует сорбцию, повышение – обратный процесс, то есть десорбцию.



Рис. 3. Схема осмотического и обратного осмотического процессов
(источник: <http://strport.ru>)

Сорбционно-хроматографические методы

Абсорбция – поглощение вещества всем объемом твердой или жидкой фазы. Абсорбция имеет место при получении эфирных масел методом анфлеража, при котором жир всем своим объемом абсорбирует эфирное масло из сырья в закрытом сосуде.

В производстве новогаленовых препаратов чаще используется адсорбция, чем абсорбция. Однако границу между отдельными видами сорбции провести достаточно сложно, потому что при адсорбции могут наблюдаться элементы всех видов сорбции.

Хемосорбция – поглощение веществ с образованием химических соединений. К хемосорбции относятся ионообменная, афинная и гидрофобная хроматографии.

Ионообменная хроматография основана на способности разделять вещества путем их связывания на основании имеющихся у веществ зарядов. Механизм заключается в эквивалентном обмене между ионами разделяемых ионов, находящимися в растворе, и полярными ионами молекул ионообменных смол. Ионообменный процесс может быть реализован статическим и динамическим методом.

Статический метод предполагает смешение и последующее разделение ионита и обрабатываемого раствора. Процесс проводится в емкостном аппарате, снабженном мешалкой для суспендирования ионита в растворе. По окончании сорбции ионит, содержащий целевой компонент, отделяют от раствора на фильтре, промывают водой и возвращают в аппарат. Далее в аппарате с помощью другого растворителя проводят извлечение (элюацию) БАВ.

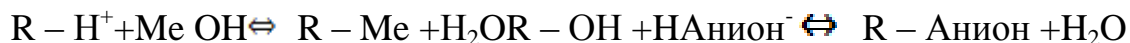
Наиболее распространен в фармацевтическом производстве динамический способ, который заключается в пропускании раствора через слой ионита в одном направлении. По мере движения раствор контактирует с активными слоями ионита и «обедняется» сорбируемыми ионами. При этом протекающий раствор уносит с собой продукты ионообменной реакции, то есть вытесненные ионы. Благодаря этому достигается практически полное извлечение полярных молекул БАВ из раствора и постепенное насыщение слоя ионита. Выделение БАВ из сорбента (элюация) в динамических условиях позволяет достичь полной десорбции этих веществ и получать высокоактивные (концентрированные) и более чистые элюаты.

Ионообменные сорбенты представляют собой нерастворимые в воде вещества, синтетические или природные, содержащие в своей структуре ионогенные группы кислого (катиониты) или основного (аниониты) характера. Входящие в состав ионогенных групп ионы водорода (в случае катионитов) или ионы гидроксила (в случае анионитов) могут обмениваться с находящимися в растворе катионами или анионами по реакциям, образуя солевые формы ионитов:



где R – высокомолекулярный анион катионита или высокомолекулярный катион анионита.

При взаимодействии катионитов в H-форме с растворами оснований, а анионитов в OH-форме – с растворами кислот также происходит солеобразование в фазе ионита наряду с нейтрализацией растворов путем образования воды по реакциям:



Таким образом, катиониты в H-форме являются нерастворимыми кислотами, а аниониты в OH-форме – нерастворимыми основаниями.

Природными ионообменниками являются минералы типа монтмориллонитов, каолинитов и другие материалы.

Синтетические органические ионообменники представляют собой, большей частью, продукты сополимеризации или поликонденсации различных органиче-

ских веществ. В структуру этих веществ введены ионогенные группы: $-\text{SO}_3\text{H}$, $-\text{COOH}$, $-\text{PO}_3\text{H}$ и другие. В зависимости от способности ионогенных групп к диссоциации катиониты делятся на сильно- и слабокислые, а аниониты – на сильно- и слабоосновные. Существуют иониты, содержащие в своей структуре ионогенные группы разной природы, то есть полифункциональные иониты. Например, на катионите КУ-1, в зависимости от pH раствора, обмен может происходить с различными группами. Полимеризационные иониты большей частью представляют собой круглые гранулы различного диаметра. При одной и той же ионогенной группе и основном компоненте матрицы они отличаются количеством сшивающего агента. Например, у катионитов КУ-2-8 и КУ-2-20 последняя цифра характеризует количество дивинилбензола, введенного в реакционную смесь при сополимеризации. Различие в количестве сшивающего агента существенно сказывается на набухаемости ионита, а это в свою очередь влияет на избирательность и кинетику обмена.

Развитие синтеза органических ионитов привело к созданию специфических их разновидностей – ионитов, содержащих как кислые, так и основные ионогенные группы (так называемые амфотерные иониты), ионитов с повышенной гидрофобностью поверхности (олеофильные иониты), ионитов, имеющих пористую структуру, макропористых ионитов, в структуру которых введены вещества паробразователи и др.

Ионообменная хроматография наиболее широко применяется для разделения и очистки белков. Это обусловлено высокой способностью сорбентов связывать белок (50,0 г белка на 1 л ионообменной смолы) и возможностью использования различных методов элюации (непрерывной и ступенчатой). Белки в катионной форме (несущие положительный заряд) связываются со смолой, затем адсорбированный белок элюируют буферными растворами с возрастающим значением pH. Постепенное изменение свойств элюента приводит к тому, что слабо связанные с носителем белки десорбируются первыми, а затем вымываются белки, более прочно связанные с ионообменником. Это позволяет разделять различные белковые молекулы. Полученный при промывании колонки элюат собирают в виде отдельных фракций.

Гель-фильтрация или хроматография на молекулярных ситах позволяет разделять вещества с различными молекулярными массами. Содержимое колонки включает частицы геля с определенным диаметром пор. Если размер молекул разделяемых веществ больше диаметра пор сорбента, то они не могут диффундировать в гель и быстро проходят через колонку. Молекулы же меньшего размера проникают в гель и поэтому движутся более медленно, выходя из колонки позднее, чем более крупные молекулы (рис. 4).

В качестве сорбентов обычно используют сефадексы G₂₅, G₅₀, G₇₅, G₁₀₀, состоящие из полимерных цепей полисахарида декстрана, соединенные через определенные промежутки поперечными связями и образующие своеобразные молекулярные сита. В химико-фармацевтической промышленности более широкое при-

менение находят сефадексы G₂₅ и G₅₀ в виде гранул с диаметром пор 100–30 мкм и 20–80 мкм соответственно.

Проницаемость мембраны для каждого из веществ смеси определяются величиной молекулы. В этой связи гельхроматографию иногда называют молекулярным просеиванием. Определенный объем растворителя вымывает из колонки вещества с большей молекулярной массой (сефадексы G₂₅) и с меньшей молекулярной массой (сефадексы G₂₅, G₅₀).

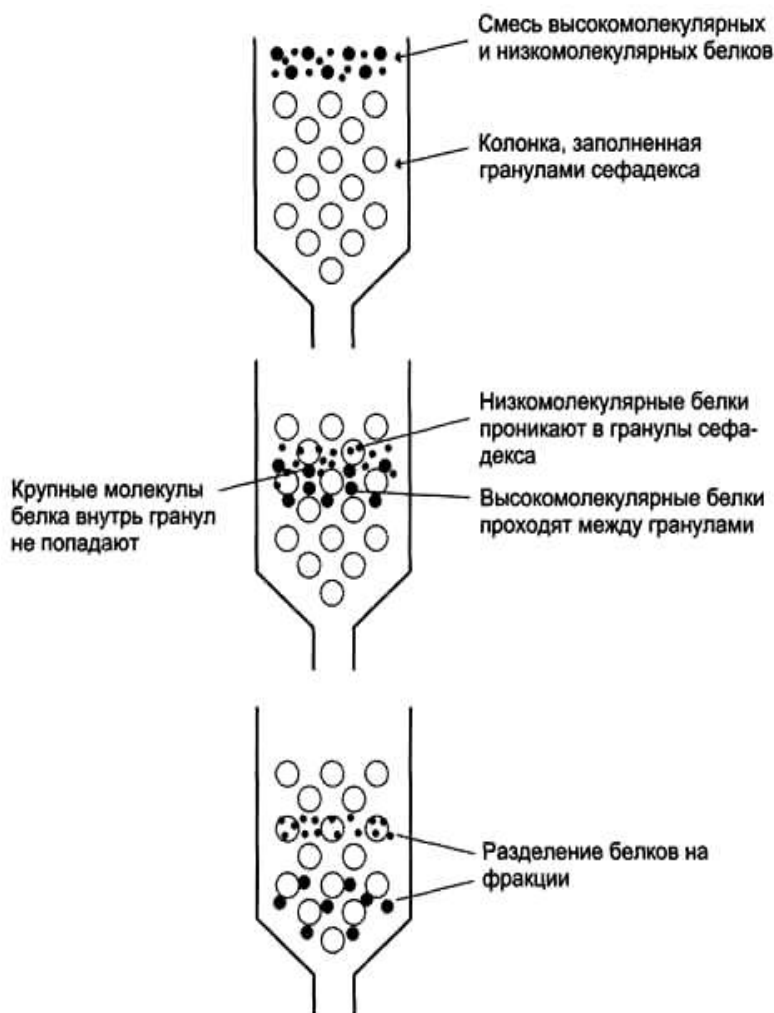


Рис. 4. Схема разделения на молекулярных ситах
(источник: <https://studfiles.net>)

Основной величиной, измеряемой в гель-хроматографии, является удерживаемый объем V_e , который определяется величиной объема фаз и коэффициента распределения, который зависит от соотношения размеров молекул и пор:

$$V_e = V_o + K_d \cdot V_p,$$

где: V_o и V_p – объемы подвижной и неподвижной хроматографических фаз;
 K_d – коэффициент распределения.

Гидрофобная хроматография. Метод гидрофобной хроматографии используют для разделения БАВ на основе их гидрофобных свойств. Механизм селективности при гидрофобной хроматографии проявляется в так называемом гидрофобном эффекте, а также в модуляции электростатических взаимодействий вследствие понижения локальной диэлектрической постоянной среды при введении неполярных радикалов или понижении активности растворителя.

В наиболее часто встречаемом варианте сорбция амфифильных соединений гидрофобными сорбентами осуществляется из разбавленных водных растворов при низких значениях pH (2,0–4,0), а элюация – путем снижения так называемой элюотропной силы подвижной фазы, достигаемой изменением pH, уменьшением полярности элюента (при добавлении спиртов, детергентов и других органических модификаторов). Этот вид хроматографии получил название обратнотропной хроматографии (ОФХ).

Гидрофобное взаимодействие реализуется также и при так называемой высаливающей хроматографии (ВХ), часто называемой хроматографией гидрофобных взаимодействий, основной прием которой заключается в сорбции амфифильных соединений из водных растворов при большой концентрации солей с последующей элюацией солевыми растворами с более низкой ионной силой или водой. Иногда элюацию осуществляют таким образом, что одновременно с уменьшением концентрации соли повышают концентрацию гидрофобного вытеснителя. Так раствор аммония сульфата в концентрациях несколько ниже необходимых для высаливания белка способствует связыванию белков с гидрофобными гелями. Высокая концентрация соли снижает растворимость белков и увеличивает их способность взаимодействовать с неполярной поверхностью сорбента. Фракционирование связанных белков достигается понижением полярности элюента (например, с помощью полиэтиленгликоля). При подборе условий разделения смеси белков при ОФХ обязательно учитывают pH раствора, вязкость и температуру.

Различные модификации методов ОФХ широко используют для очистки пептидов, таких как окситоцин, липрессин, пептидного гормона роста – соматотропина, пептидных антибиотиков, лейкоцитарного интерферона, для разделения высокомолекулярных белков (химотрипсина, ферритина и др.).

Как в обратнотропной, так и высаливающей хроматографии могут использоваться одни и те же типы сорбентов с пришитыми неполярными радикалами. Значение имеют физико-химические параметры сорбентов: пористость, удельная поверхность, гидрофильные и гидрофобные свойства, химическая стабильность, инертность, проницаемость. Всем этим требованиям отвечают обратнотропные гидрофобные сорбенты и макропористые гетерогенные полимерные сорбенты типа солоза К 30/40, К 20/40, К 10/40, КГ 8/40, гидрофобные свойства которых выражены более слабо, чем у обратнотропных сорбентов.

Использование гидрофобной хроматографии удобно и при работе с высококонцентрированными растворами.

Аффинная хроматография. Метод основан на нативной специфичности некоторых биополимеров, особенно если они содержатся в извлечении в небольших концентрациях – менее 1 мкг/мл. В этом методе хорошее разделение достигается за счет специфического взаимодействия между иммобилизованным агентом и растворенным веществом.

Между аффинной хроматографией и другими более традиционными методами адсорбционной или ионообменной хроматографии существуют значительные различия. В традиционных хроматографических методах сначала адсорбируются все компоненты смеси, а их разделение осуществляется на стадии десорбции посредством, например, замены концентрации элюента, или концентрации солей в элюенте, или постепенного повышения pH элюента. Специфичность аффинной хроматографии определяется в основном на стадии сорбции (рис. 5).

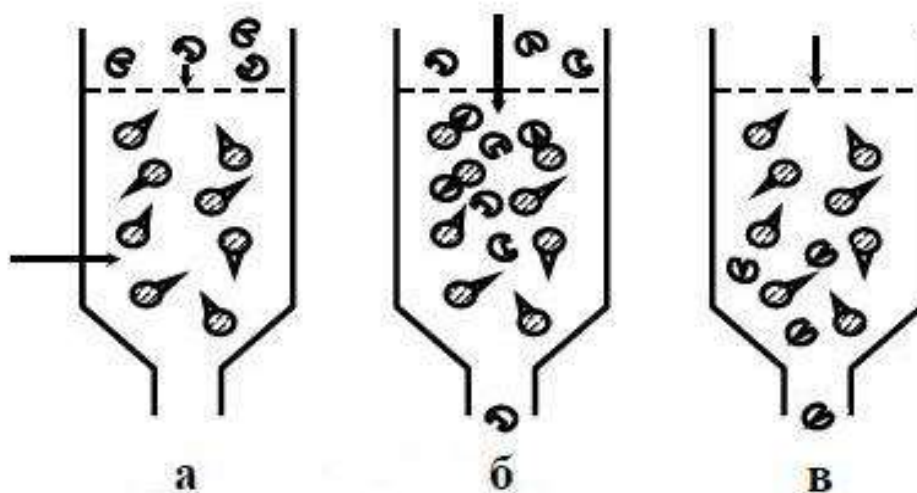


Рис. 5. Схематическое представление аффинной хроматографии:

а – ввод смеси веществ; б – разделение;

в – элюирование связанного с неподвижной фазой компонента смеси

(источник: <https://studfiles.net>)

Поэтому при аффинной хроматографии через колонку целесообразно пропускать раствор разделяемой смеси в течение длительного промежутка времени, пока не будет достигнуто насыщение неподвижной фазы, так как только в ней адсорбируются выделяемые соединения.

Сорбентами для аффинной хроматографии, в основном, являются полимеры, используемые для гелепроникающей хроматографии, после целенаправленной модификации (агарозы, полиакриламиды, целлюлозы, пористые стекла). При выборе исходного сорбента приходится уделять внимание сокращению размеров доступных областей в порах после введения в них протяженных аффинатов. Поэтому матрицы для биоспецифической хроматографии с объёмными аффинатами должны иметь диаметры пор, превышающие в 3–5 раз сумму хроматографических диаметров макромолекул комплексов антиген-антитело, белок-ингибитор и т. д.

Матрицей может быть любой полимер, в той или иной степени удовлетворяющий определенным требованиям.

Таким требованиям отвечают синтетические полимеры – полиакриламиды, сфероны, а также крупнопористое стекло и силикагели.

Направленный синтез биоспецифических сорбентов и выбор режимов аффинной хроматографии позволяет добиться таких высоких степеней очистки БАВ, которые недостижимы для других хроматографических приемов. За одну стадию степень очистки может достигать 10^2 – 10^3 раз.

Кристаллизация

Группа методов, предназначенных для выделения и очистки веществ кристаллической структуры. Обычно вещества имеют строго определенную кристаллическую решетку, за исключением полиморфных веществ. Ряд веществ образуют кристаллогидраты, причем количество включенных молекул воды зависит от температуры. Для образования кристаллов из растворов необходимо пересыщение раствора, определяемое разностью исходной концентрации и равновесной концентрации насыщения. Кристаллизация происходит, когда переход вещества из жидкого в твердое состояние сопровождается уменьшением свободной энергии системы.

Для получения крупнокристаллического порошка кристаллизацию ведут при малом пересыщении, в раствор вводят затравочные кристаллы, мелкие кристаллы удаляют в процессе кристаллизации, кристаллический продукт повторно обрабатывают в насыщенном растворе (при этом мелкие кристаллы растворяются), вводят в раствор дополнительные реагенты, повышают температуру (ограниченно).

Методы кристаллизации подразделяются на:

- изотермический (выпаривание растворителя);
- изогидрический (охлаждение горячих растворов);
- комбинированный (одновременное охлаждение и выпаривание);
- высаливанием (добавление в раствор других веществ, препятствующих растворимости);
- вымораживанием (понижение температуры до точки замерзания).

По конструкции **выпарные кристаллизаторы** напоминают обычные выпарные аппараты, дополненные узлом вывода кристаллической суспензии.

По принципу организации потоков они делятся на:

- кристаллизаторы с естественной циркуляцией раствора;
- кристаллизаторы с принудительной циркуляцией раствора;
- аппараты со взвешенным слоем (кристаллизаторы с псевдоожиженным слоем).

Кристаллизаторы с охлаждением раствора представляют собой аппараты с ограждающим контуром (рубашкой) и мешалкой (рис. 6). Концентрированный раствор подают в корпус аппарата 1 при непрерывно работающей мешалке 2. После заполнения кристаллизатора раствором в рубашку 3 подают воду, за счет

охлаждения которой раствор рубашке кристаллизуется. После охлаждения раствора его выводят через разгрузочный штуцер 4 из кристаллизатора и направляют на фильтрацию или центрифугирование для выделения кристаллов.

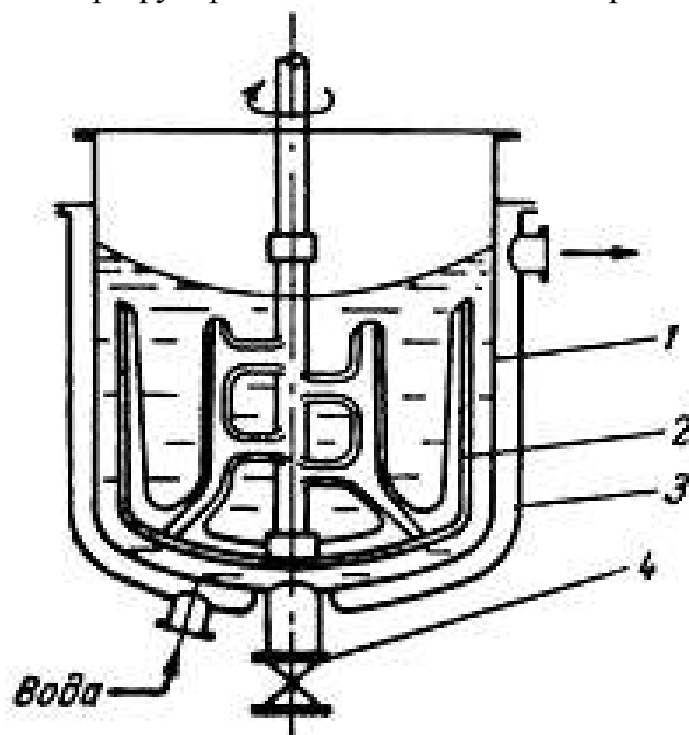


Рис.6. Схема кристаллизатора с охлаждением раствора
(источник: <https://studfiles.net>)

Кристаллизаторы с удалением части растворителя представляют собой выпарные аппараты с выносной нагревательной камерой (рис. 7). Выпарной кристаллизатор с естественной циркуляцией маточного раствора снабжен выносной нагревательной камерой (4) и солесборником (5). Нагревательная камера (4) и сепаратор (2) соединены между собой циркуляционными трубами (3 и 6). В греющих трубках раствор испытывает дополнительное давление столба жидкости, находящейся в «подъемной» трубе (3), поэтому интенсивное парообразование начинается лишь при переходе перегретого раствора по трубе (3) в сепаратор. В сепараторе парожидкостная смесь разделяется: вторичный пар отводится через штуцер, а суспензия кристаллов по трубе (6) поступает в солесборник (5). В конической части солесборника кристаллы осаждаются и в виде сгущенной суспензии отводятся на центрифугирование.

Кристаллизатор с взвешенным слоем кристаллов включает конструктивные элементы, обеспечивающие формирование кристаллов, которые находятся в режиме псевдооживления за счет восходящих потоков циркулирующего маточника (рис. 8). Горячий концентрированный раствор непрерывно поступает через штуцер (16) во всасывающую часть циркуляционной трубы (2) и смешивается там с циркулирующим по замкнутому контуру маточным раствором. Проходя через

В вакуум-кристаллизаторе охлаждение раствора и кристаллизация происходит вследствие испарения растворителя (воды) под вакуумом (рис. 9). Горячий концентрированный раствор подают в аппарат через штуцер (8), где он смешивается с маточным раствором и подогревается. Затем раствор поступает в сепаратор, где он испаряется и охлаждается до исходной температуры. Пересыщенный раствор по трубе (2) поступает в корпус (1), и далее процесс идет так же, как в охлаждающем кристаллизаторе. Вторичный пар удаляют из аппарата через штуцер (4).

Достоинством вакуум-кристаллизаторов является возможность получения в них достаточно крупных кристаллов.

В фармацевтической промышленности кристаллизацией выделяют твердые вещества из их растворов, разделяют смеси веществ на фракции и очищают их от примесей.

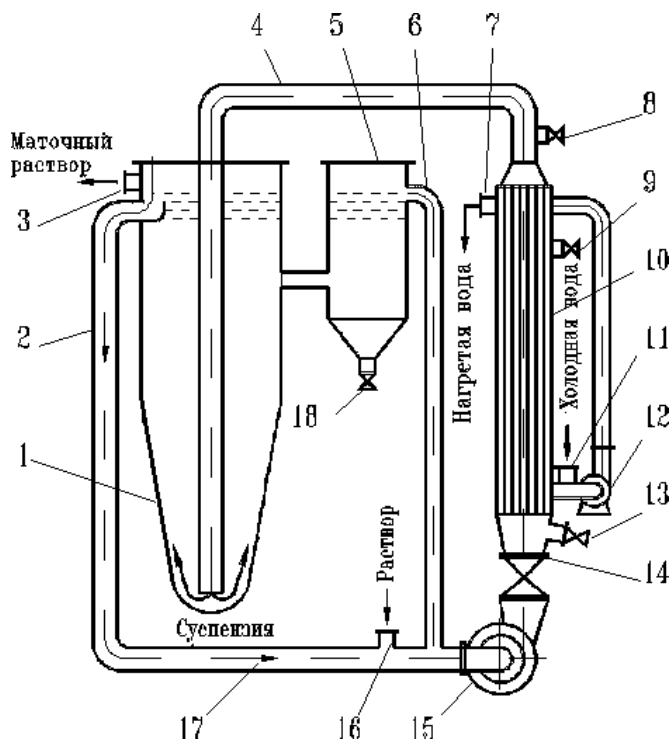


Рис. 8. Схема кристаллизатора с взвешенным слоем кристаллов
(источник: <http://macp.web.tstu.ru>)

Технология препаратов алкалоидов

Алкалоидами называют сложные по структуре органические азотсодержащие соединения основного характера, в растениях они содержатся в виде солей органических кислот: лимонной, янтарной, яблочной, уксусной, щавелевой, реже – серной, фосфорной.

При производстве фитопрепаратов практикуют экстрагирование суммы алкалоидов в виде солей или оснований.

Для извлечения алкалоидов в виде солей сырье обрабатывают водой или разбавленной кислотой (виннокаменной, лимонной, уксусной и др.) для перевода алкалоидов в соли. Разбавленные растворы кислот используют, если алкалоиды относятся к слабым основаниям и соли их легко гидролизуются в водных растворах. Экстракцию проводят методом противоточного ступенчатого или непрерывного экстрагирования, что позволяет получать более концентрированные извлечения алкалоидов с меньшими затратами экстрагента. Вместе с действующими веществами в извлечение переходят белки, смолы, дубильные вещества и др. Для

очистки от сопутствующих веществ кислое водное извлечение подщелачивают раствором аммиака или, если это допустимо, раствором гидроксида или карбоната натрия. Алкалоиды-основания, которые образуются при этом, извлекают органическим растворителем, не смешивающимся с водой, оставляя в первичном извлечении большую часть сопутствующих веществ. Однако часть сопутствующих веществ (пигменты, органические кислоты, спирты, хлорофилл, воски, жиры, терпены, сложные эфиры) переходит в органический растворитель. Для их отделения от алкалоидов добавляют 1–5% раствор хлороводородной или серной кислоты.

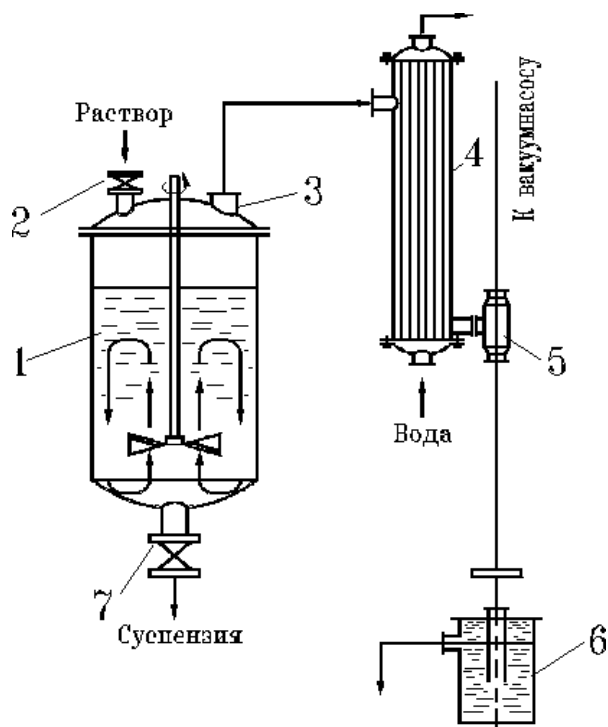


Рис. 9. Схема вакуум-кристаллизатора:

1 – корпус; 2, 3, 7 – штуцеры; 4 – теплообменник; 5 – брызгоуловитель; 6 – гидрозатвор
(источник: <http://macp.web.tstu.ru>)

Алкалоиды-основания снова становятся солями, которые переходят в водно-кислотный слой, а все липофильные соединения остаются в органическом растворителе. Процедуру повторяют несколько раз до требуемой чистоты продукта.

Для удаления остатков пигментов, солей железа и др. водный раствор алкалоидов обрабатывают активированным углем, после чего раствор фильтруют и снова подщелачивают раствором аммиака. Полученный раствор алкалоидного основания является чистым, и после отгонки растворителя дает так называемую «сумму алкалоидов», которая и подвергается дальнейшей обработке.

Преимуществом данной технологии является то, что в качестве экстрагента используется вода. К недостаткам можно отнести трудоемкость, многостадийность, использование сложного оборудования. Также при выделении алкалоидов на границе раздела фаз может образоваться стойкая эмульсия, затрудняющая вы-

деление алкалоидов и приводящая к их потерям, а при концентрировании вытяжки возможно разложение и окисление алкалоидов.

Для разделения алкалоидов и выделения индивидуальных веществ в промышленных условиях используют методы, основанные на специфических физико-химических свойствах алкалоидов: растворимости, полярности, основности, температуры кипения, образования производных и др. Для этого применяют:

- вакуум-разгонку (разделение алкалоидов по их температуре кипения);
- дробную кристаллизацию (разделение алкалоидов по их растворимости) – для разделения платифиллина и сенецифиллина, морфина и кодеина, стрихнина и бруцина, эфедрина и псевдоэфедрина;
- жидкостную экстракцию (разделение алкалоидов на основе селективной растворимости веществ в различных растворителях) – для разделения тебаина и кодеина, лобелина и гиндарины;
- дробный перевод алкалоидов из солей в основания (разделение алкалоидов в зависимости от их основности) – для разделения гиосциамина и скополамина, а также отделения папаверина и наркотина от тебаина и кодеина;
- сорбцию алкалоидов и их избирательное элюирование (разделение алкалоидов в зависимости от их полярности); в качестве сорбентов обычно применяют окись алюминия, силикагель, а из элюентов – петролейный эфир, бензол, спирт, хлороформ, гексан, этанол и др.;
- получение производных алкалоидов, отличающихся свойствами от исходных (например, фенольный гидроксил дает возможность получения фенолятов).

Особенности технологии препаратов, содержащих алкалоиды

Берберина бисульфат (Berberin bisulfate). Препарат получают из *корней барбариса обыкновенного* путем экстрагирования сырья методом мацерации 95% этиловым спиртом в соотношении 1:10. Вытяжку упаривают, обрабатывают 10% раствором кислоты серной, охлаждают до 3–5°C и кристаллизуют в течение 72 часов. Полученные кристаллы заливают 50% этиловым спиртом в соотношении 1:30 и растворяют при нагревании, не допуская кипячения, в течение 15–20 минут. Горячий раствор фильтруют и помещают в кристаллизатор, где выдерживают 12 часов при температуре 3–5°C. Применяют как желчегонное средство.

Глауцина гидрохлорид. Препарат получают из *травы мачка желтого*, которую сначала смачивают раствором натрия гидроксида, а затем экстрагируют бензином. Для удаления липофильных примесей бензиновую фракцию обрабатывают 10% раствором кислоты серной, в который переходят алкалоиды в виде солей, а липофильные вещества остаются в бензине. К кислой вытяжке добавляют натрия хлорид в соотношении 1:7 для образования глауцина гидрохлорида и его частичного высаливания. Затем глауцина гидрохлорид избирательно экстрагируют хлороформом, отделяя его от других алкалоидов. Для удаления фенольных соединений глауцин промывают раствором натрия гидроксида. Другие сопутствующие

вещества в хлороформном растворе глауцина отделяют сорбцией алюминия оксидом. Элюированный раствор глауцина упаривают до 1/100 от первоначального объема и осаждают глауцин петролейным эфиром, осадок алкалоида растворяют в метиловом спирте с добавлением концентрированной хлороводородной кислоты и затем кристаллизуют при температуре 5–8°C. Выпавший осадок промывают ацетоном, эфиром и сушат.

Глауцин угнетает кашлевой центр, обладает периферической адренолитической активностью, алкалоид входит в состав сиропа **Бронхолитин (Broncholytin)**.

Раунатин (Raunatine). Препарат, содержащий сумму алкалоидов (резерпин, серпентин, аймалин и др.) из *корней раувольфии змеиной и раувольфии конфертифлора*. Извлечение суммы алкалоидов из мелкоизмельченного сырья проводится 10% раствором уксусной кислоты путем противоточной экстракции в батарее из 4 диффузоров. Вытяжку переводят в реактор для выделения алкалоидов-оснований, для чего ее подщелачивают 25% раствором аммиака до pH 9–10. Далее следует ступенчатая жидкостная экстракция хлороформом или метилен хлоридом в течение 30 минут. Полученный раствор алкалоидов подвергают сгущению под вакуумом до 1/5 загрузочного сырья. Кубовый остаток (сумма оснований алкалоидов) подкисляют концентрированной уксусной кислотой и проводят жидкостную экстракцию солей алкалоидов 5 % раствором уксусной кислоты (2–3 раза). Затем уксусное извлечение переводят вновь в реактор, подщелачивают 25% раствором аммиака и проводят жидкостную экстракцию хлороформом или метилен хлоридом в обычном порядке. Органический растворитель отгоняют до получения кубового остатка, равного 1/10 от загруженного сырья, после чего тонкой струей его вливают при интенсивном помешивании в сосуд с бензином. Выпавший осадок алкалоидов собирают на нутч-филтре, промывают петролейным эфиром и высушивают.

Применяется как гипотензивное средство при гипертонической болезни.

Цитизин (Cytisin). Препарат получают из *травы термопсиса* путем экстрагирования сырья водой методом мацерации. Алкалоиды из полученного экстракта выделяют путем их сорбции на катионитах, которую проводят в батарее адсорбторов по принципу противотока. Десорбцию алкалоидов с катионитов проводят раствором аммиака в 85% спирте этиловом. Элюированный раствор, содержащий в четыре раза больше сопутствующих веществ, чем алкалоидов, упаривают 1/10. К водному остатку добавляют натрия хлорид для высаливания цитизина, последний затем экстрагируют хлороформом. Хлороформное извлечение обрабатывают углем активированным и обезвоживают. Хлороформ отгоняют под вакуумом, остаток промывают ацетоном и сушат. Затем субстанцию растворяют в ацетоне при кипячении и подвергают перекристаллизации.

Препараты цитизина применяют в качестве стимуляции дыхательного центра.

Фармацевтическая промышленность выпускает ряд других препаратов, содержащих в своем составе различные алкалоиды: **винбластин, галантамина гид-**

робромид, платифиллина гидротартрат, сангвиритрин, теofilлин, эфедрина гидрохлорид и другие.

Технология максимально очищенных препаратов флавоноидов

Флавоноиды – это биологически активные вещества, в основе которых лежит дифенилпропановый фрагмент. В растениях флавоноиды содержатся в виде гликозидов, реже – в виде агликонов. Гликозиды флавоноидов не растворимы в холодной воде и растворимы в горячей воде и полярных органических растворителях. Плохую растворимость в холодной воде используют для очистки флавоноидов от полярных веществ растворением в горячей воде и осаждением при охлаждении. Агликоны растворимы в неполярных органических растворителях. При нагревании до 20°C эти соединения возгоняются, а при более высокой температуре разлагаются. Под влиянием ферментов гликозиды флавоноидов расщепляются на сахар и агликон, под действием света и щелочей легко окисляются, изомеризуются и разрушаются.

Флавоноидные соединения выделяют из сухого растительного сырья экстракцией этиловым спиртом, спиртоводными растворами, этилацетатом. Выбор экстрагента определяется числом гидроксильных групп и остатков углеводов в молекуле флавоноида. Экстрагирование проводят методами противоточной ступенчатой или непрерывной экстракции. Первичные извлечения концентрируют в вакуум-выпарных аппаратах типа «Симакс» и обрабатывают петролейным эфиром, хлороформом, гексаном, метилен хлоридом для удаления хлорофилла, восков, жирных кислот, терпенов, каротиноидов и других веществ. Затем очищенную вытяжку последовательно обрабатывают диэтиловым эфиром, этилацетатом, пропанолом, бутанолом, получая при этом соответствующие фракции флавоноидов.

Для выделения и очистки флавоноидов также применяют адсорбционно-хроматографические методы. В качестве сорбентов чаще всего используют окись алюминия, силикагель, целлюлозу, карбоксиметилцеллюлозу и полиамиды, на которых связывают флавоноиды.

Колонки с силикагелем, предварительно обработанные раствором борной кислоты, аммиака или фосфатного буфера, элюируют смесью бутанола с разведенной уксусной кислотой, иногда содержащей бензол или хлороформ, либо смесью ацетона с бензолом (1:3). Хорошей разделяющей способностью для многих флавоноидов являются смеси бутанолуксусной кислоты и воды (4:1:2, 4:1:5). Колонки с полиамидом и карбоксиметиленцеллюлозой элюируют сначала водой, затем водными растворами спирта.

Особенности технологии флавоноидных препаратов

Рутин (Rutin) получают из бутонов *софоры японской* и *травы гречихи посевной*. Сырье экстрагируют многократно водой при кипячении, затем полученные вытяжки фильтруют через нутч-фильтр и охлаждают 24 часа в кристаллизаторе

при 5–8°C. При этом выпадают кристаллы рутина, которые центрифугируют, получая рутин-сырец. Объединенные фракции растворяют в 95% спирте этиловом и нагревают до их полного растворения, раствор фильтруют и концентрируют, отгоняя спирт в вакуум-выпарном аппарате. Полученную густую массу охлаждают в кристаллизаторе до 50°C в течение 24 часов и центрифугируют. Отфильтрованный рутин обрабатывают ацетоном, снова центрифугируют и полученный чистый рутин сушат в вакуум-сушилке при 60–700°C.

Применяют при гиповитаминозах, повышении проницаемости сосудов при геморрагическом диатезе, лучевой болезни, септическом эндокардите, ревматизме, артериальной гипертензии, аллергических заболеваниях, кори, скарлатине, сыпном тифе, кровоизлияние в сетчатку глаза.

Фламин (Flamin) – препарат, содержащий сумму флавоноидов (флавонол, флаван и флавонон), получают из *цветков бессмертника песчаного*. Цветки бессмертника экстрагируют 50% этанолом в батарее из четырех экстракторов методом противотока. Извлечение упаривают в вакуум-аппарате при температуре 65–70°C до 1/4 первоначального объема. Образующийся при охлаждении осадок отделяют, растворяют в воде, отстаивают в отстойнике при температуре 1,5–20°C в течение пяти часов. В процессе отстаивания смолы выпадают в осадок. Отстоявшийся водный концентрат отфильтровывают на нутч-филтре с помощью вакуума.

Из отфильтрованного водного концентрата флавоноиды выделяют жидкостной экстракцией смесью этилацетата и этанола (9:1) в противоточной шестиступенчатой экстракционной установке. Каждый экстрактор установки имеет камеру смешения и камеру разделения (ротор). В камере смешения с помощью мешалки идет экстракция флавоноидов. В роторе происходит разделение водной среды и этилацетатно-спиртовой смеси за счет разности плотностей под действием центробежных сил. Упаривание этилацетатно-спиртовых извлечений проводят до получения густого сметанообразного кубового остатка в циркуляционном вакуум-выпарном аппарате. Сушку кубового остатка осуществляют в вакуум-сушильном шкафу. Сухой корж фламина измельчают на мельнице.

Применяют как желчегонное и противовоспалительное средство, при холециститах, холангитах и гепатохолециститах.

К другим препаратам флавоноидов, кроме указанных выше, также относятся: **калефлон, кверцетин, геровитал, марелин, танацехол, фладекс**, и др.

Технология препаратов кумаринов и хромонов

Кумарины – это природные соединения, в основе которых лежит скелет бензо- α -пирона или производные циклизированной орто-оксикоричной кислоты. Кумарин представляет собой лактон ненасыщенной ароматической оксикоричной кислоты, называемой кумариновой кислотой. Кумарины не расщепляются при длительном нагревании в воде, устойчивы в холодных растворах щелочей, но гидролизуются при действии горячих разбавленных растворов гидроксида натрия или

калия. Они также хорошо растворяются в органических растворителях: этиловом и метиловом спирте, хлороформе, дихлорэтане, практически нерастворимы в воде.

Хромоны – это природные соединения, которые образуются в результате конденсации γ - пиронов и бензольного колец.

Выделение и очистка. Для выделения кумаринов и хромонов из растительного сырья используют преимущественно органические растворители: этиловый спирт, метилен хлорид, бензол, диэтиловый и петролейный эфиры, а также сжиженные газы: жидкую двуокись углерода и хладон-12 (фреон). Извлечения лучшего качества получают при использовании этилового спирта.

Полученный после отгона экстрагента густой экстракт для очистки и фракционирования обрабатывают растворителями: петролейным эфиром, бензолом и хлороформом. Для освобождения от пигментов и эфирных масел, используют активированный уголь. Для очистки от сопутствующих веществ применяют хроматографию на оксиде алюминия и силикагеле. Кумарины и хромоны из колонок хорошо элюируются смесью органических растворителей. Из концентрированных экстрактов кумарины и хромоны выделяются в индивидуальном виде с применением кристаллизации, а оставшееся в маточном растворе вещество выделяют с применением адсорбционно хроматографических методов.

Особенности технологии препаратов, содержащих производные кумаринов и хромонов

Ависан (Avisan) – препарат, содержащий очищенную сумму фуранохромонов, включая келлин (до 8%), а также небольшое количество пирокумаринов и флавонов (акатедин). Измельченные *плоды амми зубной* экстрагируют 50% этанолом. После отгонки экстрагента экстракт высушивают в вакуум-сушильном шкафу при температуре 60–70°C до влажности не более 8%. Сухой остаток измельчают в шаровой мельнице, просеивают.

Ависан применяют как спазмолитическое средство, оказывающее расслабляющее влияние на мускулатуру мочеточников, применяется при спазмах мочеточников, выведении камней, при почечных коликах. Ависан также уменьшает диуретические явления при острых и хронических циститах

Келлин (Khellin) (Синонимы: Amicardine, Khellinorm, Vissamin, Ammikhelline) – суммарный препарат, содержащий фуранохромоны и пиранокумарины. Получают из *плодов и надземной части амми зубной* экстрагированием кипящей водой в соотношении 1:10 в течение двух часов. Затем вытяжку охлаждают до 25–30°C и нейтрализуют натрия гидрокарбонатом для перевода фенола в феноляты, что позволяет отделить фенольные соединения от келлина. Далее в вертикальном экстракторе проводят жидкостную экстракцию дихлорэтаном. Из полученной вытяжки отгоняют растворитель в вакуум-выпарной аппарате. Смолообразный остаток обрабатывают бензином и фильтруют через друк-фильтр. Полученный келлин растворяют при нагревании в 95% спирте этиловом и добавляют

активированный уголь. Смесь фильтруют и охлаждают в кристаллизаторе до 0–30°C. Мелкокристаллический келлин отфильтровывают на друк-филтре, промывают спиртом и сушат под вакуумом при 40–50°C.

Келлин применяют при лечении хронической коронарной недостаточности, бронхиальной астмы, а также при спазмах кишечника и желудка.

Технология препаратов сердечных гликозидов

Сердечные гликозиды относятся к особой группе стероидных веществ производных циклопентанопергидрофенантрена и представляют собой ненасыщенные стероидные лактоны, которые имеют специфическую пространственную ориентацию молекул. В зависимости от строения лактонного кольца эти соединения подразделяют на две группы: карденолиды и буфadiensolidy. Карденолиды имеют ненасыщенное пятичленное лактонное кольцо. Буфadiensolidy содержат ненасыщенное шестичленное кольцо с двумя двойными связями. Лактонное кольцо обуславливает кардиотоническое действие, так как отсутствие или разрыв кольца приводит к полной потере физиологической активности.

Сердечные гликозиды, как правило, малорастворимы в воде, хорошо растворимы в водных растворах метилового и этилового спирта, хуже – в хлороформе и дихлорэтано, нерастворимы в петролейном эфире и бензине, склонны к гидролизу. Сердечные гликозиды, за редким исключением, являются нейтральными соединениями. В то же время, они чувствительны к воздействию как кислот, так и щелочей. Поэтому эти свойства сердечных гликозидов необходимо учитывать при их выделении.

Методы выделения сердечных гликозидов из растений имеют более чем столетнюю историю и непрерывно совершенствуются. Именно растения продолжают оставаться единственным промышленным источником их получения.

Химическая нестабильность, большая чувствительность к действию кислот, оснований, ферментов затрудняет выделение гликозидов. Поэтому технология получения препаратов на их основе основана на щадящих методах выделения и очистки этих веществ. Экстракцию сердечных гликозидов из растений, учитывая их растворимость, обычно осуществляют органическими растворителями (30–70% этиловым спиртом), предварительно проведя обезжиривание сырья бензином или петролейным эфиром. Затем вытяжку сгущают и переводят гликозиды в водный или водно-спиртовой раствор. После очистки извлечения от смол и хлорофилла гликозиды экстрагируют органическими растворителями и упаривают извлечение. Очищают вытяжку ацетатом свинца или гидроксидом алюминия и извлекают гликозиды из водного раствора органическими растворителями разной полярности (диэтиловый эфир, хлороформ, смесь хлороформа и этанола). Затем проводят их хроматографическое разделение и кристаллизацию. Процесс получения сердечных гликозидов достаточно сложный и многостадийный, но оправдывает себя качеством их очистки от многочисленных сопутствующих веществ.

Особенности технологии препаратов сердечных гликозидов

Адонизид (Adonisid) получают из *травы адониса весеннего* (горицвета или черногорки). Измельченную траву горицвета весеннего (активность не менее 50–66 ЛЕД в 1 г) экстрагируют циркуляционным способом в аппарате типа «Сокслет» смесью, состоящей из 95 частей хлороформа и 5 частей 96% этанола (или 95 частей четыреххлористого углерода и 5 частей 96% этанола). Указанные экстрагенты получили названия «универсальных», так как относительно хорошо и избирательно извлекают все сердечные гликозиды. В полученном извлечении наряду с гликозидами (адонитоксин, цимарин и др.) содержатся хлорофилл, органические кислоты, смолоподобные вещества и др. Отделение суммы гликозидов от основной массы гидрофобных сопутствующих веществ осуществляют путем смены растворителя. Для этого из полученного извлечения отгоняют экстрагент при температуре не выше 60°C, затем добавляют равное количество воды и продолжают упаривание до полного удаления хлороформа и этанола. При этом в осадок выпадают все нерастворимые в воде вещества (хлорофилл, смолы и др.). Водный раствор, содержащий сумму гликозидов, небольшое количество пигментов и других сопутствующих веществ, сливают и фильтруют на нутч-фильтре через двойной слой фильтровальной бумаги и слой алюминия оксида, алюминия оксид практически не адсорбирует сердечные гликозиды, и они переходят в фильтрат.

В фильтрате определяют биологическую активность. После этого к концентрату добавляют этанол, хлорбутанолгидрат и воду в таком количестве, чтобы в 1 мл конечного продукта содержалось 20% этанола, 0,5% хлорбутанолгидрата и 23–27 ЛЕД гликозидов.

Препарат применяют в качестве сердечного (кардиотонического) средства.

Коргликон (Corglycon) получают из *травы ландыша майского* и его географических разновидностей – закавказского и дальневосточного. Траву ландыша экстрагируют 80% этанолом в батарее из 4 экстракторов методом противотока в присутствии кальция карбоната и кальция оксида в первом диффузоре. Полученный экстракт подают в вакуум выпарной аппарат и под вакуумом отгоняют этанол при температуре 50–60°C. К кубовому остатку прибавляют водный раствор квасцов алюмокалиевых и отстаивают в течение 3–5 часов. Отстоявшийся раствор отделяют от смол фильтрованием через марлю. Смолу промывают раствором натрия хлорида до полного извлечения из нее гликозидов.

Водный раствор гликозидов фильтруют на нутч-фильтре через один слой бязи и два слоя фильтровальной бумаги и пропускают через колонку с алюминия оксидом. Гликозиды отмывают обессоленной водой. При этом водный раствор гликозидов полностью очищают от дубильных веществ и при необходимости нейтрализуют натрия гидрокарбонатом до pH 6,0–7,0.

Гликозиды из водного раствора переводят в органический растворитель, повторно обрабатывая его хлороформом до обесцвечивания последнего, а затем обрабатывают смесью хлороформа и этанола (3:1) при добавлении аммония сульфа-

та до полного извлечения гликозидов. Хлороформно-этанольное извлечение обезвоживают высушенным натрием сульфатом и упаривают при температуре 70–80°C. К кубовому остатку добавляют высушенный натрий сульфата и уголь активированный, оставляют на два часа и фильтруют. Очищенный кубовый остаток упаривают в вакууме при температуре 80–90°C. Сухой остаток растворяют в воде очищенной, фильтруют и пропускают через колонку с алюминия оксидом. Колонку промывают водой очищенной. Из очищенного водного раствора гликозиды извлекают хлороформно-этанольной смесью (4:1). Извлечение обезвоживают высушенным натрием сульфатом и сгущают под вакуумом. К нему приливают эфир этиловый, быстро перемешивают и эфир сливают. Остаток растворяют в ацетоне, добавляют уголь активированный и фильтруют. Фильтрат упаривают до консистенции густого экстракта, который растирают с безводным эфиром, эфир сливают и операцию повторяют 5–7 раз до получения тонкого аморфного порошка, который растирают до полного удаления эфира и сушат на воздухе.

Препарат выпускают в виде 0,06 % раствора для инъекций в ампулах по 1 мл (активность 11–16 ЛЕД). Раствор готовят с добавлением консерванта – 0,4% хлорбутанолгидрата, стерилизуют фильтрованием через мембранные фильтры с диаметром пор не более 0,3 мкм. Применяют внутривенно, при острой сердечной недостаточности.

Абицин – суммарный препарат, содержит 46% ланатозида А, 17% ланатозида В и 37% ланатозида С.

Целанид и дигоксин (Celanid, Digoxin) получают из листьев наперстянки шерстистой путем экстракции 24% водным раствором этанола. Балластные вещества из полученного экстракта осаждают 40% раствором ацетата свинца. С помощью 25% натрия сульфата экстракт освобождают от ионов свинца, отфильтровывая образовавшийся осадок.

Целанид выделяют из смеси гликозидов методом жидкостной экстракции. Готовят две фазы: тяжелую – с плотностью, равной 1,3150 (дихлорэтан и хлороформ или метиленхлорид), и легкую – с плотностью 0,9460 (метанол и вода). Смешивают обе фазы в соотношении 1:1 и растворяют кристаллы гликозидов – дигиланидов А, В, С. В тяжелой фазе остаются дигиланиды А и В, в легкую переходит дигиланид С. Эту фазу фильтруют через стеклянный фильтр № 3, промывают холодной водой (5–10°C) и кристаллизуют, затем многократно перекристаллизуют из этанола и сушат под вакуумом. Дигоксин представляет собой вторичный гликозид, получаемый ферментативным и щелочным гидролизом целанида. В качестве экстрагента используют 90% метанол. Вытяжку подвергают многократной очистке путем смены растворителей, экстракции в системе жидкость-жидкость и хроматографирования на алюминии оксиде. Из очищенного раствора на холоде выпадает кристаллический осадок, представляющий собой сумму гликозидов (дигиланиды А, В, С) – технический продукт. Его растворяют в этаноле при нагревании с углем активированным и оставляют на холоде для кристаллизации. Выпавшие кристаллы представляют собой смесь нативных гликозидов (диги-

ланиды А, В, С). Стандартизацию проводят биологическим путем. 1,0 г препарата должен содержать 14000 ЛЕД.

Все препараты наперстянок оказывают выраженное кардиотоническое действие.

Технология препаратов полисахаридов

Полисахариды – природные полимерные высокомолекулярные углеводы, состоящие из моносахаридов, соединенных гликозидными связями. Традиционно полисахариды классифицируют по их физическим свойствам на камеди, слизи и пектиновые вещества без учета их химической структуры

Полисахариды нерастворимы в спирте и неполярных растворителях. Растворимость полисахаридов в воде различна и зависит от их химической структуры. На растворимость полисахаридов влияют неорганические соли, рН среды, они лучше растворяются в щелочной среде, чем в кислой или нейтральной. Основной функциональной группой полисахаридов является гидроксильная группа, которая может окисляться. Полисахариды могут создавать комплексы с металлами, неметаллами и низкомолекулярными органическими соединениями.

К этой же группе относятся углеводы, образующие густые слизистые растворы. В состав слизей входят пентозаны и гексозаны. От крахмала они отличаются отсутствием характерных зерен и реакции с раствором йода, от пектиновых веществ – отсутствием полигалактуроновых кислот и желирующей способности, от камедей – осаждаемостью нейтральным раствором свинца ацетата.

В химическом отношении слизи трудно отличить от камедей. Основным отличием является значительное преобладание пентозанов над гексозанами. Водорастворимые полисахариды водорослей представлены в основном в виде солей альгиновой кислоты. Для слизей характерна их полная растворимость в воде, в то время как для ряда камедей свойственно только набухание.

Выделяют слизистые водорастворимые полисахариды методами дробной мацерации в сочетании с кипячением и противоточной экстракцией в батареях перколяторов холодной или горячей водой. Для очистки вытяжки используют диализ, дробное осаждение спиртом или четвертичным аммонием, ультрафильтрацию, ферментолит и т. п. Далее проводится сушка полисахаридов.

Особенности технологии препаратов, содержащих слизистые водорастворимые полисахариды

Промышленным источником сырья для получения слизистых веществ являются листья подорожника большого, трава алтея лекарственного и бурые водоросли.

Плантаглюцид (Plantaglucidum) – суммарный препарат, получаемый из *листьев подорожника большого*, содержащий смесь полисахаридов, восстанавливающие сахара и галактуроновую кислоту.

Сырье в экстракторе вначале обрабатывают острым паром в течение 20 минут, затем заливают горячей водой при температуре 90°C. Смесь сырья с экстрагентом кипятят 35 минут, после чего настаивают при температуре 100°C в течение 3 часов. После слива извлечения сырье подвергают повторной экстракцией горячей водой при кипячении в течение 30 минут и настаивании в течение 2 часов.

Объединенные сливы упаривают до 0,75 объема по отношению к массе загруженного сырья. К охлажденному водному концентрату добавляют трехкратный объем 94% этанола, прибавляя его в реактор постепенно при непрерывно работающей мешалке. Выделившийся слизистый осадок отстаивают, надосадочную жидкость отсасывают в сборник с помощью вакуума, а оставшуюся суспензию фильтруют на фильтр-прессе. В качестве фильтрующего материала применяют лавсановую ткань ТЛФ-300. Влажный осадок полисахаридов направляют на сушку. Окончательное высушивание плантаглюцида проводят в вакуум-сушильном шкафу при температуре 50–60°C. Высушенный корж измельчают и просеивают.

Применяют плантаглюцид для лечения больных гипацидными гастритами, а также язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки, в случаях с нормальной и пониженной кислотностью. Применяют в период обострения и для профилактики рецидивов.

Мукалтин (Mucaltin) – препарат, содержащий смесь полисахаридов (сухую слизь), изготавливается из *травы алтея лекарственного*.

Измельченное сырье загружают в батарею экстракторов, заливают горячей водой и при температуре 99–100°C получают извлечение методом противоточного экстрагирования. Полученную вытяжку упаривают при 85–90°C до 1/10 первоначального объема. Охлажденный концентрат передают в реактор с мешалкой, в котором 92% этанолом при постоянном перемешивании осаждают полисахариды в течение 10–12 часов. Осадок отфильтровывают на нутч-филтре. Осадок снова возвращают в реактор, в который подают 92% этанол, перемешивают и снова отфильтровывают осадок. Хорошо отжатый осадок передают на сушку при температуре 65°C без вакуума до влажности 10–12%. Высушенный осадок измельчают до получения однородного тонкого порошка.

Используют в качестве отхаркивающего средства при острых и хронических заболеваниях дыхательных путей (при бронхитах, пневмонии, бронхоэктазии и др.)

Технология препаратов из животного сырья

В настоящее время большую часть биопрепаратов получают путем микробиологического синтеза с использованием методов генной инженерии. Но органы и ткани животного происхождения до настоящего времени являются важным источником сырья для производства простагландинов, гормонов, ферментов и других препаратов животного происхождения.

Сырье для производства органопрепаратов (ткани и железы) получают на бойнях от здоровых, нормально развитых животных. Вид животного и его возраст

подбирают с учетом максимально высокого уровня содержания требуемых биологически активных веществ. Свежие органы и ткани содержат значительное количество воды, балластных белков, липидов, минеральных веществ, продуктов клеточного обмена. Животное сырье чрезвычайно лабильно, микробиологически нестабильно и подвержено автолизу вследствие действия микроорганизмов и ферментов. Поэтому полученное после забоя животных сырье быстро перерабатывают или немедленно консервируют путем замораживания. Консервированное сырье, поступающее на переработку, очищают от механических примесей (загрязнений, остатков крови), освобождают от остатков посторонних тканей (жир, мясо) и измельчают на механизированных мясорубках – волчках, превращая в фарш. Дальнейшая специальная обработка сырья проводится в зависимости от типа получаемого препарата и необходимой степени его очистки.

По технологическому признаку органопрепараты подразделяют на:

- препараты, представляющие собой высушенные, обезжиренные и измельченные железы;
- экстракционные органопрепараты;
- высокоочищенные органопрепараты для парентерального введения.

Технология препаратов, представляющих собой высушенные, обезжиренные и измельченные железы. При получении препаратов этой группы (тиреоидин, аудиуретин и др.) измельченное сырье немедленно сушат в вакуум-сушилке при температуре, не превышающей 50°C, намазывая фарш тонким слоем на стеклянные или эмалированные противни. После этого материал обезжиривают, экстрагируя в аппаратах типа «Сокслета» органическими растворителями с низкой температурой кипения, хорошо извлекающими жиры и не разрушающими биологически активные вещества. Остатки растворителя удаляют из сырья просушиванием в вакуум-сушилке или на воздухе в вытяжном шкафу. Сухой обезжиренный материал превращают в порошок в фарфоровых шаровых мельницах. После стандартизации порошок переводят в лекарственные формы для энтерального применения (порошки, капсулы, таблетки).

Для получения **экстракционных органопрепаратов** и первичного извлечения (вытяжки-сырца) для производства максимально очищенных органопрепаратов подготовленное сырье (свежее или высушенное) подвергают экстрагированию соответствующим растворителем и методом. В качестве экстрагентов используют водные растворы кислот, ацетон, этанол с определенными значениями pH, обеспечивающими максимальный выход БАВ. Продолжительность экстракции – от нескольких часов до нескольких суток.

Как правило, применяется метод одно-, двух- или многократной мацерации в аппаратах, снабженных мешалками.

Полученный экстракт отделяют процеживанием, прессованием через плотные фильтр-ткани (бельтинг) или центрифугированием. Очистку от жиров и балластных белков проводят длительным отстаиванием (до 7 суток) при охлаждении (при температуре от 0 до -8°C) с последующим фильтрованием. Жиры из водного экс-

тракта также удаляют в виде застывшего на поверхности слоя после продолжительного отстаивания на холоде.

При получении сухих препаратов извлечения сгущают в вакуум-выпарных аппаратах и высушивают под вакуумом. В дальнейшем вытяжка-сырец может быть подвергнута более глубокой очистке и разделена на индивидуальные компоненты.

Технология органопрепаратов для парентерального введения. Органопрепараты этой группы представляют собой стерильные, очищенные от балластных веществ экстракты из животного сырья (питуитрин, витогепат) и препараты, изготовленные на основе индивидуальных БАВ (гормонов, ферментов и др.). Процесс изготовления органопрепаратов для инъекций на первых стадиях протекает так же, как и изготовление экстракционных препаратов.

Особенностью технологии парентеральных органопрепаратов является глубокая, максимальная очистка экстрактов от балластных веществ. Для освобождения от жира водные экстракты обрабатывают органическими растворителями (бензин, эфир и др.). Очистка достигается отстаиванием извлечений при охлаждении, высаливанием, термофракционированием, кислотнo-щелочной обработкой, фракционированием заменой растворителя. Освобождение извлечений от низкомолекулярных биологических примесей веществ (соли, кислоты, щелочи, органические жидкости) осуществляется диализом или электродиализом и ультрафильтрацией. При выделении индивидуальных биологически активных веществ широко используют различные методы хроматографии: ионообменную, адсорбционную, гель-хроматографию (проникающую), аффинную (лигандную) и другие способы.

В связи с тем, что большинство гормонов и других препаратов белковой и высокомолекулярной природы термолабильны и не способны выдерживать тепловую стерилизацию, их производят в асептических условиях, стерилизуя фильтрованием через мембранные фильтры или радиационным методом (для сухих субстанций). Поскольку водные растворы ряда гормонов быстро инактивируются при хранении, их разливают в герметические флаконы и ампулы и подвергают лиофильной сушке с последующей герметической укупоркой.

Органопрепараты подвергают стандартизации биологическими и химическими методами.

Особенности технологии препаратов поджелудочной железы

К препаратам поджелудочной железы относят гормон **инсулин**, продуцируемый β -клетками, и **ферменты** (протеолитические – трипсин, химотрипсин, липолитические – липаза, амилазные – амилаза).

Технология переработки поджелудочной железы носит комплексный характер, позволяющий получать широкий набор препаратов и исключающий инактивацию инсулина под влиянием протеолитических ферментов. Для этого свежие

или замороженные поджелудочные железы измельчают на мясорубке-волчке и экстрагируют ремацерацией первый раз 80–85% этанолом, второй раз – 57% этанолом, подкисленным ортофосфорной кислотой (хлористоводородной или серной) до значения рН 2,8–3. Подкисленный спирт способствует инаktivации фермента трипсина, находящегося в поджелудочной железе, благодаря чему удается сохранить инсулин в неизменном состоянии. Экстракцию ведут при постоянном перемешивании или с помощью роторно-пульсационного аппарата.

Полученные вытяжки объединяют, оставляют на холоде на 48 часов для осаждения белков, которые выпадают в виде осадка. Осадок отделяют центрифугированием и используют для получения ферментных препаратов.

Для выделения и очистки инсулина применяют фракционное осаждение по изоэлектрической точке и ионообменную хроматографию (наиболее прогрессивный способ очистки). Осуществляют сорбцию инсулина из прозрачной жидкости на макропористом сульфокатионите КУ-33-30/100 при значении рН 3,0–3,3 в режиме псевдооживления. Липиды удаляют путем промывки катионита 65–67% этанолом, при этом балластные белки удаляют промыванием 0,3 М раствором ацетатного буфера (рН 5,3).

Десорбцию инсулина осуществляют быстро с помощью 0,01–0,05М раствора аммонийного буфера (при рН 10) и немедленно подкисляют кислотой хлористоводородной до значения рН 4,5, добавляют ацетон. Выпавший осадок балластных веществ удаляют.

Инсулин осаждают раствором цинка ацетата (при рН 6,2), который затем растворяют в воде, подкисленной кислотой лимонной до значения рН 2,8. Раствор отстаивают в течение 1 часа, выпавший осадок балластных белков удаляют фильтрованием через кизельгур. Фильтрат смешивают с ацетоном, добавляют цинк хлористый и фенол, охлаждают до температуры 0°C. Для медленной кристаллизации инсулина создают условия с последовательным постепенным изменением рН раствора, что позволяет получать различные формы кристаллов и суспензии инсулина (пролонгированные формы препарата). Раствор подщелачивают до значения рН 8,5; оставляют на 2–3 минуты, затем создают значение рН 6,8, перемешивают 1 час; при значении рН 6,5 перемешивают 2 часа; при значении рН 6,2 и 6,0 перемешивают 2 часа и отстаивают 20 часов; при значении рН 5,8 перемешивают 2 часа и отстаивают 48–96 часов при температуре 5°C. Выпавшие кристаллы инсулина отделяют центрифугированием, промывают последовательно ледяной очищенной водой, ацетоном, эфиром. Досушивание проводят на воздухе или в сушильном шкафу.

Таким образом, получение инсулина складывается из следующих стадий:

1. Измельчение замороженных поджелудочных желез и экстракция кислым спиртовым раствором.
2. Осаждение балластных белков (рН 7,5) и освобождение от липидов.
3. Изоэлектрическое осаждение фракции инсулина (при рН 5,5) и осаждение спиртом, ацетоном, эфиром.

4. Очистка инсулина: осаждение солями, фракционирование методами ионообменной хроматографии, гель-фильтрации и др.
5. Переосаждение цинк-инсулина.
6. Кристаллизация инсулина.

К препаратам поджелудочной железы относят: **инсулин**, протамин цинк-инсулин СМК для инъекций, суспензию инсулина-протамина для инъекций, инсулин Семиленте, Бринсулмиди МК, Илетин, Инсулин Ленте «ХО-С», Инсулин Ленте СПП, Инсулин Лт ВО-С, Инсулин-Лонг СМК, Инсулонг СПП и Монотард.

Особенности технологии препаратов щитовидной железы

Препараты щитовидной железы представлены тиреодином и трийодтиронином гидрохлоридом.

Гормон **Тиреоидин (Tyreoidinum)** получают из высушенных обезжиренных щитовидных желез убойного скота.

Щитовидные железы извлекают немедленно после убоя, замораживают при температуре от -8 до -12°C и доставляют в морозильных камерах для переработки. Перед переработкой отобранные железы размораживают, быстро моют в воде, очищают от окружающих посторонних тканей: жира, соединительных тканей, мышц, крупных сосудов и т. д. Затем щитовидные железы измельчают в мясорубке-волчке, полученную кашку раскладывают на плоские эмалированные противни и высушивают в вакуумном сушильном шкафу при температуре, не превышающей 40°C . После высушивания материал обезжиривают в аппарате типа «Сокс-лет» органическими растворителями с низкой температурой кипения, хорошо извлекающими жиры. Остатки органических растворителей удаляют из сырья просушиванием в вакуум-сушилках при температуре не выше 40°C . Сухую обезжиренную массу измельчают в фарфоровых шаровых мельницах. Препарат стандартизируют по содержанию органически связанного йода, которого должно быть 0,17–0,23%. Действие тиреоидина связано с наличием в нем двух гормонов: тироксина и трийодтиронином. Химический тироксин отличается от трийодтиронином наличием в молекуле одного дополнительного атома йода. Тиреоидин назначают внутрь при недостаточной функции щитовидной железы.

Трийодтиронин гидрохлорид в настоящее время получают синтетическим путем, препарат соответствует по строению и действию естественному гормону щитовидной железы, выпускается в виде трийодтиронином гидрохлорида. Трийодтиронин в 3–5 раз более эффективен, чем тироксин, действует быстрее, так как он меньше связывается белками крови, транспортируется преимущественно в свободном виде и быстрее проникает через клеточные мембраны. Препарат назначают внутрь при недостаточной функции щитовидной железы. В более высоких дозах его применяют при избыточной тиреотропной функции гипофиза.

Препараты щитовидной железы представлены тиреодином и трийодтиронином гидрохлоридом, а также препаратами Тиреокомб (Thyreosomb), L-Тироксин 100

Берлин-Хеми (L-Thyroxin 100 Berlin-Chemie), Тиреотом (Thyreotom), Л-Тирок (L-Thyrok).

Особенности технологии препаратов гипофиза

Из *передней доли гипофиза* убойных животных крупного рогатого скота, овец и свиней, получают адренокортикотропный гормон (АКТГ) – кортикотропин, тиреотропный гормон – тиротропин.

Кортикотропин (Corticotropinum) – адренокортикотропный гормон (АКТГ), который образуется в базальных клетках передней доли гипофиза. Это полипептидный гормон, состоящий из 39 аминокислот.

Из свежемороженых передних долей гипофизов готовят фарш, который экстрагируют подкисленным ацетоном (1% раствор HCl в 90% ацетоне). Кислая водно-ацетоновая вытяжка центрифугируется. АКТГ и лактогенный гормон из раствора осаждаются ацетоном. Эта смесь отстаивается на холоду при температуре от -2 до -5°C в течение 10–12 часов. Осадок отделяют, промывают на нутч-фильтре охлажденным 98% ацетоном и высушивают. Кислый ацетонированный порошок растворяют в воде подкисленной уксусной кислотой, и постепенно добавляют раствор аммиака до значения pH 5,0. В изоэлектрической точке осаждается лактогенный гормон. Осадок отделяют центрифугированием и используют для получения препарата лактина.

После отделения лактогенного гормона к оставшемуся осадку добавляют аммонийно-ацетатный буферный раствор (pH 5,0) и пропускают через колонку, заполненную катионитом КМ-сефадекс К-25 (УКС-50). Десорбцию кортикотропина, связанного на ионообменной смоле, проводят этанольным раствором аммонийно-ацетатного буфера. Из элюата АКТГ осаждают этанолом. Осадок отделяют центрифугированием, промывают этанолом, ацетоном и высушивают. Получают суспензию АКТГ активностью 70–90 ЕД/мг. Стандартизуют АКТГ биологическим методом.

Технология выделения адренокортикотропных гормонов постоянно совершенствуется, особенно на стадиях экстракции, а также очистки от балластных белковых веществ. Большинство гормональных препаратов в настоящее время получают биотехнологическими методами с использованием генной инженерии.

Препараты надпочечников

Препараты надпочечников – это адреналина гидрохлорид, адреналина гидротартрат, кортизона ацетат, гидрокортизон, преднизолон, метилпреднизолон, дексаметазон, синаплан и др.

Надпочечники крупного рогатого скота служат сырьем для получения адреналина и кортикостероидов. После убоя крупного рогатого скота надпочечники извлекают немедленно в течение первого получаса, замораживают или консерви-

руют, потому что адреналин, как производное пирокатехина, быстро окисляется в водном растворе. Разработана технология комплексной переработки надпочечников с целью выделения биологически активных веществ разного строения.

Надпочечные железы измельчают в мясорубке-волчке из нержавеющей стали или покрытой внутри эмалью. Фарш смешивают с сухим льдом и оставляют на 36 часов при температуре -2°C . Этим достигается интенсификация процесса экстракции. Экстрагирование проводят подкисленным спиртом 3 раза.

Вытяжки объединяют, спирт отгоняют под вакуумом. Водный остаток упаривают до 1/15 первоначального объема при температуре не выше 40°C . Кубовый остаток смешивают с тремя частями охлажденного ацетона и оставляют на 20 часов при температуре от 0 до -5°C . Выпавший осадок отделяют и выбрасывают. Из оставшейся жидкости отгоняют ацетон под вакуумом. Водную вытяжку второй раз отстаивают на холоде при $+5$ – 10°C . Вытяжку отделяют от остатка, а остаток промывают 50% спиртом. Эти спиртовые смывы, а также смыв из куба после отгонки спирта (см. выше), объединяют и под вакуумом отгоняют спирт.

Водный остаток фильтруют, фильтрат обрабатывают охлажденным ацетоном. Осадок отбрасывают, а водную часть концентрируют под вакуумом и соединяют с основной вытяжкой. Эту вытяжку охлаждают и 3–4 раза экстрагируют дихлорэтаном из расчета 3 л дихлорэтана на 10 л вытяжки. В дихлорэтан переходят кортикостероиды, а в водной фазе остается основная масса адреналина.

Дихлорэтановые извлечения с кортикостероидами взбалтывают с небольшим количеством воды, после чего смесь помещают на 10–12 часов в холодильную камеру при температуре -10 – -15°C . Отделившийся водный слой, содержащий некоторое количество адреналина, замерзает в виде корки, хорошо отделяемой от дихлорэтанового извлечения. Дихлорэтановое извлечение выпаривают под вакуумом до полного удаления дихлорэтана. Остаток растворяют в 70% спирте и оставляют при 0°C на 10–12 часов. Спиртовую жидкость фильтруют через бумагу и 3–4 раза обрабатывают петролейным эфиром. Из очищенного спиртового раствора под вакуумом удаляют спирт, а остаток (сиропообразная масса) растворяют в изотоническом растворе натрия хлорида, консервированном 10% этиловым спиртом. Этой же жидкостью разбавляют раствор из расчета получения 1 л из 25 кг надпочечников свиней из 40 кг надпочечников крупного рогатого скота. После этого раствор доводят до pH 4,2–4,5 и последний раз выдерживают при температуре $+2$ – $+5^{\circ}\text{C}$. После стандартизации фильтруют через бактериальный фильтр и с соблюдением правил асептики заполняют ампулы.

Адреналин получают из водной вытяжки, отделенной от дихлорэтана после вымораживания, которую подщелачивают 25% раствором аммиака до значения pH 9,2. Выпадает адреналин-основание. Для полноты его осаждения жидкость отстаивают в течение суток при температуре 10 – 12°C . Отстоянную жидкость фильтруют и собирают кристаллы адреналина, которые промывают крепким спиртом, а затем эфиром. Полученный адреналин-сырец, с целью дальнейшей очистки, растворяют в воде, подкисленной хлороводородной кислотой. Осадок собирают на

фильтре, промывают последовательно: водой, спиртом, эфиром. Выпускают в виде адреналина гидрохлорида и адреналина гидротартрата.

Адреналина гидрохлорид (*Adrenalini hydrochloridum*) представляет собой белый или слегка розовый кристаллический порошок. Чистый и подсушенный адреналин растворяют в 0,01 М растворе хлороводородной кислоты в соотношении 1:1000, консервируют хлорбутанолом и натрия бисульфитом; pH 3,0–3,5. В асептических условиях проводят стерильную фильтрацию. Заполняют обычно или в ампулы в токе инертного газа, или во флаконы темного стекла.

Адреналина гидротартрат (*Adrenalini hydrotartras*), белый или белый с сероватым оттенком кристаллический порошок. Легко изменяется под действием света и кислорода воздуха. Хорошо растворяется в воде, в спирте. Водные растворы (pH 3,0–4,0) более стойкие, чем растворы адреналина гидрохлорида. Стерилизуют при 100°C в течение 15 минут.

По действию адреналина гидротартрат не отличается от адреналина гидрохлорида. Применяют как местное сосудосуживающее, при простой открытоугольной форме глаукомы.

Глюкокортикостероиды оказывают противовоспалительное, десенсибилизирующее и антиаллергическое действие.

Для их получения корковую часть надпочечников измельчают и экстрагируют эфиром, далее гормоны переводят в спирт, а затем в изотонический раствор хлорида натрия.

Кортизона ацетат (*Cortisoni acetat*), белый порошок, практически нерастворимый в воде, малорастворимый в спирте. Назначают внутрь или внутримышечно (в виде суспензии) при наличии показаний к применению глюкокортикостероидов.

Гидрокортизон (*Hydrocortisonum*) по действию на организм близок к кортизону, но несколько более активен. В медицинской практике применяют: гидрокортизон, гидрокортизона ацетат, гидрокортизона сукцинат.

Гидрокортизон (свободный спирт) используется в основном для изготовления лекарственных форм: гидрокортизона ацетат (*Hydrocortisoni acetat*) – наружно применяют в виде 1% мази при аллергических болезнях кожи; микрористаллическая суспензия гидрокортизона, которую вводят внутрисиновиально по 5–25 мг; суспензия гидрокортизона ацетата 2,5% для инъекций (*Suspensio Hydrocortisoni acetati 2,5% pro injectionibus*) в ампулах по 2 мл и готовят 0,5% глазную мазь (*Unguentum hydrocortisoni acetatis 0,5%*); мазь гидрокортизоновая 1% (*Unguentum hydrocortisoni 1%*); мазь «Кортикомицетин» (*Unguentum «Corticomycesinum»*). Мази применяют при воспалительных и аллергических заболеваниях кожи, в том числе осложненных микробной флорой, чувствительной к левомецетину.

Гидрокортизона гемисукцинат (*Hydrocortisoni hemisuccinas*) выпускается для инъекций в виде натриевой соли в лиофилизированной форме. Препарат применяют при острой недостаточности надпочечников, при бронхоастматическом

статусе, для лечения шока при инфаркте миокарда, для лечения тиреотоксического криза.

Преднизон (Prednison) выпускается обычно в виде **преднизона ацетата (Prednisoni acetate)**. По характеру действия и показаниям к применению близок к кортизону, но в 3–5 раз более активен.

Преднизолон (Prednisolonum) – это дигидрированный аналог гидрокортизона. По действию и активности близок к преднизону. Применяют при ревматизме, инфекционном неспецифическом полиартрите, бронхиальной астме, острой лимфатической и миелоидной лейкемии и других показаниях к применению глюкокортикостероидов.

Преднизолон гемисукцинат (Prednisolonhemisuccinas) выпускается в лиофилизированном виде. Показания к применению такие же, как для преднизолона. Применяют внутривенно или внутримышечно.

Для местного применения при кожных заболеваниях выпускают **0,5% преднизолоновую мазь**, которая применяется при воспалительных и аллергических заболеваниях кожи немикробной этиологии. Способ применения и противопоказания такие же, как для мази гидрокортизоновой.

Метилпреднизолон (Methylprednisolonum) – это аналог преднизолона. По активности близок к преднизону и преднизолону, но не обладает минералокортикоидной активностью, что обеспечивает лучшую переносимость.

Дексаметазон (Dexamethasonum) – вещество, характерной особенностью химического строения которого является наличие в его молекуле атома фтора. По действию на организм близок к другим глюкокортикостероидам, но более активен, оказывает сильное противовоспалительное и антиаллергическое действие. Показания к применению в основном такие же, как и для других аналогичных препаратов: ревматоидный артрит, дерматозы, лимфогранулематоз, нефротический синдром.

Для применения в офтальмологической практике выпускаются глазные капли: дексаметазона 0,1% глазная суспензия (во флаконах по 10 мл); офтандексаметазон, содержащий в 1 мл 1 мг (0,1%) дексаметазона 21-фосфата. Эти капли применяются при кератитах, иритах, а также для уменьшения воспалительных явлений после глазных операций, травме.

Глазные-ушные капли «Дексона» («Дехона») содержат 0,1% раствор дексаметазона натрия фосфата и 0,5% раствор неомицина сульфата. Выпускаются во флаконах-капельницах по 5 мл. Применяют при кератитах, блефаритах, воспалении среднего уха и др.

Синафлан (Synaflanum). Белый с кремовым оттенком кристаллический порошок, практически не растворяется в воде, растворяется в спирте. Близок по строению к преднизолону, дексаметазону, но содержит в молекуле два атома фтора – в положении С6 и С9. Является действующим веществом мази синафлана, аналогичной по действующему началу и лечебному эффекту мази «Синалар».

Мазь синафлана 0,025% (Unguentum Synaflani 0,025%). Мазь светло-желтого цвета. Применяют при местных воспалительных заболеваниях кожи и слизистых оболочек, экземе, ограниченном псориазе и др. Форма выпуска: в алюминиевых тубах по 10 мл или 15 г.

Вопросы для самоконтроля

1. Какие предпосылки определили появление максимально очищенных экстракционных препаратов?
2. Отличительные особенности геленовых и новогаленовых препаратов?
3. Принципы и критерии выбора экстрагентов для новогаленовых препаратов?
4. В чем заключается механизм высаливания и что такое лиотропный ряд?
5. При каких условиях возможно проведение жидкостной экстракции?
6. Каким образом можно интенсифицировать процесс жидкостной экстракции?
7. Чем отличаются микро- и ультрафильтрация?
8. В чем заключается механизм работы обратноосмотических мембран?
9. Какие виды сорбции используются при выделении БАВ из природного сырья?
10. Каким методом хроматографии удобно работать с высококонцентрированными растворами?
11. На чем основан механизм работы обратнофазной хроматографии?
12. Какие вещества можно выделять с помощью ионообменной хроматографии?
13. Отличия схемы работы аффинной хроматографии от других типов сорбции?
14. На чем основана возможность разделения веществ с различной молекулярной массой с помощью гель-фильтрации?
15. Какими методами проводят кристаллизацию (перекристаллизацию)?
16. На чем основаны методы разделения БАВ с помощью электрофореза и электродиализа?
17. На чем основываются технология препаратов флавоноидов, полисахаридов и гликозидов?
18. Какими методами очищают инсулин?
19. Какие технологические приемы позволяют получать инсулин пролонгированного типа действия?

ПРАКТИЧЕСКОЕ ЗАНЯТИЕ 1

Технология препаратов, содержащих флавоновые вещества (фламина, ликвиритона, калефлона, танацехола)

Технология указанных препаратов основана на способности флавоновых гликозидов хорошо растворяться в этиловом спирте и горячей воде, плохо – в холодной воде, на применении избирательных для флавоновых гликозидов растворителей: этилацетата, н-бутанола, а также избирательного для них полиамидного сорбента.

Основные данные, необходимые для выполнения работы по получения препаратов, приведены в таблице 1.

Стадии технологического процесса

1. Экстрагирование сырья методом перколяции спиртом этиловым в концентрации от 50 до 96%. Используется десятикратный объем экстрагента по отношению к массе сырья.
2. Очистка первичного извлечения от липидов и смол осуществляется методом смены растворителя (спирта на воду) с последующей фильтрацией образовавшегося осадка.
3. Очистку вытяжки от водорастворимых балластных веществ (углеводов, минеральных солей, аминокислот) проводят избирательной экстракцией флавоновых гликозидов этилацетатом, н-бутанолом или избирательной сорбцией их на полиамидном сорбенте с последующей десорбцией 20% этиловым спиртом.
4. Концентрирование очищенной вытяжки проводят в вакуум-выпарном аппарате.
5. Готовый продукт получают путем высушивания сгущенной вытяжки в по вакуумом.

Таблица 1

Данные, необходимые для выполнения работы по получения флавоновых препаратов

№ п/п	Наимено- вание препарата	Сырьё	Выход препарата (в условиях лаборатории) % от воздуш- но-сухого сырья	Концентра- ция этанола в экстрагенте, %	Порядок выполнения
1	2	3	4	5	6
1.	Фламин Flaminum	Цветки бессмертника песчаного Flores Helichrysi arenarii	4,0	50	Спирто-водную вытяжку, полученную методом перколяции, подвергают упариванию путем отгонки под вакуумом до 1/3 от первоначального объёма вытяжки (удаление спирта). Сгущенную вытяжку (водный раствор) отстаивают в течение 0,5 часа и отфильтровывают. Осадок на фильтре промывают горячей водой. Флавоновые гликозиды из фильтрата экстрагируют смесью этилацетата со спиртом (9:1) в делительной воронке. Операцию повторяют 3–4 раза, используя каждый раз по 5 мл чистого экстрагента. Объединённую этилацетатную вытяжку обезвоживают безводным натрия сульфатом, упаривают в вакуум-выпарной установке до 5 мл. Остаток переносят в предварительно взвешенную выпарительную чашку и проводят окончательное удаление растворителя на водяной бане в вакуум-сушильном аппарате при температуре не выше 80°C в течение 30 мин. (до остаточного содержания влаги не более 5%), после чего чашку с порошком снова взвешивают и определяют выход готового продукта.

1	2	3	4	5	6
2.	Ликвири- тон Liquiritonum	Корни Солодки голой Radices Glycyrrhizae glabrae	0,7	96	Спиртовую вытяжку, полученную методом перколяции, упаривают до сиропоподобной консистенции, обрабатывают 15 мл горячей воды и фильтруют. Фильтрат (водный раствор флавоноидных и сопутствующих веществ) очищают методом сорбции, 5 г гранулированного полиамидного сорбента суспендируют в воде в конической колбе, сорбент переносят в колонку и пропускают через него полученную вытяжку (сорбция флавоноидов) со скоростью 2 мл/мин. Далее через слой сорбента пропускают 50 мл холодной очищенной воды (удаление с сорбента водорастворимых примесей). Для элюирования флаваноидов используют 20 % этанол (25 мл), его пропускают через слой сорбента и на выходе собирают окрашенную прозрачную вытяжку (элюат). Спирто-водный элюат, содержащий флавоноиды, помещают в заранее взвешенную выпарительную чашку и высушивают в вакуумном сушильном шкафу до получения сухого остатка. Чашку с полученным продуктом взвешивают и определяют выход продукта.
3.	Калефлон Cal- eflonum	Цветки Ноготков лекарственных Flores Calendulae officinalis	1,0	80	Спирто-водную вытяжку, полученную методом перколяции, упаривают до 1/4 первоначального объема, разбавляют равным объемом очищенной воды и фильтруют, не охлаждая. Гидрофобные балластные вещества экстрагируют хлористым метиленом в делительной воронке. Операцию повторяют 3–4 раза, используя каждый раз

1	2	3	4	5	6
					5 мл свежего экстрагента. Водную вытяжку снова помещают в делительную воронку, и флавоноиды экстрагируют н-бутанолом. Операцию повторяют 4 раза, используя каждый раз 5 мл экстрагента. Бутанольную вытяжку помещают в заранее взвешенную выпарительную чашку и высушивают в вакуумном сушильном шкафу до получения сухого остатка. Чашку с полученным продуктом взвешивают и определяют выход продукта.
4.	Танацехол Tanacetolum	Цветки пижмы Flores Tanacetī	2,0	90	Спирто-водную вытяжку, полученную методом перколяции, упаривают до получения густой смолообразной массы. Упаренный экстракт разбавляют 100 мл горячей очищенной воды, фильтруют и переносят в делительную воронку. Гидрофобные балластные вещества экстрагируют хлористым метилом. Операцию повторяют 3 раза, используя каждый раз 5 мл экстрагента. Водную вытяжку снова помещают в делительную воронку, и флавоноиды экстрагируют н-бутанолом. Операцию повторяют 3 раза, используя каждый раз 5 мл экстрагента. Бутанольную вытяжку помещают в заранее взвешенную выпарительную чашку и высушивают в вакуумном сушильном шкафу до получения сухого остатка. Чашку с полученным продуктом взвешивают и определяют выход продукта.

Препараты, содержащие флавоноид, представляют собой аморфные порошки жёлтого (фламин, ликвиритон) или коричневого (калефлон, танацехол) цвета, горького вкуса. Выпускаются в виде таблеток по 0.05 г (фламин), по 0.1 г (ликвиритон, калефлон, танацехол) или гранул (фламин).

Контрольные вопросы

1. Какие балластные вещества содержатся в первичной вытяжке при производстве фламина?
2. Какие вещества выпадают в осадок при замене спирта водой?
3. Почему для экстракции флавоновых гликозидов (технология фламина) целесообразно использовать этилацетат?
4. С какой целью к этилацетату добавляют этанол?
5. Для чего экстракцию флавоноидов этилацетатом (технология фламина) и н-бутанолом (технология калефлона, танацехола) проводят несколько раз небольшими порциями экстрагента?
6. Чем можно объяснить избирательную сорбцию флавоновых гликозидов на полиамидной основе?
7. Почему полиамидный сорбент помещают в колонку после суспендирования в воде?
8. Почему сорбент используют в гранулированном виде? Какое значение имеет размер его частиц.
9. Как проводится стандартизация флавоноидсодержащих препаратов?

Технология антрагликозида (антрасеннин)

Антрагликозиды хорошо растворяются в воде, этаноле и метаноле, поэтому из сырья они выделяются водой, водно-спиртовыми смесями и метанолом.

Агликоны антроценпроизводных, наоборот, хорошо растворяются в органических растворителях и значительно хуже – в воде.

Сырьё – листья сенны (*Flolia Sennae*) или кассии.

Кроме антрагликозидов (глюкоалоз-эмодин, глюкорейн, сеннозиды А и В) листья сенны содержат флавоноиды, смолистые вещества, слизи, макро- и микро-элементы и другие биологически активные веществ

Выход препарата составляет 2,7–2,8% от сырья.

Стадии технологического процесса

1. Экстрагирование сырья методом перколяции 65% этиловым спиртом (используется десятикратный объём экстрагента по отношению к массе сырья).
2. Очистка вытяжки от смол методом замены растворителя (этанола на воду).
3. Получение Са-солей антрагликозидов и их осаждение методом замены растворителя (воды на этанол).
4. Фильтрация и высушивание полученного осадка.

Порядок выполнения работ

Полученную методом перколяции спирто-водную вытяжку упаривают до 1/5 первоначального объёма (до полного удаления спирта). Водный остаток отстаивают на холоде в течение часа и фильтруют.

К фильтрату добавляют 1.25 мл 10% спиртового раствора кальция хлорида и перемешивают в течение 15–20 минут. Происходит образование Са-солей антрагликозидов. Для нейтрализации образующейся хлористоводородной кислоты к раствору добавляют 0,2 мл (5 капель) смеси раствора аммиака со спиртом (25:75).

Проверяют pH раствора (6,5–6,7) по универсальной индикаторной бумаге. С целью осаждения Са-солей антрагликозидов (замена растворителя) раствор тонкой струёй выливают в колбу с пятикратным объёмом 96% этилового спирта. Появляется красно-бурое окрашивание и выпадает хлопьевидный осадок.

Осадок отфильтровывают, высушивают на воздухе, оформляют и сдают преподавателю.

Антрасеннин (Antrasenninum) представляет собой порошок бурого цвета, гигроскопичный, превращающийся под действием влаги в смолистую тёмную массу. Содержит не менее 20% Са-солей антрагликозидов (сеннозидов), выпускается в виде таблеток по 0,07 г.

Контрольные вопросы

1. На каких свойствах основана технология выделения антрагликозидов из растительного сырья?
2. Какие методы очистки используются в технологии антрасеннина?
3. Какие балластные вещества переходят в первичную вытяжку?
4. С какой целью в данном технологическом процессе проводят реакцию образования кальциевых солей антрагликозидов?
5. Почему необходимо контролировать значение pH при реакции образования кальциевых солей антрагликозидов?
6. На чём основано выделение кальциевых солей антрагликозидов в виде осадка?
7. Какие препараты, содержащие антрагликозиды, вам известны?
8. Каким образом проводится их стандартизация?

ПРАКТИЧЕСКОЕ ЗАНЯТИЕ 2

Технология препаратов, содержащих полисахариды (плантаглюцид)

Полисахариды являются высокомолекулярными углеводами, полимерами моносахаридов (гликаны). Если полисахарид состоит из одинаковых моносахаридных остатков, он называется гомополисахаридом или гомогликаном, а если из разных – гетерополисахаридом или гетерогликаном. Молекулы полисахаридов представляют собой длинные линейные или разветвлённые цепочки моносахаридных остатков, соединённых гликозидной связью. При гидролизе образуют моносахариды или олигосахариды.

Свойства полисахаридов значительно отличаются от свойств их мономеров и зависят не только от состава, но и от строения (в частности, разветвлённости) молекул. Они могут быть аморфными или даже нерастворимыми в воде.

Сырьё – листья подорожника большого (*Folia Plantaginis majoris*) – содержит 30% полисахаридов, в том числе слизь (до 11%), иридоидный гликозид аукубин, горькие вещества, каротиноиды, аскорбиновую кислоту, холин.

Стадии технологического процесса

1. Экстрагирование сырья методом мацерации горячей водой (используется десятикратный объём экстрагента по отношению к массе сырья).
2. Концентрирование водной вытяжки под вакуумом.
3. Осаждение полисахаридов 96% этиловым спиртом, фильтрование и высушивание полученного осадка.

Порядок выполнения работ

Измельчённое сырьё помещают в колбу, снабжённую обратным холодильником, при возможности целесообразно исходное сырьё обработать острым паром в течение 20 минут. Затем сырьё заливают кипящей водой и экстрагируют в течение часа на кипящей водяной бане (80–85°C). Полученную вытяжку отфильтровывают, сырьё отжимают, отжим присоединяют к вытяжке. Вытяжку упаривают под вакуумом до 1/10 первоначального объёма.

К кубовому остатку добавляют трехкратный объём 96% этилового спирта, перемешивают в течение полутора часов. Выпавший осадок отфильтровывают на нутч-филт্রে и высушивают при 70°C.

Плантаглюцид (*Plantaglucidum*) представляет собой порошок серого цвета, горького вкуса, содержит 92% полисахаридов, которые представлены в основном

пектиновыми веществами – полигалактуронидами (содержат галактуроновую кислоту, галактозу, рамнозу). Выпускается в виде гранул тёмно-серого цвета, сладкого вкуса, растворимых в воде, содержащих плантоглоцид и сахарную пудру в соотношении 1:1.

Контрольные вопросы

1. С какой целью при экстракции листьев подорожника используется горячая вода (обработка паром)?
2. Для чего необходимо проводить стадию концентрирования водного извлечения?
3. В чём состоит механизм осаждения высокомолекулярных соединений спиртом?
4. Почему плантаглоцид целесообразно выпускать в виде гранул?
5. Для чего при получении лекарственной формы к полисахаридам прибавляют сахарную пудру в соотношении 1:1?
6. Каким фармакологическим действием обладает плантаглоцид?

ПРАКТИЧЕСКОЕ ЗАНЯТИЕ 3

Технология препаратов индивидуальных веществ (кофеин)

Кофеин (Coffeinum) – это алкалоид, содержащийся в кофе (*Coffea arabica* L. семейства мареновых – Rubiaceae), чае (*Thea sinensis* семейства Theaceae), орехах кола и других растениях. Зёрна кофейного дерева и листья чая содержат 1–3% кофеина.

Кофеин – слабое основание, даёт неустойчивые соли с кислотами. Водные растворы имеют нейтральную реакцию. Кофеин растворим в воде (1:80 при 15°C и 1:2 при 100°C), хлороформе (1:9), спирте (1:50), плохо растворим в эфире (1:3000).

Растворимость кофеина в воде значительно повышается в присутствии некоторых солей, например, бензоата натрия, с которыми кофеин образует двойное соединение.

Получают кофеин как из природного сырья (чаще из отходов чайного производства – чайной пыли, формовочного материала и т.д.), так и полным или частичным синтезом. Выход кофеина составляет до 5% от массы сырья.

Кофеин представляет собой белый кристаллический порошок горьковатого вкуса, без запаха.

Кофеин выпускается в виде порошка, а также входит в состав сложных таблеток. Кофеин – бензоат натрия (Coffeinum natrii benzoas) – выпускается в виде таблеток по 0,1 и 0,2 г, 10% и 20% растворов для инъекций в ампулах.

Стадии технологического процесса

1. Экстрагирование сырья методом трёхкратной мацерации горячей водой при кипячении в присутствии магния оксида.
2. Подкисление вытяжки до pH 3, её концентрирование и фильтрация.
3. Очистка кофеина от сопутствующих алкалоидов методом экстракции жидкостью жидкостью (экстрагирование кофеина хлористым метиленом).
4. Получение технического кофеина (упаривание хлористого метилена).

Порядок выполнения работ

В колбу с обратным холодильником помещают 2–3 г чая, взвесь магния оксида (1 г) в воде (6 мл), 30 мл воды и кипятят 15 минут. Вытяжку декантируют, в колбу наливают 15 мл воды, снова кипятят с обратным холодильником, отстаивают 5 минут и декантируют. Операцию повторяют ещё раз.

Объединённую водную вытяжку подкисляют разбавленной серной кислотой до pH 3 (контроль по универсальной индикаторной бумаге), отгоняют до 10 мл.

После охлаждения фильтрат помещают в делительную воронку и 3 раза экстрагируют хлористым метиленом (по 5 мл на каждую экстракцию). Объединённую хлористометиленовую вытяжку промывают в делительной воронке 4 мл 5% раствора натрия гидроксида, затем 5 мл воды, обезвоживают безводным натрием сульфатом и помещают в круглодонную колбу. Экстракт концентрируют, отгоняя хлористый метилен под вакуумом до остатка 5–8 мл, который переносят в выпарительную чашку, упаривают на водяной бане в вытяжном шкафу досуха.

Контрольные вопросы

1. На каких свойствах кофеина основана технология его выделения из растительного сырья?
2. С какой целью экстракцию алкалоидов проводят в присутствии магния оксида?
3. Почему экстракцию кофеина из водного раствора хлористым метиленом осуществляют многократно небольшими порциями?
4. За счет чего кофеин можно отделить от сопутствующих алкалоидов экстракционным методом?
5. Из какого сырья в промышленных условиях производят кофеин?
6. Применение кофеина в медицинской практике?

ТЕМА 2

ПРЕПАРАТЫ ИЗ СВЕЖЕГО СЫРЬЯ. ТЕХНОЛОГИЯ БИОГЕННЫХ СТИМУЛЯТОРОВ

Цель: Сформировать системные знания и умения по получению и контролю качества препаратов из свежего растительного сырья и биогенных стимуляторов.

Вопросы для самоподготовки к занятию

1. Общая характеристика препаратов из свежего сырья.
2. История развития препаратов, получаемых из свежих растений.
3. Особенности экстрагирования свежего растительного сырья.
4. Способы получения соков из свежего растительного сырья.
5. Особенности очистки и стабилизации соков, извлечений из свежего растительного сырья.
6. Сгущенные соки. Сухие соки.
7. Биогенные стимуляторы, их свойства и условия продуцирования.
8. Современные сведения о химической природе биогенных стимуляторов.
9. Биогенные препараты растительного происхождения.
10. Биогенные препараты животного происхождения.
11. Препараты из иловой лечебной грязи (минерального происхождения).
12. Стандартизация препаратов биогенных стимуляторов.

Теоретический материал

Препараты из свежих растений

Особенностью препаратов, получаемых из свежих растений, является наличие в их составе всего комплекса биологически активных веществ, содержащихся в растительном объекте, в нативном состоянии.

Большинство галеновых и новогаленовых препаратов готовят из высушенного лекарственного сырья, которое по качественному и количественному составу биологически активных веществ не всегда равноценно свежесобранному растению. Во время заготовки, сушки и хранения БАВ подвергаются изменениям вследствие энзиматических процессов, действия кислорода воздуха и многих других факторов. Исследования показывают, что после 1 года хранения лекарственного сырья содержание биологически активных веществ (особенно сердечных гликозидов и эфирных масел) резко уменьшается.

В некоторых случаях препараты свежих растений обладают большей активностью, чем эффекты соответствующих препаратов, полученных из сухого сырья.

Так, сок красавки оказывает более сильное действие, чем фармакологических эффект эквивалентной дозы атропина, а настойка из свежих корней валерианы лекарственной в 2–3 раза активнее настойки, полученной из сухих корней. Кроме того, витаминная и фитонцидная активность наблюдается чаще в препаратах свежих растений. Поэтому в ряде случаев целесообразно использовать препараты из свежих растений.

В то же время производство препаратов из свежего сырья ограничивается сезонным характером его использования, низкой стабильностью и необходимостью быстрой переработкой сырья сразу же после его заготовки.

Современные препараты из свежих растений можно отнести к двум группам: 1 – *соки*; 2 – *экстракционные препараты*.

Способы получения соков из свежего растительного сырья

Соки – это одна из наиболее физиологически полноценных форм приема растительной пищи, в которой сохраняется максимальное количество неустойчивых, но необходимых организму биологически активных веществ в их натуральном или мало измененном виде.

Различают следующие **виды соков**:

- *натуральные*, выработанные из одного вида сырья,
- *сгущенные или сухие*, полученные из натуральных соков путем частичного или полного удаления воды.

Сырье для получения сока должно быть соответствующего качества (свободное от примесей и загрязнений). Переработку следует вести в первые 2 часа после его сбора.

Особенность подготовки сырья заключается в необходимости максимально высокой степени его измельчения, обеспечивающей разрушение как можно большего числа клеток. Это связано с тем, что живые клетки находятся в состоянии тургора и не пропускают через свою стенку биологически активные вещества.

Вымытое и просушенное свежее растительное сырье дважды пропускают через машины-волчки или через вальцы до получения кашицеобразной смеси. Измельчающие машины работают по принципу растирания и раздавливания, что при отсутствии у свежего сырья хрупкости позволяет достичь высокой степени дисперсности его частиц. Измельченную мезгу заворачивают в холщовые мешки, которые по 5–6 штук помещают в цилиндр пресса, накладывая друг на друга, прокладывая между ними пластинки из нержавеющей стали и прессуют под высоким давлением на гидравлических прессах с целью получения сока. Если сока в сырье недостаточное количество, то материал до прессования настаивают со спиртом.

Для более полного выделения сока также можно использовать вальцевой электроплазмоллизатор, в котором разрушение клеточных оболочек происходит под влиянием электрических разрядов, создаваемых с помощью переменного электрического тока, подаваемого к рабочим частям аппарата, между которыми подается сырье.

Для отжима сока помимо пресса можно использовать центрифугу или центробежную соковыжималку (для мясистого сырья). Причем соки, полученные на центрифуге или соковыжималке, лучше, чем соки, полученные при помощи пресса, так как центрифужный сок готовится в 3–4 раза быстрее и меньше окисляется.

Очистка сока. Полученные соки содержат большое количество балласта: остатков клеточных оболочек, белков, ферментов, слизи и поэтому неустойчивы. Для очистки их обрабатывают 95% спиртом. К каждому 85 частям выжатого сока прибавляют по массе 15 частей 95% этанола, в котором растворен хлорэтан (0,3% от общей массы жидкости). Если активными веществами сока являются гликозиды, то для его очистки используют нагревание. Сок быстро нагревают до температуры 80–85°C, выдерживают 30 минут, а затем быстро охлаждают. Такая смена температур способствует инаktivации ферментов и свертыванию белковых веществ, чему способствует также и добавление спирта. От взвешенных частичек растительного материала соки очищают отстаиванием при температуре не выше 8°C. Выпавшие осадки отделяют центрифугированием. Получают чистый, прозрачный сок.

С учетом природы исходного сырья, состава веществ, водной среды полученный сок характеризуется низким уровнем микробиологической стабильности. Для ее обеспечения используются следующие приемы:

– *Тепловая обработка* (пастеризация, консервирование горячим асептическим розливом). Пастеризованные соки получают путем фасовки в тару, герметичной укупорки и нагревания по установленному режиму при температурах ниже 100°C (пастеризация) или при 100°C и выше (стерилизация). Консервирование горячим розливом осуществляют путем нагрева сока до 95–98°C, фасовки при этой температуре в горячую, заранее подготовленную тару с немедленной укупоркой и последующей выдержкой в течение нескольких минут в горячем виде, затем охлаждения на воздухе или искусственным путем. Асептическое консервирование включает кратковременный нагрев сока при температуре 115–125°C, быстрое охлаждение до 35–40°C и розлив охлажденного сока в стерильных условиях в стерильную тару.

– *Сгущение (концентрирование) или сушка.* При сгущении стабилизирующее влияние оказывает высокая температура процесса и возросшая концентрация сухих веществ, осмотическое давление которых неблагоприятно для развития микроорганизмов.

– *Добавление химических консервантов* осуществляется путем внесения в сок консервирующих средств: 16–18% этилового спирта, хлорбутанолгидрата, натрия сорбата, натрия метабисульфита и др.

Натуральные (несгущенные) соки растений

Подорожника сок (*Plantaginis succus*) получают из свежих *листьев подорожника большого и сока травы подорожника блошного*.

Процесс состоит из следующих стадий:

- сбор сырья,
- измельчение,
- прессование,
- консервирование сока,
- отстаивание,
- фильтрование.

Свежесобранные листья подорожника большого измельчают на машинах-волчках. Пакеты с измельченным сырьем укладывают на дно поддона гидравлического пресса с решеткой. Между пакетами помещают дренажную решетку из нержавеющей стали и отжимают сок. В результате прессования получают 56,6–60% сока. Жом вторично измельчают на волчках, отжимают на прессе и получают еще 10% сока. К отжатому соку немедленно добавляют 25 частей этилового спирта 90% при постоянном перемешивании, что обеспечивает 20% его содержания в конечной смеси. Сюда же при работающей мешалке загружают 0,15% натрия метабисульфита. Затем отбирают пробу для определения содержания спирта, сухого остатка, pH. Полученный сок подорожника большого перекачивают в отстойник, где оставляют на 7 суток. Отстоявшийся от балластных веществ сок декантируют и посредством фильтр-пресса фильтруют в сборник.

Свежую траву подорожника блошного дважды измельчают на машинах-волчках и немедленно заливают этиловым спиртом и водой в соотношении 7 кг – 21 л – 14 л. Вытяжку сливают, а массу дважды прессуют. Шрот заливают водой очищенной в соотношении 2:1, уплотняют и оставляют на 12 часов, после чего подвергают прессованию. Полученный отжим (извлечение) присоединяют к этанольному и определяют содержание этанола. Фильтруют, как и сок подорожника большого, консервируют, добавляя 0,15% натрия метабисульфита.

Соки подорожника большого и блошного смешивают в равных количествах (1:1), отстаивают и фильтруют. Это прозрачная жидкость красновато-бурого цвета, кисловато - солоноватого вкуса с ощущением жгучести. Содержит гликозид аукубин, витамин К, каротин и другие соединения. Запах слабый, своеобразный, ароматный. Применяют при анацидных гастритах и хронических колитах.

Технологическая схема получения сока подорожника является типичной для производства соков из малосочного сырья.

Сок алоэ (*Aloe succus*) получают из свежих неконсервированных *листьев алоэ древовидного*, измельчая их на фарфоровых вальцах или машинах-волчках. Из полученной мезги отжимают на прессе сок, нагревают при температуре 100°C в течение 5–10 минут, охлаждают, помещают в отстойник, туда же добавляют 95%

этанол до концентрации его в соке 20% и отстаивают при температуре 6–8°C в течение 14–15 суток. После отстаивания сок декантируют, фильтруют и добавляют 0,5% хлорбутанолгидрата. Стандартизируют препарат по сухому остатку, содержание которого должно быть не менее 2%. Сок алоэ – мутноватая жидкость светло-оранжевого цвета, горького вкуса, под влиянием света темнеет. Содержит антрахиноновые гликозиды. Применяют при гастритах, запорах. Наружно используют при гнойных ранах, ожогах.

Каланхоэ побегов сок (*Kalanchoes cormus succus*) – жидкость желтоватого цвета, с ароматическим запахом, слегка опалесцирующая, с мелкой взвесью, легко разбивающейся при встряхивании. Получают *из побегов каланхоэ*. Сок каланхоэ нашел широкое применение в хирургической, стоматологической, акушеро-гинекологической и оториноларингологической практике. Он оказывает местное противовоспалительное действие, способствует очищению ран от некротических тканей, способствует их заживлению.

Сок эхинацеи пурпурной травы (*Echinacea purpurea herbae*) входит в состав капель «Иммунал» (*Immunal*), который состоит из 80% сока цветов эхинацеи и 20% этилового спирта и представляет жидкость зеленого цвета, специфического запаха и горького вкуса. Выпускают в виде капель во флаконах по 50 и 100 мл. Также выпускается в виде таблеток, содержащих 80 мг высушенного сока. Применяют как иммуностимулятор для профилактики и лечения инфекционных заболеваний, а также при длительном лечении хронических заболеваний.

Сок плодов рябины черноплодной входит в состав сиропа «Биоарон С» (*Bioaron C*), который состоит из сока алоэ, сока плодов рябины черноплодной, и кислоты аскорбиновой. Выпускают в виде сиропа во флаконах по 100 мл.

Алором (Alorom) – линимент, содержащий 48,8 % сока алоэ (а также жидкие экстракты ромашки и календулы, касторовое и эвкалиптовое масла, ментол и эмульгатор). Препарат применяют в качестве противовоспалительного, антисептического, репаративного и рассасывающего средства для лечения артритов, полиартритов, радикулитов, миозитов, гематом и профилактики пролежней.

Сгущенные соки

Сгущенные соки получают путем упаривания натуральных соков.

Сгущенный сок *свежих листьев артишока полевого* является действующим веществом раствора для перорального применения «Хофитол» (*Chophytol*), который выпускается в виде раствора для приема внутрь во флаконах по 100 мл, растворах внутримышечного введения и таблетках, покрытых оболочкой. Он содержит фенольное соединение цинарин в сочетании с фенокислотами, биофлавоноидами, аскорбиновую кислоту, каротин. Оказывает желчегонное, мочегонное и гепатопротекторное действие.

Концентрированный сок аронии черноплодной входит в состав препарата «Биоарон С».

Сухие соки

Сухие соки являются стабильной формой соков. Их получают, как правило, методом распылительной или сублимационной сушки. Сушка соков сублимацией сохраняет первоначальное качество биологически активных веществ (особенно летучих фитонцидов).

Высушенный сок фенхеля используется при производстве таблеток «**Лактогон**».

Экстракционные препараты из свежих растений

Экстракционные препараты из свежих растений получают в тех случаях, когда сырье является малосочным и прессование оказывается недостаточно эффективным.

При производстве таких препаратов необходимо максимально тонкое измельчение сырья, так как живая клетка находится в состоянии тургора и протоплазма, обладая свойством полупроницаемости, не пропускает наружу БАВ. Поэтому для извлечения последних клеточные стенки необходимо разрушить. Это достигается путем использования специальных машин-волчков, устроенных по типу механизированных мясорубок и вальцов, работающих по принципу раздавливания и истирания. Для эффективного разрушения клеток используются приемы электороплазмолиза и электроимпульсной обработки сырья.

В качестве экстрагента, как правило, используется концентрированный этанол, его денатурирующее и коагулирующее воздействие на структурные элементы клеток способствует разрушению и увеличению проницаемости их клеточных оболочек. Экстракционные препараты в виде настоек из свежих растений получили название алкоголатуры, в виде экстрактов – интраты.

При получении экстракционных препаратов из растительного сырья имеет место вымывание клеточного сока из разрушенных клеток и открытых пор, поэтому первичное извлечение загрязнено балластными веществами и остатками клеточного материала. Собственно процесс экстрагирования из неразрушенных клеток идет медленно, что определяет существенно большую продолжительность процесса (до 14 суток), чем при экстрагировании высушенного сырья.

Для получения экстракционных препаратов из свежего сырья в виде настоек применяют метод мацерации крепким (90%) этиловым спиртом при интенсивном перемешивании. Затем мацераты отфильтровывают, остатки отжимают на прессе и присоединяют к извлечению. Объединенную вытяжку отстаивают 7 суток при температуре не выше 8°C, отфильтровывают от выпавшего коллоидного осадка, затем фильтруют.

Применяют также метод бисмацерации, при этом измельченное сырье первый раз заливают 96% этанолом и настаивают 7 суток; второй раз – 20% этанолом на

трое суток. Объединенные извлечения отстаивают, фильтруют и получают настойки с содержанием 40–50% этанола.

Настойки стандартизуют по тем же показателям, что и настойки, получаемые из высушенных растений.

Номенклатура лекарственных средств, включающих извлечения из свежего растительного сырья, представлена, большей частью, многокомпонентными препаратами, в которые наряду с извлечениями из свежих растений вводятся другие лекарственные средства.

Валерианы настойка (*Tinctura Valerianae*) готовится на 70% этаноле в соотношении 1:5 из свежих корней валерианы лекарственной методом перколяции. Это прозрачная жидкость красновато-бурого цвета с характерным запахом и сладковато-горьким пряным вкусом. Химический состав: эфирное масло, валериановая кислота, борнеол, сложный эфир борнеола и изовалериановой кислоты, следы алкалоидов, органические кислоты, дубильные вещества, сахара. Выпускают во флаконах по 30–50 мл.

Кардиовален (*Cardiovalen*) – комплексный препарат, содержащий следующие ингредиенты: сок желтушника раскидистого – 17,2 г (активностью 150 ЛЕД в 1 мл, получаемый из свежей травы, в которой содержатся гликозиды эрихрозид, элизилин); адонизид – 30,0 г (активностью 85 ЛЕД в 1 мл); настойка валерианы из свежих корней – 46,9 г; жидкий экстракт боярышника – 2,1 г; камфора – 0,4 г; этанол 96% – 1,6 г; натрия бромид – 2,0 г; хорбутанолгидрат – 0,25 г. Оказывает комбинированное действие на сердечно-сосудистую и нервную системы.

Чеснока настойка (*Avenae sativae tinctura*) готовится методом мацерации из свежеизмельченных на валках луковиц чеснока в соотношении 1:5. В качестве экстрагента используют 90% этиловый спирт. Сырье настаивают в течение 48 часов, затем извлечение отстаивают, фильтруют и стандартизуют. Содержание аллилсульфидов должно быть не менее 0,15%.

Биогенные стимуляторы

Термин «Биогенные стимуляторы» (от греч. *bios* – жизнь, *genos* – род, происхождение) введен академиком В.П. Филатовым (1875–1956) в конце 30-х годов XX века для обозначения группы веществ, образующихся в определенных условиях, способных при введении в организм человека оказывать стимулирующее действие и ускорять процессы регенерации. Теория о биогенных стимуляторах или тканевой терапии полностью сформировалась к 1956 году. Ее основные положения сводятся к следующему: всякая живая ткань (человека, животного или растения), отделенная от организма и сохраняемая в неблагоприятных, но не убивающих ее условиях, подвергается биохимической перестройке и образует особые вещества неспецифического характера – биогенные стимуляторы.

Появление этих веществ является результатом выработанных эволюционным путем адаптивных процессов организма к влиянию условий среды, и такое явле-

ние присуще всей живой природе. Если в какой-нибудь организм ввести биогенные стимуляторы, они начинают активировать в нем жизненные процессы: повышают интенсивность обмена веществ и сопротивляемость организма болезненным факторам, усиливают регенеративные свойства тканей и в целом способствуют выздоровлению.

Химическая природа биогенных стимуляторов представлена весьма неоднородным по составу комплексом, включающим органические кислоты, полисахариды, летучие амины. Для этих веществ характерна растворимость в воде и для некоторых – способность перегоняться с водяным паром.

Механизм образования биогенных стимуляторов связан с нарушением окислительных и гидролитических процессов. Данное нарушение ведет к накоплению аминокислот и продуктов их дезаминирования (яблочная, фумаровая и янтарная кислоты). Образующиеся продукты взаимодействуют с аминок группами белков-ферментов, что сопровождается деформацией силовых полей с образованием новых энергетических уровней. Это приводит к активации ферментативных систем. Биогенные стимуляторы воздействуют на гормональную, иммунную и центральную нервную системы, активируют метаболические функции.

Ассортимент препаратов биогенных стимуляторов разнообразен, их производят из растительных и животных тканей. К препаратам биогенных стимуляторов относят средства, производимые как из специально подготовленного сырья, так и продукты, получаемые из разнообразного природного сырья, накапливающего такие вещества в организме в процессе своей жизнедеятельности.

Биогенные препараты растительного происхождения

Экстракт алоэ жидкий (Exstratum Aloes fluidum) – это первый препарат биогенных стимуляторов из растительного сырья, изученный и введенный в медицинскую практику академиком В.П. Филатовым. Алоэ экстракт жидкий (Aloes extract fluid). Применяется при воспалительных заболеваниях глаз, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, бронхиальной астме.

На Российском фармацевтическом рынке представлен широко. Выпускается несколькими компаниями: ВИФИТЕХ (Россия), Дальхимфарм (Россия), Ереванская ХФФ (Армения).

Верона (Verona) производится компанией HERBION PAKISTAN, Private Limited (Пакистан) Комплексный препарат из экстрактов лекарственных трав: якорцев стелющихся, зимней вишни, мукуны зудящей, аргиреи красивой. Применяется при нарушении эрекции. Выпускается в виде капсул № 20 – 20 шт. и № 60 – 60 штук.

Биостимуляторы животного происхождения

Актовегин (Actovegin) – экстракт крови телят. Ускоряет заживление трофических язв, ожогов, лучевых поражений кожи, улучшает метаболические процессы при нарушении мозгового и периферического кровообращения, поражении рого-

вицы и конъюнктивы. Выпускается на сегодняшний день в виде раствора для инъекций и таблеток, покрытых оболочкой, российскими, австрийскими и немецкими компаниями.

Випросал В (Viprosal B) выпускается Таллиннским фармацевтическим заводом (Эстония) в виде болеутоляющей мази с ядом гадюки. Обладает местно раздражающим и болеутоляющим действием. Вызывает раздражение чувствительных рецепторов кожи и подкожной клетчатки, расширяет сосуды, улучшает трофику тканей.

Алфлутоп (Alflutop) – биоактивный концентрат из мелкой морской рыбы: шпрот североморский (*Suprattus sprattus sprattus*), семейство сельдевых (*Clupeidae*); мерланг черноморский (*Odontogadus merlangus euxinus*), семейство тресковых (*Gadidae*); пузанок черноморский (*Alosa tanaica nordmanni*), семейство сельдевых (*Clupeidae*); анчоус черноморский (*Engraulis encrassicholus ponticus*), семейство анчоусовых (*Engraulidae*). Концентрат получают путем экстракции с последующей депротеинизацией и делипидизацией. Применяется как регенеративное, хондропротекторное и противовоспалительное средство при различных формах остеоартроза.

Выпускается в виде раствора для инъекций.

Гематоген (Hematogen) состоит из дефибринированной крови убойных животных. На российском рынке встречается огромное количество наименований от различных производителей. Применяется для стимулирования гемопоэза, иммунной системы организма и при анемиях различного генеза.

Румалон (Rumalon) состоит экстракта хрящей молодых животных (содержит гликозаминогликан-пептидный комплекс). Румалон выпускается в виде растворов для внутримышечного введения. Применяется при заболеваниях суставов, сопровождающихся дегенеративными изменениями хрящевой ткани (артрозы, спондилезы и др.).

Солкосерил (Solcoseryl) состоит из депротеинизированного диализата крови здоровых молочных телят, стандартизированный химически и биологически (в пересчете на сухое вещество). Выпускается в виде растворов для инъекций, дентальной адгезивной пасты, мази для наружного применения и глазного геля. Применяется как ранозаживляющее, ангиопротективное, мембраностабилизирующее, регенерирующее, цитопротективное, антигипоксическое средство.

Продукты пчеловодства

В арсенале лекарств, применяющихся для поднятия тонуса, повышения обмена веществ, улучшения кровообразования ведущие позиции занимают препараты серии «Апилак».

Апилак (Apilac) – это сухое вещество нативного пчелиного маточного молочка (секрета аллотрофических желез рабочих пчел). Апилак – лиофилизированная порошкообразная масса или пористые плитки кремовато-желтого цвета; применяется для приготовления следующих лекарственных форм:

- порошок апилака (*Pulvis Apilaci*) состоит из 7 частей апилака лиофилизированного и 93 частей молочного сахара;
- таблетки апилака (*Tabullettae Apilaci*) содержат по 0,01 г апилака, которые применяют сублингвально;
- свечи апилака (*Suppositoria «Apilacum»*) содержащие 0,005 или 0,01 г апилака лиофилизированного;
- 3% мазь апилака (*Unguentum Apilaci*); в тубах по 50 г.

Прополис (пчелиный клей) используется пчелами для покрытия стенок ульев, укрепления сот. Это плотная или липкая упруговязкая масса зеленовато-бурого или коричневого цвета с сероватым оттенком, специфического запаха, горьковато-жгучего вкуса. Почти нерастворим в воде, растворим в спирте. В состав прополиса входит смесь смол, эфирных масел, воск, много различных флаваноидов (флавоны, флавононы, флавонолы, производные коричной кислоты, клейкие вещества) и др. Прополис обладает мощным противомикробным или противовирусным действием, к которому, в отличие от антибиотиков, не развивается привыкание. Флавоноиды, входящие в состав прополиса, блокируют энзимы, участвующие в продукции простагландинов, вызывающих боль и повышение температуры (обезболивающее действие). Прополис способствует регенерации и эпителизации, обеспечивая быстрое восстановление тканей, стимулирует выработку интерферонов, активность некоторых иммунокомпетентных клеток.

Применяют для лечения ран и ожогов (в виде мази), для полосканий при воспалительных заболеваниях полости рта, горла и некоторых кожных и грибковых заболеваниях.

Аэрозольный препарат «Пропосол» (*Proposol*), содержащий прополис, глицерин, спирт этиловый 95% и пропеллент, применяется в качестве противовоспалительного, дезинфицирующего и болеутоляющего средства в стоматологической практике. Выпускают в аэрозольных баллонах с клапанным устройством и распылительной насадкой по 50 г в баллоне. Благодаря тонкому распылению, значительно быстрее и глубже проникает в ткани, обеспечивая выраженный местный терапевтический эффект.

Настойка прополиса (*Tinctura Propolisi*) – 10% раствор прополиса в 80% этиловом спирте. Это прозрачная жидкость красно-коричневого цвета с характерным запахом прополиса. Применяют местно в качестве противовоспалительного и ранозаживляющего средства в стоматологической и дерматологической практике при микротравмах, поверхностных повреждениях кожных покровов и слизистых оболочек, отитах, фарингитах, тонзиллитах, гайморитах.

Препараты из иловой лечебной грязи (минерального происхождения)

Бишофит – препарат, содержащий минеральный хлоридно-магниевонатриевый комплекс и ряд микроэлементов, добывают при бурении скважин. Оказывает противовоспалительное и анальгезирующее действие и используется в качестве наружного средства при артрозах, артритах, радикулите, люмбаго и других

воспалительных и дистрофических заболеваний опорно-двигательного и нервно-мышечного аппарата. Применяют в виде компрессов. Выпускается во флаконах по 50, 100, 200, 250, 450 и 500 мл. Не является лекарственным средством.

Вулнузан (Vulnusan) – мазь, содержащая экстракт из маточников Поморийского соляного озера Болгарии – 12 г; касторового масла – 35 г; ланолина – 15 г; воды – до 100 мл. Способствует очищению и ускорению заживления поверхностных гнойных ран, трещин и др. Выпускается в качестве противовоспалительного средства.

Нафталанская нефть рафинированная (Naphthalan petroleum refined), единственное в мире месторождение которой находится в местечке Нафталан в Азербайджане. Из нее производят линимент, мазь и жидкость для наружного применения. **Линимент** представляет собой 10% эмульсию рафинированной нафталанской нефти на гидрофильной основе. Это густая сиропообразная жидкость слабокислой реакции, черного цвета с зеленоватой флюоресценцией, с характерным специфическим запахом. Препарат не смешивается с водой. **Мазь** содержит 70% нафталанской нефти и выпускается в тубах по 15 и 25 г. **Жидкость** для наружного применения содержит 98% нафтеновых углеводородов и выпускается во флаконах по 15, 80 и 120 мл. Препараты нафталанской нефти применяют при ревматизме, заболеваниях суставов, мышц и кожи, они усиливают обменные процессы в организме, действуют на центральную нервную систему и эндокринные железы. Иногда для усиления терапевтического действия препараты комбинируют с салициловой кислотой, каротином, камфорой, серой и др.

Стандартизация препаратов биогенных стимуляторов

С учетом многообразия химической структуры биогенных стимуляторов при оценке их качества чаще пользуются биологическими тестами. В основе методов определения биологической активности тканевых препаратов лежит способность биогенных стимуляторов активизировать обменные процессы в организме, повышать его жизнедеятельность. Этот принцип нашел свое выражение в таких тестах, как *ускорение бродильной активности дрожжей, интенсивность размножения их на твердой или жидкой среде, ускорение прорастания семян растений, изменение каталитической активности крови, фермента уреазы*. Определяют также окисляемость препаратов и рН растворов.

Дрожжевой нефелометрический тест заключается в следующем. В стеклянные пробирки наливают по 1 мл испытуемого препарата в соответствующем разведении (в качестве контроля используют воду), добавляют 5 мл раствора Рингера и 2 мл суспензии культуры дрожжей с экстинцией по фотоколориметру равной 0,05. Опытные пробирки выдерживают в термостате при 27–28°C в течение 16–18 часов. После того, как в контрольных пробирках экстинция на ФЭКе достигает 0,100, рост дрожжей прекращается погружением пробирок в кипящую воду. По охлаждении измеряют величину экстинции опытных пробирок.

Определение броидильной энергии заключается в учете количества углекислого газа, выделяющегося при брожении. Учет производится весовым способом. Для этого используют 4 конические колбы емкостью 150–200 мл, снабженные вентилями Мейселя и затворами Бунзена. Вентиль устроен так, что выделяющийся газ при брожении должен пройти через слой кислоты серной, оставить там водяные пары и выйти наружу через затвор Бунзена. В броидильные колбы заливают по 30 мл 17% раствора сахара и 10 мл дрожжевой взвеси (10,0 г прессованных дрожжей в 100 мл дистиллированной воды). В две колбы приливают 10 мл препарата, в две другие – воду, закрывают пробками с затворами и взвешивают с точностью до 0,01 г. Колбы выдерживают при температуре 22–27°C 12 часов, после чего снова взвешивают, и по убыли в массе колб рассчитывают степень активации, выраженную в процентах по отношению к контролю.

Определение биологической активности препарата по усилению регенерации эпителия роговицы изолированного глаза лягушки.

В центре роговицы двух парных изолированных глаз лягушки при помощи круглого трепана с диаметром режущей коронки 1,5–2,0 мм счерчивают участок эпителия, затем острым скальпелем под контролем бинокулярной лупы в области этого участка удаляют эпителий роговицы до болдиновской капсулы. Получают дефекты круглой формы одинаковой величины. Вслед за этим один глаз помещают в испытуемый препарат, другой – в физиологический раствор при комнатной температуре на 8–16 часов. В течение этого времени происходит частичное закрытие дефекта напозлающим эпителием. Затем глаза переносят в 0,005% раствор нейтрального красного на 45–60 минут (раствор красителя готовят на жидкости Рингера без добавления соды). Роговицы окрашенных глаз при помощи остроко-
нечных ножниц вырезают по периметру (лимбу) и переносят на предметное стекло. Контурь дефектов с помощью рисовального аппарата переносят на бумагу и измеряют их площадь. Сравнивают дефекты опытного и контрольного глаза. Отношение площади дефекта опытного глаза к контрольному выражает степень ускорения или замедления процессов эпителизации под влиянием испытуемого препарата.

Другим наиболее простым и чувствительным методом является тест **на фагоцитарную активность**. Для выполнения этого теста необходимо иметь цитратную кровь исследуемого животного и смыв 2–3 дневной культуры кишечной палочки с содержанием по оптическому стандарту 500000 микробных тел в 1 мл. Для определения фагоцитарного числа в пробирку наливают 0,2–0,5 мл цитратной крови, добавляют 0,2–0,5 мл свежего смыва кишечной палочки, пробирки встряхивают и помещают в термостат или водяную баню при температуре 38°C на 30 минут, после чего из смеси готовят мазки, которые окрашивают по Романовскому. В мазке просматривают под микроскопом 100 сегментированных нейтрофилов и подсчитывают количество фагоцитированных ими микробов, которые составляют фагоцитарное число.

Тканевой препарат считается активным, если на 5–6 день после введения отмечается увеличение количества эритроцитов на 15–25%, гемоглобина на 12–13%, повышение фагоцитарного числа в 1,5–2 раза.

Определение окисляемости. Методику определения окисляемости можно рассмотреть на экстракте алоэ жидком. 2 мл вытяжки разбавляют дистиллированной водой до 100 мл. 20 мл этого раствора переносят в колбу на 200 мл, содержащую 100 мл свежeproкипяченной дистиллированной воды, прибавляют 5 мл 25% раствора серной кислоты и 20 мл 0,1 М раствора калия перманганата и кипятят 10 минут, считая с момента закипания жидкости. К горячему раствору прибавляют 20 мл 0,01 М раствора щавелевой кислоты и жидкость титруют до изменения окраски 0,01 М раствором калия перманганата, после чего определяют окисляемость. Количество миллиграммов кислорода в 1 л препарата. 1 мл 0,01 М раствора калия перманганата соответствует 0,008 мл кислорода. Окисляемость должна быть 300 мл кислорода.

Препараты биогенных стимуляторов имеют большое значение в медицинской практике. Сейчас во многих странах проводится значительная работа по выявлению действительно ценных в лечебном отношении средств растительного, животного и минерального происхождения. Расшифровка механизмов действия лекарственных средств, полученных на их основе, поможет решить многие вопросы, представляющие интерес для медицины.

Вопросы для самоконтроля

1. Какие особенности свежего растительного сырья определяют приемы его переработки при получении экстракционных препаратов и соков?
2. Какие типы воздействия используются при измельчении свежего растительного сырья?
3. Что такое электроплазмолиз и каков механизм его действия?
4. Каким образом обеспечивается стабильность препаратов из свежего растительного сырья?
5. Что такое тканевая терапия и кто основоположник этого учения?
6. Что представляют собой биогенные стимуляторы и какова их химическая природа?
7. Какие известны источники получения биогенных стимуляторов?
8. Какие факторы обуславливают накопление биостимуляторов в изолированных тканях и живом организме?
9. Какова номенклатура препаратов биостимуляторов?
10. Каковы основные стадии получения препаратов биостимуляторов из растительного и животного сырья?
11. Какими методами, и по каким показателям проводится стандартизация биостимуляторов?

ПРАКТИЧЕСКОЕ ЗАНЯТИЕ 4

Технология биогенных стимуляторов

1. Приготовить экстракт алоэ жидкий из консервированных листьев алоэ.
2. Составить технологическую схему приготовления экстракта алоэ жидкого.
3. Оценить качество полученного экстракта.
4. Стандартизовать экстракт алоэ по окисляемости.
5. Оформить отчет и сдать преподавателю.

Приготовление экстракта

10,0 консервированных листьев алоэ, очищенных от иголок и потемневших частей, нарезают ножницами на куски размером 1–3 мм, разминают в ступке, переносят в колбу на 200 мл и экстрагируют тремя объемами воды очищенной (15+10+5 мл).

Вначале листья заливают 15 мл воды очищенной и настаивают 1 час. Затем кипятят 2–3 минуты, жидкость сливают, а к остатку добавляют 10 мл воды.

Смесь встряхивают и вновь доводят до кипения. Жидкость сливают и отжимают сырье.

Полученное извлечение соединяют с первым, а к отжатому сырью добавляют 5 мл воды. Перемешивают и отжимают.

Полученное извлечение добавляют к первым двум, все процеживают через 4–5 слоев марли.

Стандартизация

Для определения окисляемости 2 мл экстракта разбавляют водой до 100 мл в мерной колбе, 20 мл полученного разведения переносят в колбу на 200 мл, содержащую 100 мл горячей воды очищенной, добавляют 5 мл 0,25% раствора серной кислоты, 20 мл 0,01 N раствора калия перманганата и кипятят на сетке в течение 10 минут.

К горячему раствору добавляют 20 мл 0,01 N раствора щавелевой кислоты и титруют 0,01 N раствором калия перманганата до слабо розового окрашивания.

Окисляемость X – количество миллиграммов кислорода в 1 л экстракта – вычисляют по формуле (см. обучающую задачу №1)

$$X = a \times 200,$$

где: а – количество мл 0,01 N раствора калия перманганата, пошедшего на титрование.

Очистка извлечения

После определения окисляемости, которая должна соответствовать 1600 мг O_2 на 1 л, проводят очистку извлечения. Экстракт кипятят 2–3 минуты с натрия хлоридом для очистки от белковых веществ путем высаливания. Количество натрия хлорида рассчитывают, исходя из концентрации 0,8% на общий объем, (см. обучающую задачу № 2). Учитывая окончательный объем экстракта, к нему до разведения добавляют рассчитанное количество натрия хлорида. Экстракт доводят до кипения, кипятят 2–3 минуты, охлаждают и фильтруют. После этого к экстракту добавляют необходимое количество воды, согласно расчету окисляемости.

Описание готового продукта.

Extractum Aloes. Светло-желтая или красновато-желтая жидкость со слабым фруктовым запахом, pH 5,0–6,0. Окисляемость 1400–1600 мг O_2 на 1 л. Содержание натрия хлорида 0,83–0,87%.

Фасовка и упаковка

Полученный экстракт переносят во флакон на 30 мл, оформляют этикеткой.

СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

Задача 1

При определении окисляемости экстракта алоэ израсходовано 7,5 мл 0,01 N раствора перманганата калия. Определить, соответствует ли качество полученного продукта НД по окисляемости.

Эталон решения:

1 мл 0,01 N раствора $KMnO_4$ соответствует 0.08 мг кислорода. Окисляемость X – количество миллиграммов кислорода в 1 л препарата, вычисляют по формуле

$$X = \frac{a \times 0.08 \times 100 \times 1000}{2 \times 20} = a \times 200,$$

где: а – количество мл 0.01 N раствора $KMnO_4$, израсходованного на окисление препарата.

$X = 7,5 \times 200 = 1500$ мг O_2 на 1 л., что соответствует НД по которой окисляемость должна иметь значение 1600 мг O_2 на 1 л (допустимый интервал 1400–1600).

Задача 2

По данным анализа двух литров полученного извлечения из листьев алоэ установлено, что показатель окисляемости составляет 1900 мг кислорода. До какого

объема необходимо довести раствор и сколько необходимо добавить NaCl из расчета 0,8% концентрации в готовой продукции?

Эталон решения:

Количество воды очищенной, необходимое для разведения экстракта, рассчитывают по формуле:

$$X = \frac{A \times B}{1600} - B,$$

где: А – окисляемость до разведения, В – количество полученного экстракта.

$$X = (1900 \times 2 / 1600) - 2 = 0,375 \text{ л воды}$$

Объем доведенного до нормы экстракта составит $2 \text{ л} + 0,375 \text{ л} = 2,375 \text{ л}$

Рассчитаем количество NaCl для доведения его концентрации до 0,8%

$$0,8 - 100$$

$$x - 2,375$$

$$x = 0,8 \times 2,375 / 100 = 19,0 \text{ г NaCl}$$

ИТОГОВОЕ ЗАНЯТИЕ

I. ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ ВОПРОСЫ К ИТОГОВОМУ ЗАНЯТИЮ

1. Максимально очищенные препараты: общая характеристика, история развития направления.
2. Экстрагенты и способы экстрагирования при получении максимально очищенных препаратов.
3. Общая технологическая схема производства максимально очищенных фитопрепаратов.
4. Очистка первичных извлечений методом фракционного осаждения, высаливания, смены растворителей.
5. Жидкостная экстракция: условия проведения, движущие силы и аппаратное оформление процесса.
6. Сорбционные способы очистки и выделения биологически активных веществ, сравнительная характеристика
7. Методы кристаллизации при очистке целевого продукта.
8. Технология максимально очищенных фитопрепаратов, содержащих сердечные гликозиды.
9. Технология максимально очищенных фитопрепаратов, содержащих алкалоиды.
10. Технология максимально очищенных фитопрепаратов, содержащих флавоноиды и антарценпроизводные.
11. Технология препаратов полисахаридов.
12. Производство фитопрепаратов индивидуальных веществ. Особенности технологии.
13. Лекарственные препараты из сырья животного происхождения: общая характеристика.
14. Подготовка сырья животного происхождения. Технология органопрепаратов высушенных желез и тканей.
15. Особенности технологии органопрепаратов для внутреннего применения. Очищенные экстракты для инъекций.
16. Препараты индивидуальных гормонов. Особенности получения, очистки и стандартизации на примере инсулина.
17. Общая характеристика препаратов из свежего сырья.
18. Особенности переработки свежего растительного сырья при получении экстракционных препаратов и соков.
19. Технология соков. Сгущенные соки. Сухие соки.
20. Экстракционные препараты из свежих растений.
21. Биогенные стимуляторы, их свойства и условия продуцирования.

22. Современные сведения о химической природе биогенных стимуляторов.
23. Биогенные препараты растительного происхождения.
24. Биогенные препараты животного происхождения.
25. Препараты из иловой лечебной грязи (минерального происхождения).
26. Стандартизация препаратов биогенных стимуляторов.

II. ЗАДАНИЯ ПО ОЦЕНКЕ ПРАКТИЧЕСКИХ УМЕНИЙ

1. Дать характеристику методу разделений БАВ с помощью изотермического осаждения.
2. Дать характеристику методу разделений БАВ с помощью электродиализа.
3. Дать характеристику методу разделений БАВ с помощью экстракции в системе жидкость-жидкость.
4. Дать характеристику методу разделений БАВ с помощью обратного осмоса.
5. Дать характеристику методу разделений БАВ с помощью ионообменной хроматографии.
6. Дать характеристику методу разделений БАВ с помощью гель-фильтрации.
7. Дать характеристику методу разделений БАВ с помощью гидрофобной хроматографии.
8. Дать характеристику методу разделений БАВ с помощью кристаллизации.
9. Дать характеристику методу разделений БАВ с помощью ультрафильтрации.
10. Дать характеристику методу разделений БАВ с помощью аффинной хроматографии.
11. Дать характеристику методу разделений БАВ с помощью электрофореза.

ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

Выберите один правильный ответ.

1. ПРОЦЕСС РАЗДЕЛЕНИЯ НЕОДНОРОДНЫХ СИСТЕМ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПОРИСТЫХ ПЕРЕГОРОДОК, КОТОРЫЕ ЗАДЕРЖИВАЮТ ТВЕРДУЮ ФАЗУ И ПРОПУСКАЮТ ДИСПЕРСИОННУЮ СРЕДУ, НАЗЫВАЕТСЯ
 - а) центрифугированием
 - б) фильтрованием
 - в) седиментацией
 - г) высаливанием
2. ПРОЦЕСС РАЗДЕЛЕНИЯ МЕХАНИЧЕСКИХ СМЕСЕЙ НА СОСТАВНЫЕ ЧАСТИ ПОД ДЕЙСТВИЕМ ЦЕНТРОБЕЖНОЙ СИЛЫ НАЗЫВАЕТСЯ
 - а) центрифугированием
 - б) фильтрованием
 - в) седиментацией
 - г) высаливанием
3. ПРОЦЕСС ОСЕДАНИЯ ЧАСТИЦ ДИСПЕРСНОЙ ФАЗЫ В ЖИДКОСТИ ПОД ДЕЙСТВИЕМ ГРАВИТАЦИОННОГО ПОЛЯ НАЗЫВАЕТСЯ
 - а) центрифугированием
 - б) фильтрованием
 - в) седиментацией
 - г) высаливанием
4. ПРОЦЕСС ОСАЖДЕНИЯ ВЫСОКОМОЛЕКУЛЯРНЫХ СОЕДИНЕНИЙ ИЗ РАСТВОРОВ ПРИ ДОБАВЛЕНИИ СОЛЕЙ НАЗЫВАЕТСЯ
 - а) центрифугированием
 - б) фильтрованием
 - в) седиментацией
 - г) высаливанием
5. ПРОЦЕСС ПОГЛОЩЕНИЯ ГАЗОВ, ПАРОВ, РАСТВОРЕННЫХ ВЕЩЕСТВ ТВЕРДЫМИ И ЖИДКИМИ СОРБЕНТАМИ НАЗЫВАЕТСЯ
 - а) сорбцией
 - б) адсорбцией
 - в) абсорбцией
 - г) хемосорбцией

6. ПРОЦЕСС ПОГЛОЩЕНИЯ ВЕЩЕСТВА НА ПОВЕРХНОСТИ СОРБЕНТА НАЗЫВАЕТСЯ
- а) сорбцией
 - б) адсорбцией
 - в) абсорбцией
 - г) хемосорбцией
7. ПРОЦЕСС ПОГЛОЩЕНИЯ ВЕЩЕСТВА ВСЕМ ОБЪЕМОМ ТВЕРДОЙ ИЛИ ЖИДКОЙ ФАЗЫ НАЗЫВАЕТСЯ
- а) сорбцией
 - б) адсорбцией
 - в) абсорбцией
 - г) хемосорбцией
8. ПРОЦЕСС ПОГЛОЩЕНИЯ ВЕЩЕСТВ С ОБРАЗОВАНИЕМ ХИМИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ НАЗЫВАЕТСЯ
- а) сорбцией
 - б) адсорбцией
 - в) кристаллизацией
 - г) хемосорбцией
9. ПРОЦЕСС ОБРАЗОВАНИЯ И РОСТА КРИСТАЛЛОВ ИЗ РАСТВОРОВ И ГАЗОВОЙ ФАЗЫ НАЗЫВАЕТСЯ
- а) сорбцией
 - б) адсорбцией
 - в) абсорбцией
 - г) кристаллизацией
10. МЕХАНИЧЕСКОЕ ОТДЕЛЕНИЕ ТВЁРДОЙ ФАЗЫ ДИСПЕРСНОЙ СИСТЕМЫ (СУСПЕНЗИИ) ОТ ЖИДКОЙ ПУТЁМ СЛИВАНИЯ РАСТВОРА С ОСАДКА НАЗЫВАЕТСЯ
- а) сорбцией
 - б) декантацией
 - в) абсорбцией
 - г) кристаллизацией
11. ИЗМЕНЕНИЕ СТРУКТУРЫ БЕЛКА ПОСРЕДСТВОМ ТЕМПЕРАТУРНОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ, УФ-ОБЛУЧЕНИЯ, УЛЬТРАЗВУКА НАЗЫВАЕТСЯ
- а) денатурацией
 - б) адсорбцией
 - в) абсорбцией
 - г) кристаллизацией

12. ПРОЦЕСС, ПРИМЕНЯЕМЫЙ ДЛЯ ОТДЕЛЕНИЯ МЕЛКИХ ЧАСТИЦ ТВЕРДОЙ ФАЗЫ ЧЕРЕЗ ПОРИСТЫЕ МЕМБРАНЫ С ДИАМЕТРОМ ПОР ОТ 0,1 ДО 10 МКМ, НАЗЫВАЕТСЯ
- а) диализ
 - б) электродиализ
 - в) микрофльтрация
 - г) кристаллизацией
13. ПОВЕРХНОСТНЫЙ МЕТОД ОЧИСТКИ
- а) центрифугирование
 - б) фракционное осаждение
 - в) кристаллизация
 - г) сублимирование
14. ПРОЦЕСС ПЕРЕХОДА ВЕЩЕСТВ ИЗ КЛЕТКИ ЧЕРЕЗ КЛЕТОЧНУЮ ПЕРЕГОРОДКУ НАЗЫВАЕТСЯ
- а) молекулярная диффузия
 - б) диализ
 - в) экстракция
 - г) конвективная диффузия
15. С ЦЕЛЮ УВЕЛИЧЕНИЯ ВЫХОДА АЛКАЛОИДОВ ПРИ ЭКСТРАКЦИИ
- а) экстрагент подкисляют
 - б) экстрагент подщелачивают
 - в) производят насыщение углекислотой
 - г) вводят солюбилизатор
16. УСЛОВИЯ ПРОВЕДЕНИЯ ЖИДКОСТНОЙ ЭКСТРАКЦИИ
- а) смешиваемость жидкостей, равная плотность жидкостей, близость константы распределения веществ в жидкостях
 - б) разница цвета жидкостей, летучесть жидкостей, нерастворимость вещества в жидкостях
 - в) несмешиваемость жидкостей, разная плотность жидкостей, различный коэффициент распределения веществ в жидкостях
 - г) разная вязкость жидкостей, низкая токсичность жидкостей, высокая растворимость вещества в жидкостях
17. ДВИЖУЩИЕ СИЛЫ ПРОЦЕССА ЖИДКОСТНОЙ ЭКСТРАКЦИИ
- а) вязкость, атмосферное давление
 - б) летучесть (температура кипения жидкостей), гидравлическое давление
 - в) температура, поверхность контакта фаз
 - г) концентрация солюбилизатора

18. МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ИОНООБМЕННОЙ ХРОМАТОГРАФИИ ОСНОВАН НА
- а) специфическом взаимодействии между сорбентом и веществом
 - б) способности и скорости проникновения вещества в сорбент
 - в) электростатическом взаимодействии
 - г) различии во взаимодействии вещества с гидрофобными группами сорбента в условиях убывающего градиента солей в элюенте
19. МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ГЕЛЬ ХРОМАТОГРАФИИ ОСНОВАН НА
- а) специфическом взаимодействии между сорбентом и веществом
 - б) способности и скорости проникновения вещества в сорбент
 - в) электростатическом взаимодействии
 - г) различия во взаимодействии вещества с гидрофобными группами сорбента в условиях убывающего градиента солей в элюенте
20. ЭКСТРАКТИВНЫЕ ВЕЩЕСТВА – ЭТО СУММА
- а) веществ, извлекаемых из сырья растворителем, указанным в частной статье ГФ на конкретное сырье
 - б) веществ, извлекаемых из сырья органическим растворителем, который наиболее полно растворяет основную группу БАВ
 - в) веществ, извлекаемых из сырья водой при настаивании
 - г) БАВ, извлекаемых из сырья растворителем, указанным в общей статье ГФ
21. ПРИЧИНЫ ПОЯВЛЕНИЯ ПРЕПАРАТОВ, ПОЛУЧАЕМЫХ ИЗ СВЕЖЕГО ЛЕКАРСТВЕННОГО РАСТИТЕЛЬНОГО (ЛРС) СЫРЬЯ
- а) разрушение БАВ при сушке и длительном хранении ЛРС
 - б) круглогодичное и бесперебойное поступление свежего сырья на фармацевтические предприятия
 - в) легкое проникновение экстрагента в клетки свежего сырья
 - г) получение настоек из свежего ЛРС в более короткие сроки
22. ОСОБЕННОСТИ ИЗМЕЛЬЧЕНИЯ СВЕЖЕГО ЛРС
- а) изрезывание на траворезке
 - б) измельчение на вибрационной мельнице
 - в) измельчение с раздавливанием на валковых мельницах
 - г) использование РПА
23. НАСТОЙКА ВАЛЕРИАНЫ ИЗ СВЕЖЕГО СЫРЬЯ ВХОДИТ В СОСТАВ ПРЕПАРАТА
- а) кардиовален
 - б) корвалол

- в) кордиамин
- г) валокардин

24. НАИБОЛЕЕ ПОДВЕРЖЕНЫ ДЕСТРУКТИВНЫМ ИЗМЕНЕНИЯМ ПРИ СУШКЕ И ХРАНЕНИИ

- а) сердечные гликозиды
- б) дубильные вещества
- в) антрагликозиды
- г) сапонины

25. ЭКСТРАГЕНТ, ПОЗВОЛЯЮЩИЙ ОБЕСПЕЧИТЬ ОПТИМАЛЬНУЮ ЭКСТРАКЦИЮ ПРИ ПОЛУЧЕНИИ АДОНИЗИДА

- а) смесь хлороформа и этанола
- б) смесь метиленхлорида и этанола
- в) этанола
- г) ацетон

26. ИЗ ЭВКАЛИПТА ПОЛУЧАЮТ МАКСИМАЛЬНО ОЧИЩЕННЫЙ ПРЕПАРАТ

- а) сапарал
- б) хлорофиллипт
- в) мукалтин
- г) раунатин

27. МАКСИМАЛЬНО ОЧИЩЕННЫЙ ПРЕПАРАТ ИЗ ГРУППЫ СЕРДЕЧНЫХ ГЛИКОЗИДОВ

- а) адонизид
- б) плантагоглюцид
- в) солкосерил
- г) алпизарин

28. С ЦЕЛЬЮ УВЕЛИЧЕНИЯ ВЫХОДА АЛКАЛОИДОВ ПРИ ЭКСТРАКЦИИ

- а) экстрагент подкисляют
- б) экстрагент подщелачивают
- в) производят насыщение углекислотой
- г) вводят солюбилизатор

29. ПОЛНОТА ЭКСТРАКЦИИ БУДЕТ ВЫШЕ, ЕСЛИ ДОБАВИТЬ НАТРИЯ ГИДРОКАРБОНАТ ПРИ ПОЛУЧЕНИИ ВОДНОГО ИЗВЛЕЧЕНИЯ ИЗ СЫРЬЯ, СОДЕРЖАЩЕГО

- а) сапонины
- б) дубильные вещества

- в) полисахариды слизистой природы
- г) алкалоиды

30. МАКСИМАЛЬНО ОЧИЩЕННЫЙ ПРЕПАРАТ ИЗ ГРУППЫ СЕРДЕЧНЫХ ГЛИКОЗИДОВ

- а) адонизид
- б) плантагоглюцид
- в) солкосерил
- г) алпизарин

31. ПРЕПАРАТОМ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ЯВЛЯЕТСЯ

- а) кортикотропин
- б) цинк-инсулин
- в) трийодтиронина гидрохлорид
- г) преднизалон

32. ПРЕПАРАТОМ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ЯВЛЯЕТСЯ

- а) кортикотропин
- б) цинк-инсулин
- в) трийодтиронина гидрохлорид
- г) преднизалон

33. ПРЕПАРАТ ГИПОФИЗА

- а) кортикотропин
- б) цинк-инсулин
- в) трийодтиронина гидрохлорид
- г) преднизалон

34. ПРЕПАРАТ НАДПОЧЕЧНИКОВ

- а) кортикотропин
- б) цинк-инсулин
- в) трийодтиронина гидрохлорид
- г) преднизалон

35. ПРЕПАРАТ НАДПОЧЕЧНИКОВ

- а) синафлан
- б) цинк-инсулин
- в) трийодтиронина гидрохлорид
- г) инсулин

36. ПРЕПАРАТ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

- а) кортикотропин

- б) илетин
- в) трийодтиронина гидрохлорид
- г) преднизолон

37. ПРЕПАРАТ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

- а) кортикотропин
- б) цинк-инсулин
- в) тиреоидин
- г) преднизолон

38. ПРЕПАРАТ ГИПОФИЗА

- а) кортикотропин
- б) цинк-инсулин
- в) трийодтиронина гидрохлорид
- г) преднизолон

39. ПРЕПАРАТ НАДПОЧЕЧНИКОВ

- а) гидрокартизон
- б) цинк-инсулин
- в) трийодтиронина гидрохлорид
- г) кортикотропин

40. ОСНОВОПОЛОЖНИКОМ ТКАНЕВОЙ ТЕРАПИИ ЯВЛЯЕТСЯ

- а) В.В. Филатов
- б) И.И. Мечников
- в) Н.И. Пирогов
- г) И.П. Павлов

41. БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ВЕЩЕСТВА, КОТОРЫЕ ОБРАЗУЮТСЯ В ИЗОЛИРОВАННЫХ ЖИВОТНЫХ И РАСТИТЕЛЬНЫХ ТКАНЯХ В ПРОЦЕССЕ ИХ АДАПТАЦИИ К НЕБЛАГОПРИЯТНЫМ УСЛОВИЯМ, НАЗЫВАЮТСЯ

- а) сухим соком
- б) купажированным соком
- в) биогенными стимуляторами
- г) сухим экстрактом

42. ФАКТОР, СПОСОБСТВУЮЩИЙ ВОЗНИКНОВЕНИЮ БИОГЕННЫХ СТИМУЛЯТОРОВ

- а) оптимальная температура
- б) высокая влажность
- в) достаточное количество света
- г) недостаток влаги и света

43. ПОКАЗАТЕЛЬ КАЧЕСТВА БИОГЕННЫХ СТИМУЛЯТОРОВ

- а) содержание сопутствующих веществ
- б) бродильная активность
- в) содержание радиоактивных веществ
- г) полярность

44. ФАКТОР, СПОСОБСТВУЮЩИЙ ВОЗНИКНОВЕНИЮ БИОГЕННЫХ СТИМУЛЯТОРОВ

- а) оптимальная температура
- б) травматическое повреждение
- в) высокая влажность
- г) достаточное количество света

45. ПОКАЗАТЕЛЬ КАЧЕСТВА БИОГЕННЫХ СТИМУЛЯТОРОВ

- а) окисляемость
- б) содержание сопутствующих веществ
- в) фракционный состав
- г) содержание радиоактивных веществ

46. ПРЕПАРАТ БИОГЕННЫХ СТИМУЛЯТОРОВ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

- а) экстракт алоэ жидкий
- б) актовегин
- в) взвесь плаценты
- г) бишофит

47. ПРЕПАРАТ БИОГЕННЫХ СТИМУЛЯТОРОВ ЖИВОТНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

- а) верона
- б) солкосерил
- в) апилак
- г) кардиволен

48. БИОГЕННЫЙ ПРЕПАРАТ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

- а) румалон
- б) афлутоп
- в) верона
- г) вулнузан

49. ПРОДУКТ ПЧЕЛОВОДСТВА

- а) апилак
- б) бишофит

- в) солкосерил
- г) випросал

50. ПРЕПАРАТ ИЗ ИЛОВОЙ ЛЕЧЕБНОЙ ГРЯЗИ (МИНЕРАЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ)

- а) апилак
- б) бишофит
- в) солкосерил
- г) випросал

51. СПОСОБ ОЧИСТКИ СОКОВ ИЗ СВЕЖЕГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ

- а) жидкостная экстракция
- б) отстаивание
- в) нагревание до 100°C
- г) кристаллизация

52. ОЦЕНКУ КАЧЕСТВА СОКОВ, ПОЛУЧЕННЫХ ИЗ СВЕЖЕГО СЫРЬЯ, ПРОВОДЯТ ПО ПОКАЗАТЕЛЮ

- а) содержание действующих веществ биологическим способом
- б) влажность
- в) апирогенность
- г) сухой остаток

53. СПОСОБ СТАБИЛИЗАЦИИ СОКОВ

- а) стерилизация
- б) добавление консервантов хлорбутанолгидрата и натрия метабисульфита
- в) добавление консервантов токоферола и толуола
- г) использование газовой защиты

54. ПРЕПАРАТ НАТУРАЛЬНОГО (НЕ СГУЩЕННОГО) СОКА РАСТЕНИЙ

- а) афлутоп
- б) гематоген
- в) иммунал
- г) прополис

55. ПРЕПАРАТ СГУЩЕННОГО СОКА РАСТЕНИЙ

- а) иммунал
- б) хофитол
- в) лактогон
- г) биарон С

56. ПРЕПАРАТ СУХОГО СОКА РАСТЕНИЙ

- а) иммунал
- б) хофитол
- в) лактогон
- г) биарон С

57. ИЗ ОТХОДОВ ПРОИЗВОДСТВА ДРУГОГО ПРЕПАРАТА ПОЛУЧАЮТ СОК

- а) алоэ
- б) подорожника
- в) каланхоэ
- г) чистотела

58. ВИД СОКА, У КОТОРОГО К ОСНОВНОМУ КОМПОНЕНТУ ДОБАВЛЯЮТ СОК ИЗ ДРУГИХ ВИДОВ СЫРЬЯ ИЛИ СОК ИЗ ОДНОГО ВИДА СЫРЬЯ С РАЗНЫМ ХИМИЧЕСКИМ СОСТАВОМ, НАЗЫВАЮТ

- а) купажированным
- б) натуральным
- в) сгущенным
- г) сатурированным

59. ВИД СОКА, СОДЕРЖАЩИЙ ДИОКСИД УГЛЕРОДА, НАЗЫВАЮТ

- а) купажированным
- б) натуральным
- в) сгущенным
- г) сатурированным

60. ВИД СОКА, ПОЛУЧЕННЫЙ ЧАСТИЧНЫМ ИЛИ ПОЛНЫМ СБРАЖИВАНИЕМ САХАРОВ ИЛИ КРАХМАЛИСТЫХ ВЕЩЕСТВ, НАЗЫВАЮТ

- а) купажированным
- б) натуральным
- в) сгущенным
- г) сброженным

ЭТАЛОНЫ ОТВЕТОВ НА ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

Номер задания	Номер ответа	Номер задания	Номер ответа
1	б	31	б
2	а	32	в
3	в	33	а
4	г	34	г
5	а	35	а
6	б	36	б
7	в	37	в
8	г	38	а
9	г	39	а
10	б	40	а
11	а	41	в
12	в	42	г
13	а	43	б
14	б	44	б
15	а	45	а
16	а	46	а
17	а	47	б
18	а	48	в
19	а	49	а
20	а	50	б
21	а	51	б
22	в	52	а
23	а	53	б
24	а	54	а
25	а	55	б
26	б	56	в
27	а	57	б
28	а	58	а
29	а	59	г
30	а	60	г

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АКТГ	– адренокортикотропный гормон
БАВ	– биологически активные вещества
ВР	– вспомогательные работы
ВСД	– высшая суточная доза
ГЕД	– голубиная единица действия
ГФ	– государственная фармакопея
ДСЭ	– двухфазная система экстрагентов
ЖКТ	– желудочно-кишечный тракт
КВ	– коэффициент водопоглощения
КЕД	– кошачья единица действия
ЛЕД	– лягушачья единица действия
МОП	– максимально очищенные препараты
НД	– нормативный документ
ООД	– ориентировочная основа деятельности
ОФС	– общая фармакопейная статья
ОФХ	– обратно фазная хроматография
ПАВ	– поверхностно-активные вещества
ПДК	– предельно допустимая концентрация
ППК	– паспорт письменного контроля
РПА	– роторно-пульсационный аппарат
РСД	– разовая суточная доза
СВЧ	– сверхвысокочастотная
ТП	– технологический процесс
ТЭБ	– технико-экономический баланс
УМО	– упаковка маркировка отпуск
ФС	– фармакопейная статья
ФЭК	– фотоколориметр
ЦНС	– центральная нервная система

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Фармацевтическая технология. Технология лекарственных форм [Электронный ресурс]: учебник для студентов / И.И. Краснюк [и др.]; ред. И.И. Краснюк, Г.В. Михайлова. – ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 656 с.; Режим доступа: <http://ezproxy.medlib.tomsk.ru:2195/book/ISBN9785970435274.html>
2. Государственная фармакопея Российской Федерации [Электронный ресурс]: Т. 1 / Министерство здравоохранения Российской Федерации. – 14-е изд. – Москва, 2018. – Режим доступа: http://resource.rucml.ru/feml/pharmacopia/14_1/HTML/1837/index.html
3. Государственная фармакопея Российской Федерации [Электронный ресурс]: Т. 2 / Министерство здравоохранения Российской Федерации. – 14-е изд. – Москва, 2018. – Режим доступа: http://resource.rucml.ru/feml/pharmacopia/14_2/HTML/1/index.html
4. Государственная фармакопея Российской Федерации [Электронный ресурс]: Т. 3 / Министерство здравоохранения Российской Федерации. – 14-е изд. – Москва, 2018. – Режим доступа: http://resource.rucml.ru/feml/pharmacopia/14_3/HTML/index.html
5. Государственная фармакопея Российской Федерации [Электронный ресурс]: Т. 4 / Министерство здравоохранения Российской Федерации. – 14-е изд. – Москва, 2018. – Режим доступа: http://resource.rucml.ru/feml/pharmacopia/14_4/HTML/index.html
6. Федеральный закон Российской Федерации «Об обращении лекарственных средств» от 12 апреля 2010 года № 61-ФЗ. // Консультант Плюс: справочно-правовая система: Режим доступа: <http://base.consultant.ru>
7. Правила организации производства и контроля качества лекарственных средств (утверждены приказом Минпромторга России от 14 июня 2013 г. № 916) // Консультант Плюс: справочно-правовая система: Режим доступа: <http://base.consultant.ru>
8. ГОСТ Р 52249-2009 Национальный стандарт Российской Федерации «Правила производства и контроля качества лекарственных средств» Good manufacturing practice for medicinal products (GMP) // Консультант Плюс: справочно-правовая система: Режим доступа: <http://base.consultant.ru>
9. Приказ МЗ РФ № 751н от 26.10.2015 г. «Об утверждении правил изготовления и отпуска лекарственных препаратов для медицинского применения аптечными организациями, индивидуальными предпринимателями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность» // Консультант Плюс: справочно-правовая система: Режим доступа: <http://www.studentlibrary.ru>

10. Таблицы для определения содержания этилового спирта в водноспиртовых растворах: В 3-х т. – М: ИПК Издательство стандартов, 2001. – Т. 1. – 143 с.; Т. 2. – 227 с.; Т. 3. – 86 с.

Электронные ресурсы

1. Электронно-библиотечная система Сибирского государственного медицинского университета: Режим доступа: <http://irbis64.medlib.tomsk.ru>
2. ЭБС Консультант студента: Режим доступа: <http://www.studentlibrary.ru/>
3. Федеральная электронная медицинская библиотека: Режим доступа: <http://femb.ru>

Учебное издание

**Владимир Сергеевич Чучалин
Надежда Васильевна Келус
Владимир Викторович Шейкин**

Технология получения максимально очищенных препаратов

Учебное пособие

Редактор Антошина Е.В.
Технический редактор Коломийцева О.В.
Обложка Гончаров С.Б.

Редакционно-издательский отдел СибГМУ
634050, г. Томск, пр. Ленина, 107
тел. 8(382-2) 51-41-53
факс. 8(382-2) 51-53-15
E-mail: bulletin@bulletin.tomsk.ru

Подписано в печать 22.05. 2019 г.
Формат 60x84 $\frac{1}{16}$. Бумага офсетная.
Печать ризограф. Гарнитура «Times». Печ. лист. 5,6; Авт. лист. 4,1.
Тираж 100 экз. Заказ № 23

Отпечатано в лаборатории оперативной полиграфии СибГМУ
634050, Томск, ул. Московский тракт, 2