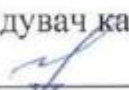


ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
Кафедра технології ліків

ЗАТВЕРДЖУЮ
Завідувач кафедри
 (Борисюк І.Ю.)
« 27 » серпня 2021 р

МЕТОДИЧНА РОЗРОБКА ПРАКТИЧНОГО ЗАНЯТТЯ

Факультет фармацевтичний

Навчальна дисципліна «Розробка лікарських засобів»

Практичне заняття № 2. Тема: «**Екстракційні препарати. Технологія виготовлення настоянок. Новогаленові препарати.**»

для аспірантів

Практичне заняття розробив:

асистент



(Молодан Ю.О.)

Практичне заняття обговорено на
методичній нараді кафедри
«27» серпня 2021 р.

Протокол № 1

Одеса 2021

Практичне заняття № 2

Тема заняття: «Екстракційні препарати. Технологія виготовлення настоянок. Новогаленові препарати».

Мета: ознайомитися з галеновими препаратами та новогаленовими препаратами, з основними методами й способами екстрагування БАР з ЛРС при виробництві фармацевтичних препаратів, з технологією виготовлення настоянок, навчитися складати технологічну блок-схему виробництва, проводити контроль якості, проводити пакування та маркування готового продукту до відпуску.

Основні поняття: вихрєва екстракція, галенові препарати, екстрагування за допомогою РПА, екстракція, електроплазмоліз, новогаленові препарати, настойки.

Обладнання: швидкохідні мішалки, роторно-пульсаційний апарат, екстрактори (шнековий, горизонтальний, вертикальний, дисковий, пружинно-лопатевий), перколятори, гідравлічні преси (вальці), апарат Соклета, магніострикційні та пьезоелектричні випромінювачі) тощо.

Навчальний час: 8 год.

I. План практичного заняття

- Галенові та новогаленові препарати: визначення та основні відмінності між ними.
- Поняття екстракція: визначення, класифікація та основні характеристики.
- Поняття вихрєва екстракція, екстрагування за допомогою РПА, екстракція з використанням низькочастотних коливань.
- Електроімпульсний та магнітоімпульсний вплив, вплив високочастотного електромагнітного поля. Електроплазмоліз і електродіаліз.
- Екстрагування зрідженим вуглецем діоксином, екстрагування з використанням НВЧ-поля.
- Поняття новогаленові препарати (НГП): визначення, основні характеристики.
- Методи сорбції. Їх характеристика. Методи стандартизації МОП.
- Номенклатуру новогаленових препаратів.

Основні завдання практичного заняття:

- поглиблення та уточнення знань, здобутих на лекціях та в процесі самостійної роботи;
- формування навичок і вмінь планування, аналізу й узагальнень, опанування навичок організації професійної діяльності;
- накопичення знань стосовно основних технологічних стадій галенових та новогаленових препаратів, основних видів екстракції.

II. Питання для перевірки базових знань за темою практичного заняття

1. Як ви розумієте поняття «галенові» та «новогаленові» препарати? Охарактеризуйте основні відмінності між ними.

2. Охарактеризуйте процес екстракції. Технологія одержання екстракційних препаратів.
3. Охарактеризуйте інтенсифікацію процесу екстрагування лікарської рослинної речовини.
4. Охарактеризуйте технологію виготовлення настоянок.
5. Охарактеризуйте визначення та основні характеристики новогаленових препаратів (НГП).
6. Методи очищення у виробництві НГП. Сутність методу діалізу, електродіалізу, висолювання, спиртоочищення.
7. Охарактеризуйте номенклатуру новогаленових препаратів.

Галенові препарати - препарати, названі за ім'ям давньоримського лікаря Клавдія Галена (131–201 рр.), який вивчав та отримував лікарські засоби шляхом спеціальної обробки рослинної та тваринної сировини. До цієї групи належать настої, спиртові настойки, екстракти, сухі препарати і таблетки. Лікувальна дія лікарських рослин і галенових препаратів полягає в тому, що фізіологічно активні речовини перебувають у них у відповідному співвідношенні, які оптимально впливають на органи і системи організму людини і тварини.

Лікарські рослини та їх галенові препарати можна застосовувати у комплексі з синтетичними ліками, при цьому посилюється їх терапевтична дія і зменшуються ймовірність розвитку побічних ефектів синтетичних речовин.

Галенові препарати пройшли довгий і складний шлях свого розвитку, що зумовило зміну їх номенклатури та методів виробництва. До препаратів часів епохи К. Галена відносили витяжки із сировини рослинного і тваринного походження, отримані з допомогою вина, олій та жирів (*медичні масла, медичні вина*). Пізніше з'явилися *лікарські меди, лікарські оцети* та більш складні препарати - *оцетомеди*. В епоху розвитку фармації, пов'язану з іменем Авіценни (980–1037 рр.), з'явилися *ароматні води*, отримані перегонкою ефіроолійних рослин, *сиropи* та *юлепи* (ароматні води, що містили сиропи). До більш пізнього періоду цієї епохи слід віднести *есенції* (соки, вижаті з соковитих рослин), а також *рооби* (згущені соки рослин або водних витяжок деяких плодів) та *лоохи* (суміш декількох упарених водних витяжок із рослинної сировини, змішаних потім з медом). Після відкриття спирту відбувається удосконалення не тільки окремих технологічних процесів, як перегонка, фільтрування тощо, але й технології галенових препаратів в цілому. З'являються *ароматні спирти* (розчини пахучих речовин в спирті), *ароматні есенції* (настойки пахучих рослин на спирті). Широке впровадження Парацельсом (1493–1541 рр.) спиртових настоек і екстрактів виключили необхідність використовувати вино як екстрагенту. До ХХ ст. дійшли лише поодинокі прописи медичних вин. Значно скорочується номенклатура медичних олій, поступово виключаються з номенклатури галенових препаратів оцети і оцетомеди (різкий та неприємний смак і відсутність помітних

лікувальних переваг). Ще раніше зникли нестійкі юлепи, лоохи, рооби. Настойки та екстракти міцно посіли місце в сучасному переліку галенових препаратів зазнавши подальшого розвитку технологічних процесів виробництва. У 60-ті роки ХІХ ст. з'являється новий тип галенових препаратів, який отримав назву *новогаленових*.

Новогаленові або максимально очищені препарати (МОП) - це група фітопрепаратів, що містять у своєму складі комплекс діючих речовин в їх нативному (природному) стані, максимально звільнених від баластних речовин.

На відміну від галенових препаратів (настойки, екстракти), новогаленові препарати проходять максимальне очищення з метою виділення суми діючих речовин і характеризуються практично повною відсутністю супутніх, підвищеною стабільністю і меншою побічною дією, що, у свою чергу, відображається на силі і вибірковості фармакологічної дії і наближає дану групу препаратів до хімічно чистих речовин. Крім усього іншого, останній чинник обумовлює можливість застосування даної групи препаратів у формі ін'єкцій.

Сучасні екстракційні препарати з лікарської рослинної сировини за технологією одержання можна поділити на три групи:

- 1) сумарні (галенові) препарати;
- 2) новогаленові (максимально очищені) препарати;
- 3) препарати індивідуальних речовин.

Основу виробництва екстракційних препаратів становлять процеси *екстракції*. У фармації вони широко впроваджені для одержання препаратів із лікарської рослинної сировини (настойки, екстракти рідкі, густі та сухі, екстракти-концентрати, максимально очищені, тобто новогаленові препарати, витяжки зі свіжих рослин тощо) та із сировини тваринного походження (препарати гормонів, ферментів, препарати неспецифічної дії - пантокрин, вітогепат і т.п.).

Екстракція (лат. *extractio*, лат. *extragere* - витягувати, добувати) - процес добування однієї або кількох речовин (компонентів) зі складних систем (рідких або твердих) селективним розчинником, який називається екстрагентом.

Речовини, які вилучають із сировини (рослинної, тваринної) за допомогою екстрагента (розчинника), називаються *екстрактивними речовинами*. Їх умовно поділяють на діючі і супутні. До діючих речовин належать алкалоїди, глікозиди, ефірні олії, вітаміни та інші речовини, від яких переважно залежить терапевтичний ефект. До супутніх речовин належать клітковина, протеїн, смоли, пектинові речовини, крохмаль та ін. Лікувальна дія екстрактивних речовин зумовлена не однією діючою речовиною сировини, а комплексом БАР, які посилюють, послаблюють або видозмінюють дію основної речовини.

Вирізняють екстрагування в системі тверде тіло - рідина та у системі рідина - рідина, або рідинну екстракцію. Найпопулярніше у фармацевтичному виробництві

екстрагування в системі тверде тіло - рідина, де твердим тілом є лікарська рослинна сировина або сировина тваринного походження, а рідиною - екстрагент. Рідинну екстракцію використовують при очищенні витяжок у виробництві максимально очищених препаратів і препаратів індивідуальних речовин з лікарської рослинної сировини.

Процес екстрагування належить до масообмінних процесів і відбувається завдяки дифузії із зони з високою концентрацією. Екстрагування базується на дифузії біологічно активних речовин із внутрішніх структур частинок матеріалу в екстрагент і закінчується при досягненні рівноважних концентрацій. У рівноважному стані з матеріалу в екстрагент переходить така ж кількість молекул, як і з екстрагента в матеріал, тобто концентрація залишається постійною. При цьому звичайно в матеріалі концентрація вища, ніж в екстрагенті.

Дифузія буває молекулярна і конвективна. Поширеною є молекулярна дифузія. Молекулярна дифузія - це процес перенесення елементів речовини (біологічно активної речовини - БАР) за рахунок хаотичного руху самих молекул у нерухомому середовищі. Вона характеризується коефіцієнтом молекулярної дифузії D , який виводять із рівняння Ейнштейна:

$$D = \frac{RT}{N_0} \cdot \frac{1}{6\pi\eta r} = \frac{kT}{6\pi\eta r},$$

де: R - універсальна газова постійна, що дорівнює 8,32 Дж/ (град • моль);

N_0 - число Авогадро ($6,06 \cdot 10^{23}$);

T - температура абсолютна, К;

η - в'язкість розчину,

$N \cdot \text{с}/\text{м}^2$; r - радіус дифундуючих частинок, м;

$k=R/N_0$ - постійна Больцмана.

Коефіцієнт молекулярної дифузії характеризує здатність даної речовини проникати внаслідок дифузії в нерухоме середовище і, як видно з рівняння, зростає з підвищенням температури і зменшується зі збільшенням в'язкості середовища та розміру частинок речовини.

Отже, чим менший радіус дифундуючих частинок, тим швидше відбувається дифузія. Наприклад, розчинам білків, слизів, пектинів та інших, що мають великі

молекули, властиві дуже низькі коефіцієнти дифузії. Речовини з малими розмірами молекул (якими частіше бувають БАР) дифундують набагато швидше.

Особливості екстрагування рослинної сировини з клітинною структурою.

При екстрагуванні з лікарської рослинної сировини відбувається дифузія БАР із внутрішніх структур частинки матеріалу. Цей процес має свої особливості. Перш за все, наявність пористої перегородки, міжклітинного простору і клітинних ходів знижує швидкість дифузії. По-друге, у пори перегородки можуть проникати лише ті речовини, частинки яких не перевищують розмірів пор. Нарешті, є ще одна істотна особливість - явище десорбції, що спостерігається в клітині після проникнення в неї екстрагента. Оскільки речовини в клітині зв'язані силами тяжіння, то необхідне насамперед подолання цих адсорбційних сил. Увесь складний комплекс дифузійних явищ, які відбуваються всередині шматочків рослинного матеріалу, називають внутрішньою дифузією. Для вираження коефіцієнта дифузії в порах рослинного матеріалу до рівняння Ейнштейна для вільної дифузії вводять поправочний коефіцієнт V , який враховує всі ускладнення процесу. Рівняння коефіцієнта внутрішньої дифузії в цьому випадку матиме такий вигляд.

$$D_{вн} = (RT / N_0) * (1 / 6 * \pi * h * r) * V$$

Для матеріалу з клітинною структурою значення коефіцієнта внутрішньої дифузії значно менше за значення коефіцієнта вільної дифузії. Так, розмір коефіцієнта вільної дифузії для багатьох природних сполук перебуває в межах 10^{-4} – 10^{-5} м²/с. А для цих же сполук значення коефіцієнта дифузії в порах матеріалу з клітинною структурою на 2-3 порядки менший, тобто 10^{-6} - 10^{-8} м²/с.

Особливості витягу БАР із матеріалів з клітинною структурою пов'язані з тим; що на шляху до речовини, яка міститься в клітині, знаходиться клітинна стінка, фізіологічний стан якої змінюється. Так, жива рослинна клітина має пристінний шар протоплазми відповідної товщини. Він позначається на властивостях клітинної стінки як перегородки що відокремлює розчин усередині клітини (клітинний сік) від рідини поза клітиною.

Доки протоплазма жива, клітинна стінка залишається напівпрозорою перегородкою, яка не пропускає речовини, розчинені в клітинному сокові. У цьому разі можливе лише проникнення екстрагента у клітину за рахунок явища осмосу.

Зовсім інакше поводить себе висушена клітина. Внаслідок загибелі протоплазми (плазмолізу) клітинна стінка втрачає характер напівпрозорої перегородки і починає пропускати речовини в обидві сторони (явище діалізу). Тобто клітинна стінка

набуває властивості пористої перегородки, крізь яку можуть дифундувати біологічно активні речовини, молекули яких не перевищують розміру пор.

Переважну більшість екстракційних препаратів одержують із висушеної рослинної сировини, тобто зневодненої природним або тепловим висушуванням. У разі одержання препаратів зі свіжих рослин клітини умирують етиловим спиртом. Він дуже гігроскопічний і при зіткненні з рослинною клітиною зневоднює її, викликаючи найсильніший плазмоліз. Умирування клітин сировини тваринного походження досягається тими ж способами: висушуванням або зневодню

При одержанні препаратів зі свіжої сировини, клітини якої не зневоднені, очевидно, має місце вимивання клітинного соку із зруйнованих клітин, а не процес екстрагування.

Вимоги до екстрагентів:

Екстрагент у процесі екстракції БАР відіграє особливо важливу роль. Він має здатність проникати крізь стінки. Клітини, вибірково розчиняє БАР й виходить за межі рослинного матеріалу. Тому до екстрагентів висувають конкретні вимоги, обумовлені специфічними, особливо, фармацевтичного виробництва. Отже, екстрагент повинен:

- максимально розчиняти лікарські речовини і мінімально-баластні речовини;
- проникати у пори матеріалу і крізь стінки клітин, забезпечувати високу змочувальну здатність;
- перешкоджати розвитку у витяжці мікрофлори;
- мати низьку температуру кипіння, легко регенеруватися;
- бути мінімально токсичним і вогнебезпечним;
- бути доступним за вартістю.

Із двох рівноцінних екстрагентів обирають безпечніший, доступний за ціною, фармакологічно не шкідливий і т. п. Якщо екстрагент не задовольняє зазначені вимоги, то використовують суміші, наприклад підкислену воду, спирт із водою, ефір зі спиртом тощо.

При виборі методу екстракції прагнуть з найменшою витратою часу і екстрагента отримати концентровані витяжки без використання додаткових технологічних стадій (розпарювання).

Метод **вихрової екстракції** заснований на інтенсивному перемішуванні (зі швидкістю 4000-15 000 об/хв), що супроводжується подрібненням сировини міццю швидкохідних пропелерних мішалок, забезпечених гострими лопатями. Розмел сировини в середовищі екстрагента різко збільшує поверхню контакту фаз внаслідок зменшення розміру часток, збільшення різниці концентрацій при виникненні конвекції всередині і зовні частинок, турбулізації потоків і пульсації рідини. В результаті до 5-15 хв. скорочується тривалість процесу екстрагування.

Екстрагування за допомогою РПА (роторно-пульсаційного апарату) засноване на циркуляції оброблюваного середовища при різній кратності твердої і рідкої фаз між статором, забезпеченим патрубками, і ротором із закріпленими на ньому перфорованими циліндрами, що забезпечує виникнення ефективної турбулізації і пульсації потоку і дозволяє поєднати операції екстрагування і диспергування. Останнє в ряді випадків дозволяє виключити попереднє подрібнення сировини і значно скоротити втрати і інтенсифікувати процес екстрагування сировини.

При використанні ультразвуку (УЗ), джерело УЗ поміщають в оброблювану середу. Виникаючі ультразвукові хвилі створюють знакозмінний тиск, кавітацію і «звуковий вітер», що викликає руйнування клітинних структур, а прискорення процесу екстрагування відбувається за рахунок вимивання екстрактивних речовин з клітин і тканин рослинного матеріалу. При озвучуванні, витяжки можна отримати протягом декількох хвилин.

Екстракція з використанням низькочастотних коливань. При механічному способі накладення на середу коливальних силових полів і прискорення дифузійного механізму масопереносу оптимально в області досить низьких частот коливань (3-50 Гц) при малих розмірах частинок. Зовнішні дифузійні масообмінні процеси прискорюються внаслідок збільшення швидкості обтікання потоком рідини інерційно спокійної частинки, утворення знакозмінного тиску, кавітації, посилення капілярного ефекту та інтенсифікації внутрішньодифузійних процесів в тканинах рослин.

Електроімпульсний та магнітоімпульсний вплив. При електроімпульсному способі, інтенсифікації процесу коливального руху екстрагента досягають при високовольтному розряді, що утворюється в результаті акумулювання електричної енергії, а потім її виділення в короткі проміжки часу.

Електричні розряди створюють умови для дуже швидкого перебігу внутрішньоклітинної дифузії. При цьому молекулярний перенос речовини замінюється на конвективний, відбувається часткове руйнування клітинних оболонок.

Знаходять застосування також магнітоімпульсні апарати, в яких з частотою зміни магнітного поля коливається електропровідна мембрана, що передає імпульсний рух середовищу. Переваги цього методу екстрагування – можливість ведення процесу при невеликому співвідношенні сировина –екстрагент (1:4),

відсутність рушійних металевих частин, зменшення до 10 разів мікробного обсіменіння оброблюваної сировини і скорочення в 1,5-2 рази енерговитрат.

Вплив високочастотного електромагнітного поля. У промислових умовах сировину і екстрагент, що знаходяться в екстракторі, піддають високочастотній (1,5-20 МГц) або надвисокочастотній обробці, тобто впливу електромагнітного поля. У полі високих частот електромагнітних хвиль при діелектричному нагріванні збільшується десорбція речовин, відбувається зниження ступеня гідратації (сольватації) молекул екстрагованих речовин, швидше протікає коагуляція білкових молекул. При зменшенні розмірів сольватованих молекул збільшується коефіцієнт їх вільної дифузії, речовини швидше проходять крізь пори клітинних оболонок, тобто зростає масоперенос речовин в системі клітина-екстрагент.

Електроплазмоліз – обробка сировини електричним струмом низької і високої частоти. Електроплазмоліз перспективний при отриманні препаратів із свіжої рослинної і тваринної сировини. Суть методу полягає в руйнівному впливі струму на білково-ліпоїдні мембрани рослинних тканин із збереженням цілісності клітинних оболонок. Процес проводять у спеціальних пристроях - електроплазмолізаторах, забезпечених рухомими і нерухомими електродами.

Прискорення процесу екстрагування рослинної і тваринної сировини може бути досягнуто при обробці його за принципом **електродіалізу**. Рушійною силою процесу в цьому випадку є різниця концентрацій речовин, що екстрагуються, по обидві сторони напівпроникною перегородки, роль якої в матеріалі, що має клітинну структуру, виконують оболонки клітин. Під дією електричного струму змінюються електричні потенціали поверхні матеріалу, поліпшується його змочуваність, прискорюється рух іонів біологічно активних речовин у порожнині клітин і в капілярах клітинних оболонок. Внаслідок цього збільшується коефіцієнт внутрішньої дифузії.

Прискорення процесу екстрагування лікарської сировини також може бути досягнуто застосуванням електроімпульсних розрядів в спеціальній установці забезпеченій електродами по яких надходить імпульсний струм високої або ультрависокої частоти. Під впливом електричного розряду відбувається інтенсивне перемішування оброблюваної суміші, витончується або повністю зникає дифузійний пристінний шар і зростає коефіцієнт конвективної дифузії. Велике значення при впливі на сировину електричного струму має потужність і тривалість електричного імпульсу. На процес екстрагування впливає і число розрядів в одиницю часу.

Екстрагування зрідженим вуглецю діоксидом. Екстрагування зрідженим вуглецю діоксидом проводиться в установках, що мають екстрактор, випарник і камери для попередньої обробки сировини і видалення залишків розчинника зі шроту. Установка забезпечена конвеєром, що передає контейнери із сировиною з однієї камери в іншу, знизу вгору. Рослинний матеріал, завантажений в контейнер, замочується зрідженим газом під тиском 5,8-6,0 Н/м². Стадія просочення проходить при температурі 18-25 °С протягом декількох хвилин. Потім воно передається в

камеру подрібнення зі знизеним тиском і далі в екстрактор. Отриманий витяг фільтрується і нагрівається для випаровування екстрагенту. Шрот піднімається в наступну камеру, що обігрівается паром, для звільнення від парів екстрагенту. Багато екстрактів, отриманих з використанням зрідженого вуглецю діоксиду, відрізняються більш високим вмістом біологічно активних речовин, стійкістю при зберіганні та стійкістю до мікробної контамінації.

Екстрагування з використанням НВЧ-поля. Процес екстрагування є ведучою ланкою в багатьох харчових галузях, таких як харчоконцентратна, масложирова, олійна, консервна, коньячна, при пророщуванні зернових культур. При цьому технологія екстрагування часто визначає як продуктивність лінії, ступінь виділення корисних компонентів із сировини, так і енергетичні характеристики технологічного процесу. Разом з тим у харчових технологіях питання екстрагування вивчені не досить глибоко, дослідження, як правило, носять частковий характер.

При дослідженні поетапно експериментально визначали часткові залежності ефективності процесу екстракції від таких чинників, як

- природа розчинника,
- гідромодуль,
- швидкість потоку екстрагенту,
- температура екстракції,
- вплив НВЧ поля

Результати експерименту без НВЧ поля такі:

- у якості екстрагенту оптимальним є нефрас;
- оптимальне відношення маси кавового шламу до маси екстрагенту складає 1:2;
- оптимальна температура екстракції 40-50 °С;
- оптимальна швидкість проходження екстрагенту 30×10^{-4} м/с - для експериментальної установки, що використовувавалась - екстрактора колонного типу з нерухомим шаром сировини

Настойки - забарвлені рідкі спиртові або водно-спиртові витяги з лікарської рослинної сировини, які одержують без нагрівання й видалення екстрагенту, методами мацерації, дробної мацерації, мацерації з використанням турбоекстракції, циркуляції, перкопації й вихрової екстракції. Екстрагентом є спирт етиловий у концентрації від 40 до 95 %

Настойки бувають прості, тобто з одного виду сировини, і складні - приготовлені з різних видів сировини, іноді з додаванням лікарських речовин. Готують настойки у співвідношенні 1:5 з несильнодіючої сировини й 1:10 із сильнодіючої. Настойки арніки, глоду, женьшеню й календули готують як виняток у співвідношенні 1:10, настойку м'яти - 1:20. Стандартизують настойки за вмістом діючих або екстрактивних речовин і кількісним вмістом етанолу, регламентують вміст важких металів (не більше 0.001%)

Способи приготування:

Процес одержання настоянок складається з послідовних стадій: підготовка виробництва, підготовка сировини й екстрагенту, одержання витягів їх очищення, стандартизація, розфасовка, пакування

Підготовка сировини включає подрібнювання й просіювання. Рослинна сировина перед екстрагуванням повинна мати певний розмір часток. Подрібнений матеріал просівають, при ньому строго регламентується вміст крупніших часток і пилу. Підготовка екстрагенту зводиться до розведення вихідного спирту-ректифікату або до укріплення отриманих раніше рекупіратів. При розрахунку кількості екстрагенту, необхідного для одержання необхідного об'єму настойки, ураховують і об'єм спирту, що поглинається й утримується лікарською сировиною.

Загальну кількість екстрагенту заданої концентрації для одержання настойки розраховують за формулою:

$$V = V_1 + PK,$$

де V – об'єм настойки (готового виробництва), л;

P – кількість рослинної сировини, кг, г;

K – коефіцієнт поглинання сировини: для трави та листя – 2-3; для коренів, кореневищ – 1,5.

Одержання витягів. Витяги у виробництві настоянок одержують методами мацерації, мацерації з використанням турбоекстракції, циркуляції екстрагенту, дробової мацерації, перколяції, розчинення густих і сухих екстрактів.

Мацерація за Міжнародною фармакопеєю. Подрібнену сировину й 3/4 частини екстрагенту поміщають у ємність, закривають і настоюють 5 діб або до повного розчинення БАР речовин. Суміш періодично перемішують. Витяг зливають, віджимають і промивають свіжим екстрагентом. Для промивання сировини беруть стільки екстрагенту, щоб одержати задану кількість настойки. Потім відстоюють дві доби в прохолодному місці, фільтрують і проводять стандартизацію

Мацерація (класичний варіант). Подрібнену сировину із визначеною кількістю екстрагенту завантажують у мацераційний бак і настоюють при температурі 15-20 °С, періодично перемішуючи. Якщо спеціально не обговорені строки, то настоювання проводять протягом 7 діб. Після настоювання витяжку зливають, залишок сировини віджимають, промивають невеликою кількістю екстрагенту,

знову віджимають, віджату витяжку додають до зливої спочатку, після чого об'єднану витяжку доводять екстрагентом до необхідного об'єму.

Нині мацерація в описаному вигляді (класична) застосовується тільки в поодиноких випадках. Застосовуються нові види мацерації з максимальною динамізацією всіх видів дифузії. Однією з таких форм є мацерація з використанням турбоекстракції, або *вихрева екстракція*. Спосіб оснований на вихревому перемішуванні сировини й екстрагента при одночасному подрібнюванні сировини. Турбінна мішалка обертається зі швидкістю 8000-13000 об/хв. Час екстракції скорочується до 10 хв.

Мацерація із циркуляцією екстрагенту (рис. 1) може бути проведена в будь-якій ємності, яка має сітчасте дно та нижній штуцер для зливу витяжки. У процесі настоювання витяжка за допомогою насоса циркулює в ємності до повного насичення діючими речовинами. При цьому час настоювання скорочується в кілька разів.

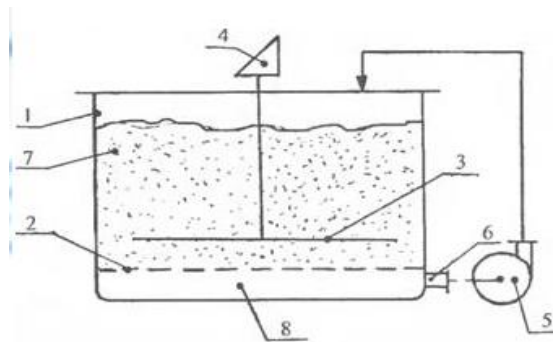


Рис. 1. Мацерація із циркуляцією екстрагенту (схема): 1 - банк, 2 - сітчасте дно, 3 – мішалка, 4 – привід, 5 – насос, 6 – штуцер, 7 – сировина, 8 – витяжка.

Іншим видом динамічної мацерації, коли регулюванням гідродинамічних умов досягається значне посилення вільної дифузії в екстрагенті, що омиває сировину, є використання вібрації й пульсації, які досягаються за допомогою електромагнітних та інших вібраторів.

Динамізація процесу мацерації з одночасним подрібнюванням сировини в середовищі екстрагенту також досягається за допомогою швидкохідних мішалок, у кульовому млині, з використанням РПА (роторно-пульсаційного апарата) (рис. 2), що дозволяє значно прискорити процес, оскільки одночасно з інтенсивним перемішуванням при подрібнюванні сировини розкривається велика кількість клітин. При цьому до процесу екстрагування додається процес вимивання екстрактивних речовин з відкритих клітин. Витяги виходять швидко насиченими, але в них

буде міститися багато дрібних часток рослинного матеріалу, що ускладнює подальше очищення.

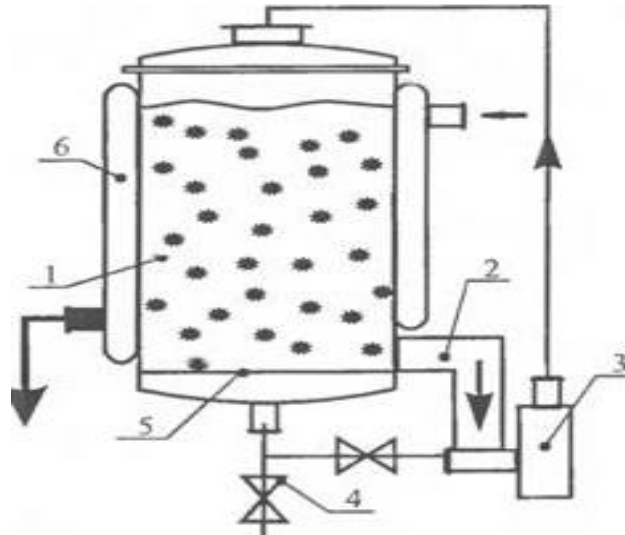


Рис. 2. Екстрагування з одночасним подрібнюванням сировини за допомогою РПА (схема): 1 - екстрактор; 2 - шнек; 3 - РПА; 4 - крани; 5 - сітчасте дно; 6 - парообігрівач

Дробова мацерація полягає в повторному екстрагуванні вихідного рослинного матеріалу окремими порціями свіжого екстрагенту. Процес частіше проводиться в перколяторах (екстракторах, дифузорах), найбільш сучасний варіант конструкції якого наведений на рис. 3.

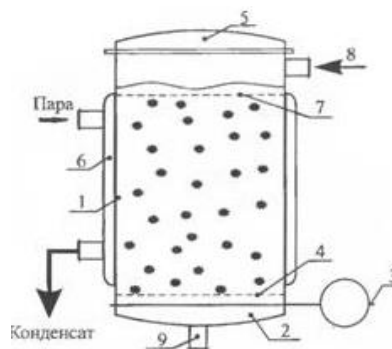


Рис. 3. Перколятор (екстрактор, дифузор) (схема): 1 - корпус; 2 - нижня кришка із противагою 3; 4 - сітчасте дно; 5 - верхня кришка; 6 - парообігрівач; 7 - перфорований диск; 8,9- верхній і нижній штуцери.

Екстрактор являє собою вертикальний циліндричний апарат з корпусом 1 і парообігрівачем 6. У нижній частині корпусу розміщують перфорований диск 4 (сітчасте дно), на яке кладуть мішковину - фільтруючий матеріал. Для полегшення вивантаження відпрацьованої сировини (шроту) нижня кришка 2 обладнана противагою 3. Через верхню кришку 5 завантажують подрібнену сировину, зверху укладають фільтруючий матеріал і перфорований диск 7 у якості вантажу. Потім сировину заливають екстрагентом до «дзеркала» товщиною 30-40 мм (у лабораторних умовах - 10 мм) і залишають у спокої на 24 години (стадія настоювання). Через добу витяжку зливають повністю, а сировину знову заливають свіжим екстрагентом до «дзеркала» і після настоювання протягом 1,5 год. одержують другий злив. Аналогічно одержують третій і четвертий зливи, кожний через 1,5 год. Усі зливи об'єднують. їх кількість повинна дорівнювати необхідному об'єму настойки. З відпрацьованої сировини рекуперують екстрагент, а об'єднані зливи передають на очищення.

Перколяція - це проціджування екстрагенту через рослинний матеріал з метою екстрагування розчинних в екстрагенті речовин. Процес проводиться в перколяторах різних конструкцій і включає три послідовно протікаючих стадії: замочування сировини, настоювання, власне перколяція.

Намочування (набрякання) проводиться поза перколятором. Частіше для цього використовують мацераційні баки або інші ємності, з яких зручно вивантажувати замочену сировину. Для намочування використовують від 50 до 100 % екстрагенту стосовно маси сировини. Після перемішування сировину залишають на 4-5 год. у закритій ємності. За цей час екстрагент проникає між часточками рослинного матеріалу й усередину клітин, сировина набухає, збільшуючись в об'ємі. При цьому відбувається розчинення діючих речовин усередині клітини.

Настоювання - друга стадія перколяції. Набряклий матеріал завантажують у перколятор на сітчасте дно з оптимальною щільністю, щоб у сировині залишалося якнайменше повітря. Зверху накривають фільтруючим матеріалом, притискають перфорованим диском і заливають екстрагентом так, щоб максимально витиснути повітря. Можливе завантаження матеріалу в мішок з фільтрувального матеріалу, що заповнює весь об'єм перколятора. У верхній частині мішок зав'язують і кладуть вантаж. Сировину заливають екстрагентом до утворення «дзеркала», висота шару якого над сировиною повинна бути близько 30-40 мм, і проводять настоювання 24-48 год., протягом яких буде досягнута рівноважна концентрація. Для багатьох видів сировини час настоювання може бути скорочений.

Власне перколяція - безперервне проходження екстрагенту через шар сировини й збір перколяту. При цьому злив перколяту й одночас на подача зверху екстрагенту

проводиться зі швидкістю, що не перевищує 1/24 або 1/48 (для великих виробництв) частини використовуваного об'єму перколятора за 1 год. При цьому насичена витяжка витісняється з рослинного матеріалу потоком свіжого екстрагенту і створюється різниця концентрацій екстрагованих речовин у сировині й екстрагенті. Швидкість перколяції повинна бути такою, щоб устигала відбутися дифузія екстрагованих речовин у витяжку. При приготуванні настоянок перколяцією закінчують одержанням п'яти або десяти об'ємів (залежно від властивостей сировини) витяжки відносно маси завантаженої сировини.

При одержанні настоянок у промисловості з метою максимальної інтенсифікації екстрагування у процес перколяції вносять зміни. Часто замість типової перколяції використовують настоювання, циркуляцію та їх поєднання.

Отримані витяги являють собою мутні рідини, що містять значну кількість завислих часток. Очищення витягів проводять відстоюванням при температурі не вище 10 °С до одержання прозорої рідини. При цій температурі зменшується розчинність екстрагованих речовин, і тому надалі, у процесі зберігання настоянок при температурі 15 °С, імовірність появи осаду невелика. Після відстоювання протягом не менше 2-х діб проводять очищення декантацією (тобто без скаламучування осаду) і фільтрують від випадкових включень. Для фільтрації застосовують фільтр-преси, друк-фільтри, центрифуги. Нутч-фільтри використовувати не рекомендується через можливу втрату екстрагенту. Завершальною стадією процесу одержання препаратів із сировини із клітинною структурою є рекуперация екстрагенту із шроту, тобто відпрацьованої сировини.

Стандартизація, фасування, пакування й маркування

Настойки повинні відповідати вимогам ДФУ або НТД за вмістом діючих речовин - алкалоїдів, дубильних речовин, ефірних олій, органічних кислот, фенольних сполук, сапонінів, полісахаридів і інших, які визначаються хімічними, інструментальними й біологічними методами аналізу.

У настоянках визначають концентрацію етилового спирту, щільність, сухий залишок, важкі метали, кількість БАР.

Якщо кількість діючих речовин у настоянках вище встановленої межі, їх розбавляють додаванням чистого екстрагенту або настойки із нижчим вмістом діючих речовин. При вмісті біологічно активних речовин у настійці нижче норми її доводять до стандарту змішуванням з більш концентрованою.

Сухий залишок і важкі метали визначаються згідно з методиками ДФУ.

Концентрація етилового спирту в настоянках згідно ДФ XI визначається за допомогою наступних методик. У круглодонну колбу місткістю 200-250 мл відмірюють точну кількість рідини. При вмісті спирту в рідині до 20 % для визначення беруть 75 мл рідини; якщо рідина містить від 20 до 50 % - 50 мл, від 50 % і вище - 25 мл; рідину перед перегонкою розбавляють водою до 75 мл.

Для рівномірного кипіння в колбу з рідиною поміщають капіляри, пемзу або шматочки прожареного фарфору. Якщо рідина при перегонці дуже піниться, то додають кислоти фосфорну або сірчану (2-3 мл), кальцію хлорид, парафін або віск (2-3 г).

Новогаленові або максимально очищені препарати (МОП) - це група фітопрепаратів, що містять у своєму складі комплекс діючих речовин в їх нативному (природному) стані, максимально звільнених від баластних речовин.

Максимальне очищення з метою виділення суми чистих діючих речовин призводить до майже повної відсутності супровідних речовин, що наближує новогаленові препарати за фармакологічною дією до хімічно чистих речовин. Очищення знижує небажаний побічний вплив ліків на організм, підвищує їх стабільність, дає можливість застосувати МОП для ін'єкцій.

Технологія препаратів даної групи характеризується обов'язковим індивідуальним підходом, що зумовлене характером вихідної ЛРС, властивостями діючих і супутніх їм речовин, характером одержуваного препарату.

Природна сировина, як джерело лікарських речовин наділена в зрівнянні з синтетичними речовинами особливостями, які визначають процес виділення індивідуальних сполук, як складний. Рослинна сировина характеризується змінністю кількісного і якісного складу речовин, що залежить від місця зростання, кліматичних умов, способу збирання рослинної сировини, умов її сушіння, ступеня забруднення мікрофлорою, наявності хімічних сполук, близьких до основної (видаленої) речовини за хімічними властивостями і структурою, але інших за біологічною дією; обмеженою хімічною стабільністю багатьох природних сполук; здатністю легко підпадати під вплив ферментів і мікроорганізмів.

Загальна схема одержання МОП повинна складатися з екстрагування рослинної сировини, очищення витягнення, випаровування, сушки, стандартизації і одержання лікарських форм.

Для здійснення екстрагування рослинної сировини екстрагент підбирають експериментально, з урахуванням селективності, щоб він максимально вилучав комплекс діючих речовин і мінімально – баластні речовини.

Як правило використовують суміші розчинників, так як екстрагент повинен бути ще й добрим десорбентом.

Одночасно з широко відомими екстрагентами (вода, еталон) використовують водні розчини кислот, солей, суміші етанолу з хлороформом або хлористим етиленом та інші.

Вибір методу екстрагування має мету одержати концентровані (збагачені діючими речовинами) вилучення з найменшим витрачанням екстрагенту і часу.

При виробництві МОП, як правило, застосовують протитокову екстракцію, мацерацію з циркуляцією екстрагента або механічним перемішуванням (при працюючій мішалці), циркуляційне екстрагування – якщо використовують легко леткі екстракти.

Очищення вилучень здійснюється обережно, без застосування сильних хімічних реагентів, щоб препарат зберіг свою нативність, методами денатурації, висолювання, діалізу і електродіалізу, спиртоочищення, сорбції, рідинної екстракції, зміною розчинника або хроматографією, тощо (Таблиця 1).

Табл. 1

Назва методу	Суть методу
Денатурація	Вплив нагрівання, УФ-радіації, ультразвуку на білки, які утворюють осад. Процес незворотній.
Висолювання	Випадання в осад з витягнень високомолекулярних природних сполук (білки, пектини, камеді) під впливом насичених розчинів сильних електролітів за рахунок руйнування гідратного шару молекул біополімеру, злипання часток (іони електроліту гідратуються, віднімаючи воду у молекул полімеру).
Спиртоочищення	Випадання в осад високомолекулярних природних сполук за рахунок додавання до водного розчину полімерів сильно гідрофільної речовини – спирту; він віднімає у молекули захисну гідратну оболонку і сам при цьому гідратується Відділення молекул біополімерів, які

Діаліз	<p>мають великі розміри і не можуть проходити через напівпроникні мембрани, від молекул менших розмірів, які проходять через ці мембрани (плівки желатину, целофану, колодію, нітроцелюлози) вільно. Прискорюється підвищенням температури і збільшенням площі діалізу.</p>
Електродіаліз	<p>Діаліз, який прискорюється впливом електричного струму. Піддаються речовини, які розпадаються на іони.</p>
Сорбція	<p>Процес поглинання газів, пари або розчинних речовин твердими та рідкими поглиначами.</p>
Адсорбція	<p>Поглинання речовини на поверхні сорбенту, за рахунок взаємодії сил молекулярного притягання в неполярних абсорбентах (активоване вугілля) та силами електричної взаємодії в полярних абсорбентах (силікагель). Процес селективний, дозволяє абсорбувати з розчину певні речовини.</p>
Абсорбція	<p>Процес поглинання речовини всім об'ємом твердої або рідкої фази Процес поглинання речовин з утворенням хімічних сполук (наприклад, іонний обмін).</p>
Хемосорбція	<p>Дифузійний процес, при якому одна чи декілька розчинених речовин вилучаються з однієї речовини за допомогою іншої, нерозчиненої або обмежено розчиненої в першій.</p>
Рідинна екстракція	<p>Полягає в екстрагуванні неполярним або малополярним (органічним) розчинником гідрофобних речовин (хлорофіл, смоли) разом з діючими (серцеві глікозиди). Екстрагент видаляють із витягнення відгонкою, до невеликого залишку додають воду.</p>

Зміна розчинника	Видаляють залишки органічного розчинника. Гідрофобні речовини, не розчиненні в воді (хлорофіл, смоли, ін.) випадають в осад, їх видаляють фільтруванням або центрифугуванням.
------------------	---

На відміну від галенових препаратів (настоянки, екстракти), новогаленові препарати проходять максимальне очищення з метою виділення суми діючих речовин і характеризуються практично повною відсутністю супутніх, підвищеною стабільністю і меншою побічною дією, що, у свою чергу, відображається на силі і вибірковості фармакологічної дії і наближає дану групу препаратів до хімічно чистих речовин. Крім усього іншого, останній чинник обумовлює можливість застосування даної групи препаратів у формі ін'єкцій.

При екстрагуванні рослинної сировини особливу увагу приділяють вибору екстрагента і методу екстрагування. Екстрагент підбирають експериментально з урахуванням вибірковості (селективності), за принципом максимального і в мінімальні терміни витягання діючих речовин і мінімального – супутніх. Разом з найчастіше вживаними екстрагентами (етанол, вода) використовують водні розчини кислот, солей, суміші етанолу з хлороформом або хлористим метиленом і інші.

Із методів екстрагування МОП часто застосовують протиплинну екстракцію, мацерацію з циркуляцією екстрагента або механічним перемішуванням (при працюючій мішалці), циркуляційне екстрагування (якщо використовують легко леткі екстрагенти).

Очищення витягів від баластних речовин проводиться щадними методами, до яких відносяться денатурація, висолювання, спиртоочищення, діаліз та електродіаліз, сорбція, рідинна екстракція, зміна розчинника, хроматографія і ін.

Денатурація – незворотний процес руйнування високомолекулярних сполук, що відбувається в результаті дії нагрівання, УФ-радіації, ультразвуку.

Висолювання – обробка витягів, що містять високомолекулярні природні сполуки (білки, камеді, пектини), насиченими розчинами сильних електролітів, що приводить до випадання осаду. Це відбувається тому, що іони електроліту гідратуються, віднімаючи воду у молекул біополімеру. При цьому зникає гідратний шар у молекул біополімеру, відбувається злипання частинок і випадання осаду.

Спиртоочищення. Механізм спиртоочищення аналогічний механізму висолювання. Спирт є сильно гідрофільною речовиною, при додаванні до водного розчину біополімерів він віднімає у молекул біополімерів захисну гідратну оболонку і при цьому сам гідратується.

Діаліз – процес, заснований на властивостях молекул біополімерів, що мають великі розміри, не проходити через напівпроникні мембрани, в той час, як молекули менших розмірів проходять через них вільно. Для діалізу використовують плівки з желатину, целофану, колодія, нітроцелюлози. Діаліз прискорюється при підвищенні

температури, збільшенні площі діалізу і застосуванні електричного струму (електродіалізу).

Рідинна екстракція є дифузійним процесом, при якому одна або декілька розчинених речовин витягуються з однієї рідини за допомогою іншої нерозчинної або обмежено розчинної в першій.

Зміна розчинника полягає в екстрагуванні неполярним або малополярним (органічним) розчинником гідрофобних речовин (хлорофілу, смол) разом з діючими (серцеві глікозиди). З витягу видаляють відгонкою екстрагент і додають до невеликого залишку воду. Потім видаляють відгонкою залишки органічного розчинника. При цьому гідрофобні речовини, нерозчинні у воді (хлорофіл, смоли і ін.), випадають в осад і їх видаляють фільтруванням або центрифугуванням.

Сорбція – процес поглинання газів, пари або розчинених речовин твердими і рідкими поглиначами. Розрізняють декілька видів сорбції - адсорбцію, абсорбцію і хемосорбцію.

Адсорбція - поглинання речовини на поверхні сорбенту.

Абсорбція - поглинання речовини всім об'ємом твердої або рідкої фази. Абсорбція має місце при отриманні етерних олій анфлеражем квітів - жир всім своїм об'ємом абсорбує етерну олію з сировини в закритій ємкості.

Хемосорбція - поглинання речовин із утворенням хімічних сполук. До хемосорбції відноситься іонний обмін.

У виробництві новогаленових препаратів частіше використовується адсорбція, ніж абсорбція.

Сорбційний процес виділення речовин із розчину суміші речовин - це поєднання процесів сорбції і десорбції. Процес десорбції розділений на два етапи: власне десорбцію, тобто одержання елюату, який містить цільовий продукт, і регенерацію, тобто видалення із сорбенту всіх просорбованих речовин, які дозволяють повернути сорбент знову на стадію адсорбції.

Раціональний вибір адсорбентів, розчинників і умов їх застосування для одержання речовин із розчинів має базуватися на таких положеннях.

1. Адсорбент і умови адсорбції мають бути обрані так, щоб вони забезпечували переважну і максимальну сорбцію екстрагованої речовини і мінімальну залишкову концентрацію в розчині в умовах рівноваги.

2. Десорбувальний розчинник і умови десорбції повинні бути обрані так, щоб в умовах рівноваги елюат з відносно високою концентрацією речовини знаходився б у рівновазі з адсорбентом з малим вмістом речовини, тобто щоб адсорбція; десорбувального розчинника була б мінімальною.

Слід зазначити, що обидві ці умови невіддільні одна від одної і, отже, обраний адсорбент має забезпечувати їх виконання.

У разі сорбції на молекулярних сорбентах здійснення перших двох умов ведення адсорбційних процесів при виділенні речовин із розчинів зводиться до добору

адсорбенту та умов його використання, які забезпечили б значну різницю в адсорбційних потенціалах з водного розчину і десорбувального розчинника.

Як адсорбент у технології ліків застосовують пористі тверді речовини з великою питомою поверхнею, з яких найбільш поширені: алюмінію оксид, силікагель (гель кислоти силікатної), вугілля активоване, кізельгур, поліаміди, поліакриламіди, сефадекси, целюлози та ін.

Адсорбцію проводять у спеціальних апаратах — адсорберах, найпростішим із них є вертикальний циліндричний апарат періодичної дії, заповнений адсорбентом, спочатку, через адсорбент пропускають розчин і насичують його поглинальною речовиною, потім фільтрують десорбент-розчинник або суміш розчинників, який витісняє поглинену речовину.

Всі новогаленові препарати на кінцевій стадії виробництва проходять стандартизацію, тобто відповідно до вимог фармакопеї в одиниці об'єму (1 мл) або маси (1 г) препарату встановлюється необхідну кількість діючих речовин або необхідна біологічна активність, яка виражається в одиницях дії (ОД).

Біологічну стандартизацію проходять новогаленові препарати, що містять серцеві глікозиди. Стандартизація проводиться на жабах, кішках або голубів. Встановлюють найменші дози випробуваного і стандартного препаратів, що викликають систолічну зупинку серця піддослідних тварин. Потім розраховують зміст одиниць дії (в залежності від виду тварини - ЛІД, КЕД, ГЕД) в 1 мл (для рідких препаратів) або в 1 г (для препаратів, переведених в форму таблеток).

Новогаленові препарати, що містять інші групи фармакологічно активних речовин, проходять хімічний аналіз.

Залежно від медичного призначення та агрегатного стану новогаленові препарати випускаються в ампулах, флаконах (оранжевого скла) і таблетках.

Перший вітчизняний новогаленовий препарат (адонілен) був розроблений у ВНДХФІ (Всесоюзний науково-дослідний хіміко-фармацевтичний інститут імені С. Орджонікідзе). Довгий час основні розробки по новогаленові препаратів проводилися в області серцевих глікозидів. Після горицвета були отримані препарати конвалії, і пурпуру наперстянки. Потім став розширюватися видовий склад наперстянки (шерстистий, крупноквіткова, іржава, війчаста). Далі стали проходити випробування препарати з інших рослин, що містять серцеві глікозиди (кендирь, жовтушник і ін.), а також інші фармакологічно активні речовини (алкалоїди, різні групи фенольних сполук та ін.). Одночасно вдосконалювалися способи виготовлення препаратів, застарілі способи замінялися новими з більш досконалою очищенням від супутніх речовин.

В результаті сучасна номенклатура новогаленових препаратів виглядає в наступному вигляді:

- препарати серцевих глікозидів: адонізид, кордігіт, лантозид, дигален-нео, корглікон;
- препарати алкалоїдів: ерготал, раунатин;
- препарати стероїдних сапонінів: діоспонін;

- препарати тритерпенових глікозидів: сапарал;
- препарати сесквітерпенових лактонов: аллантон;
- препарати антраценпроізводние: РАМН;
- препарати фенольних сполук (різних груп): ависан, псорален, бероксан, фламин, сілібор, ліквірітон; препарати полісахаридів: мукалтин, плантаглюцид.

Наводимо номенклатуру новогаленових препаратів:

Адонізид (Adonisidum) отримують з трави адонісу весняного (горицвіту або черногорки) (*Adonis vernalis*. L). Кардіотонічний засіб. Застосовують per os.

Адонізид-концентрат з активністю 85-100 ЖОД в 1мл використовують для виробництва препарату «Кардіовален».

«Сухий адонізид» отримують додатковим очищенням адонізиду концентрату. Біологічна активність препарату 14.000-20.000 ЖОД в 1 г. Застосовують для приготування таблеток. Активність однієї таблетки 10-15 ЖОД.

Лантозид (Lantosidum) отримують з наперстянки шерстистої. Препарат випускають у флаконах-крапельницях по 15 мл. Застосовують в амбулаторній практиці для підтримуючої терапії при хронічній недостатності кровообігу.

Корглікон (Corgliconum) отримують з трави конвалії звичайної.

Плантаглюцид (Plantaglucidum) отримують з листя подорожника великого. Випускається у вигляді гранул. Застосовують для лікування виразкової хвороби шлунку і дванадцятипалої кишки при нормальній або зниженій кислотності.

Мукалтин (Mucaltinum) - препарат, що містить суміш полісахаридів (сухий слиз) з трави алтеї лікарської. Випускають у вигляді таблеток. Застосовують як відхаркувальний засіб при гострих і хронічних захворюваннях верхніх дихальних шляхів.

Фламін (Flaminum) - препарат, що містить суму флавоноїдів (флавонол, флавон і флавонон) цмину піскового. Застосовують як жовчогінний і протизапальний засіб.

Ліквірітон (Liquiritonum) - препарат, що містить суму флавоноїдів з коріння і кореневищ солодки уральської або солодки голої.

III. Формування професійних вмінь, навчок: вивчивши особливості технології одержання порошків в промислових умовах та ознайомившись з основними технологічними операціями і обладнанням скласти схему виробництва порошків, оцінити стандартизацію приготованого порошку заДФУ.

3.1. зміст завдання практичної роботи:

Завдання 1: Дайте визначення понять «галенові препарати» та «новогаленові препарати». Назвати основні відмінності між ними.

Завдання 2: Вимоги до екстрагентів:

1.

2.
3.
4.
5.
6.

Завдання 3: Охарактеризувати основні методи очищення вилучень та навести основну номенклатуру МОП:

Препарати серцевих глікозидів:	
Препарати алкалоїдів:	
Препарати стероїдних сапонінів:	
Препарати тритерпенових глікозидів:	
Препарати сесквітерпенових лактонів:	
Препарати антраценпохідні:	
Препарати фенольних сполук:	

Рекомендації щодо виконання завдань: користуючись наведеним матеріалом у робочому зошиті виконуємо завдання надавши інформацію стосовно теми практичного заняття, зазначивши основні характеристики.

Галенові препарати - препарати, названі за ім'ям давньоримського лікаря Клавдія Галена(131–201 рр.), який вивчав та отримував лікарські засоби шляхом спеціальної обробки рослинної та тваринної сировини. До цієї групи належать настої, спиртові настойки, екстракти, сухі препарати і таблетки. Новогаленові або максимально очищені препарати (МОП) - це група фітопрепаратів, що містять у

своєму складі комплекс діючих речовин в їх нативному (природному) стані, максимально звільнених від баластних речовин. На відміну від галенових препаратів (настойки, екстракти), новогаленові препарати проходять максимальне очищення з метою виділення суми діючих речовин і характеризуються практично повною відсутністю супутніх, підвищеною стабільністю і меншою побічною дією, що, у свою чергу, відображається на силі і вибірковості фармакологічної дії і наближає дану групу препаратів до хімічно чистих речовин. Крім усього іншого, останній чинник обумовлює можливість застосування даної групи препаратів у формі ін'єкцій.

Настойки - забарвлені рідкі спиртові або водно-спиртові витяги з лікарської рослинної сировини, які одержують без нагрівання й видалення екстрагенту, методами мацерації, дробної мацерації, мацерації з використанням турбоекстракції, циркуляції, перкопації й вихрової екстракції. Екстрагентом є спирт етиловий у концентрації від 40 до 95 %. Процес одержання настоянок складається з послідовних стадій: підготовка виробництва, підготовка сировини й екстрагента, одержання витягів їх очищення, стандартизація, розфасовка, пакування. Підготовка сировини включає подрібнювання й просіювання. Рослинна сировина перед екстрагуванням повинна мати певний розмір часток. Подрібнений матеріал просівають, при ньому строго регламентується вміст крупніших часток і пилу. Підготовка екстрагенту зводиться до розведення вихідного спирту-ректифікату або до укріплення отриманих раніше рекупіратів. При розрахунку кількості екстрагенту, необхідного для одержання необхідного об'єму настойки, ураховують і об'єм спирту, що поглинається й утримується лікарською сировиною. Настойки повинні відповідати вимогам ДФУ або НТД за вмістом діючих речовин - алкалоїдів, дубильних речовин, ефірних олій, органічних кислот, фенольних сполук, сапонінів, полісахаридів і інших, які визначаються хімічними, інструментальними й біологічними методами аналізу. У настоянках визначають концентрацію етилового спирту, щільність, сухий залишок, важкі метали, кількість БАР.

3.2. Матеріали контролю для заключного етапу заняття:

1. *Рушійною силою дифузійного процесу при екстрагуванні рослинної сировини є:*

- A. висока температура екстрагента;
- B. різниця концентрацій діючої речовини в сировині і екстрагенті;
- C. висока полярність екстрагента;
- D. броунівський рух частинок;
- E. наявність плівкової мембрани.

2. *Вкажіть, який екстрагент використовують на фармацевтичних підприємствах для виготовлення настоянок:*

- A. діетиловий ефір;
- B. ацетон;
- C. хлороформ;
- D. спирт етиловий;

Е. олія персикова.

3. До галенових препаратів НЕ відносяться:

- А. таблетки;
- В. настойки;
- С. екстракти густі;
- Д. екстракти сухі;
- Е. екстракти рідкі.

4. До складу галенових препаратів входять:

- А. тільки діюча речовина;
- В. сума діючих речовин;
- С. загусники;
- Д. коригенти запаху;
- Е. підсолоджувачі.

5. Фітохімічний цех випускає настойки. Дана лікарська форма – це:

- А. витяжки з лікарської рослинної сировини, одержані з використанням етеру або хлороформу;
- В. водні витяги з лікарської рослинної сировини;
- С. водно-етанольні витяги з лікарської рослинної сировини, що містять 25% вологи;
- Д. олійні витяги з лікарської рослинної сировини;
- Е. спиртові витяги з лікарської рослинної сировини, одержувані без нагрівання і видалення екстрагенту.

6. Один з методів отримання в заводських умовах настоянок полягає в тому, що загальну кількість екстрагенту ділять на 3-4 частини і послідовно екстрагують сировину першою частиною екстрагенту, потім другою, третьою і четвертою, щоразу зливаючи витяжку; час настоювання при цьому залежить від властивостей рослинного матеріалу. Як називається цей метод?

- А. вихр'юва екстракція;
- В. мацерація;
- С. перколяції;
- Д. ремацерація;
- Е. мацерація з примусовою циркуляцією екстрагенту.

7. Вивільнення екстрактивних речовин з рослинної сировини відбувається за рахунок:

- А. адсорбції та реадсорбції екстрагенту рослинною сировиною;
- В. молекулярної і клітинної дифузії;
- С. конвективної і клітинної дифузії;
- Д. коацервації;
- Е. молекулярної та конвективної дифузії.

8. Процес екстракції складається з наступних стадій: капілярне просочення, утворення первинного соку і:

- А. розчинення;

- В. масообмін;
С. мацерація;
D. відтискання первинного соку;
E. промивання рослинної сировини екстрагентом.
9. Який з методів отримання настоянок є малоефективним і характеризується неповним витяганням екстрактних речовин:
- A. мацерація;
B. реперколяція з випаровуванням;
C. перколяція;
D. реперколяція з розподілом сировини на нерівні частини;
E. екстрагування за допомогою ультразвуку.
10. Настоянки одержують усіма методами, за винятком:
- A. перколяції лікарської рослинної сировини;
B. мацерації лікарської рослинної сировини;
C. дробної мацерації лікарської рослинної сировини;
D. розчинення лікарської рослинної сировини в етанолі;
E. розчинення густих або сухих екстрактів в етанолі.
11. До галенових препаратів відносяться:
- A. болюси;
B. спансули;
C. настоянки;
D. дурули;
E. аерозолі.
12. Проціджування екстрагента через лікарську рослинну сировину з метою отримання витягу розчинених в екстрагенті речовин це:
- A. мацерація з примусовою циркуляцією екстрагента;
B. ремацерація;
C. мацерація;
D. вихрова екстракція;
E. перколяція.
13. Який з методів отримання настоянок є малоефективним і характеризується неповним витяганням екстрактних речовин:
- A. реперколяція з випаровуванням;
B. мацерація;
C. перколяція;
D. реперколяція з розподілом сировини на нерівні частини;
E. екстрагування за допомогою ультразвуку.
14. Фармацевтичне підприємство виготовляє новогаленові препарати. Вкажіть, при отриманні якого з них використовують циркуляційний апарат типа "Сокслет"?
- A. адонізид;

- В. дігосин;
- С. корглікон;
- Д. лантозід;
- Е. целанід.

15. При виробництві максимально-очищених препаратів використовуються специфічні методи очищення витягів. Вкажіть метод, що відноситься до висоловвання:

- А. ультразвукова обробка;
- В. нагрівання;
- С. діаліз;
- Д. дія УФ-опромінення;
- Е. дія насичених розчинів сильних електролітів.

16. При виробництві максимально-очищених препаратів використовується очищення витягів методом рідинної екстракції, яка являє собою:

- А. діаліз;
- В. процес дії на витяг нагрівання;
- С. процес дії електролітів;
- Д. процес витягання речовин з однієї рідини за допомогою іншої, що не змішується з першою;
- Е. процес дії ультразвука.

17. Фітохімічний цех підприємства виготовляє максимально-очищені препарати. При цьому використовуються специфічні методи очищення витягів. На чому заснований метод діалізу:

- А. на дії на витяг нагрівання;
- В. на витяганні речовин з однієї рідини за допомогою іншої, що не змішується з першою;
- С. на властивості молекул біополімерів не проходити через напівпроникні мембрани;
- Д. на дії електроліту;
- Е. на процесі поглинання газів.

18. Методи очищення БАР сорбцією набули широкого застосування в хімікофармацевтичній промисловості. Одним з видів сорбції є хемосорбція, яка являє собою:

- А. поглинання речовин з утворенням хімічних сполук;
- В. поглинання речовини всім об'ємом твердої або рідкої фази;
- С. поглинання речовини на поверхні сорбенту;
- Д. поглинання речовини всім об'ємом твердої фази;
- Е. розділення високомолекулярних і низькомолекулярних сполук на селективних мембранах

19. Назвіть найбільш вагомий ознаку, яка відрізняє новогаленові препарати від галенових:

- А. використання протитечійного екстрагування;
- В. вміст суми діючих речовин;
- С. використання для екстрагування водних розчинів етанолу;
- Д. використання адсорбційних методів очищення;
- Е. можливість парентерального введення препаратів.

20. Фармацевтичне підприємство випускає препарат "Корглікон". Вкажіть сировину для його отримання:

- А. трава полину;
- В. трава конвалії травневої;
- С. корінь кульбаби;
- Д. листя подорожника;
- Е. кора жостеру.

IV. Підведення підсумків: підведення результатів виконаних завдань, повідомлення оцінок, повідомлення теми наступного заняття: «Одержання і аналіз водних розчинів. Спиртові розчини. Сиропи. Розчини для ін'єкцій в ампулах».

Список рекомендованої літератури:

Основна:

1. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». — 2-е вид. — Доповнення 1. — Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2016. — 360 с. ISBN 978-966-97390-2-5
2. Навчальний посібник для самостійної підготовки студентів фармацевтичного факультету до ліцензійного тестового іспиту «Крок - 2. Фармація» / під редакцією І.Ю. Борисюк, Н.С. Фізор, А.В. Замкова - Одеса.: ОНМедУ, 2019. — 88 с.
3. Промислова технологія лікарських засобів: базовий підручник для студ. вищ. навч. фармац. закладу (фармац. ф-тів) / Є. В. Гладух, О. А. Рубан, І. В. Сайко [та ін.] — Х.: НФаУ: Оригінал, 2016. — 632 с.
4. Промислова технологія лікарських засобів: базовий підручник для студ. вищ. навч. фармац. закладу (фармац. ф-тів) / Є.В. Гладух, О.А. Рубан, І.В. Сайко [та ін.]; за ред. Є.В. Гладуха, В.І. Чуєшова. — Вид. 2-ге, випр. та допов. — Х: НФаУ: Новий світ-2000, 2018. — 526 с.

Додаткова література:

1. Баула О. П., Деркач Т. М. Забезпечення якості лікарських засобів рослинного походження: стан та перспективи. Фармацевтичний часопис. 2017. № 2. С.79-78.
2. Белей С. Я., Грошовий Т. А. Вивчення оптимальних умов екстрагування та одержання сухого екстракту подорожника ланцетовидного. Фармацевтичний часопис. 2015. № 2. С.22-25.

3. Допоміжні речовини у виробництві ліків : навч. посібн. для студ. вищ. фармац. навч. закл. / О.А. Рубан, І.М. Перцев, С.А. Куценко, Ю.С. Маслій; за ред. І.М. Перцева. – Х.: Золоті сторінки, 2016. – 720 с.