

Технология максимально очищенных фитопрепаратов





Технологическая схема

- Подготовка ЛРС и экстрагента
- Экстракция
- Очистка
- Стандартизация
- Фасовка, упаковка, маркировка

Специальные методы очистки



- **Фракционное осаждение** – перевод балластных веществ путем смены растворителя, использования специфического осадителя.
- **Денатурация** – удаление белковоподобных веществ (температура, ультрафиолетовое излучение, спиртоочистка, УЗ)



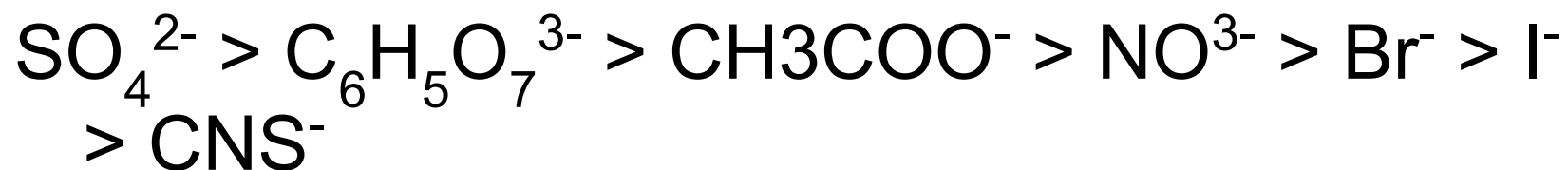
Высаливание

- Удаление балластных веществ путем добавления концентрированного раствора электролита.
- Механизм: разрушение гидратных оболочек белковоподобных веществ.



Лиотропные ряды:

Анионный:



Катионный:

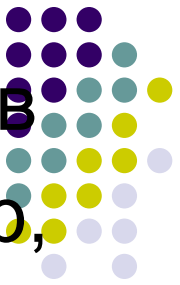


Жидкостная экстракция



- Переход вещества из одной жидкости в другую.
- Жидкости не смешиваются друг с другом
- Вещества имеют различное сродство к жидкостям

- Экстракт – раствор извлеченных веществ
- Рафинат – остаточный исходный раствор, обедненный извлекаемыми веществами и содержащий некоторое количество экстрагента



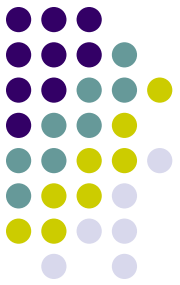
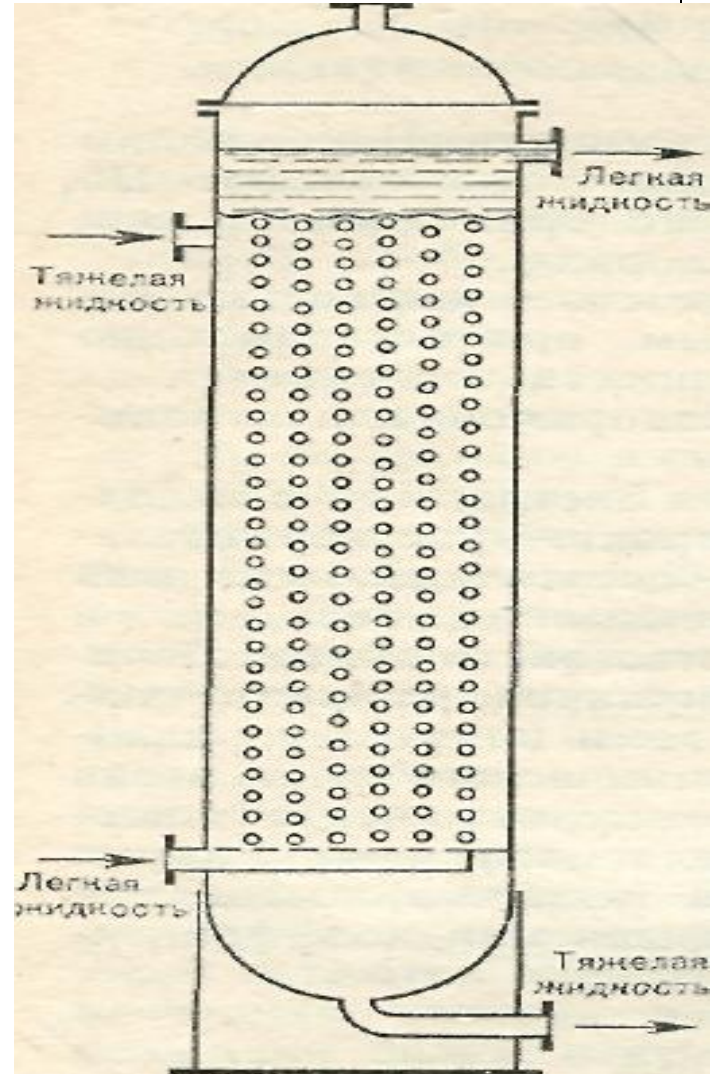
Экстракторы



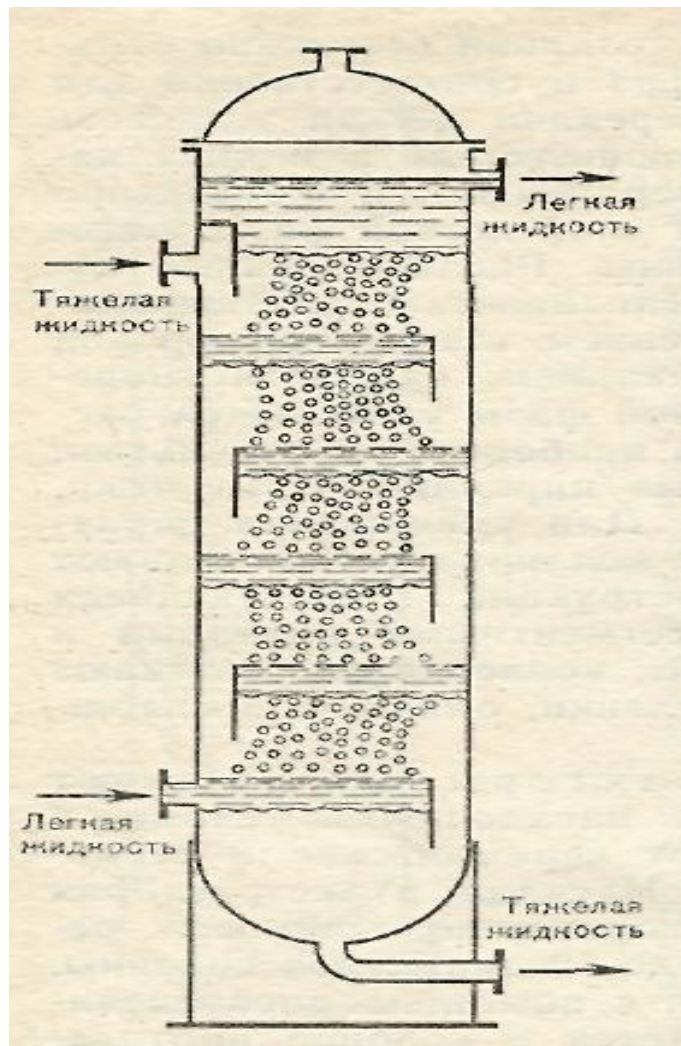
- Смесительно-отстойные
- Колонные:
 - Гравитационные (распылительные, насадочные, экстракторы с тарельками)
 - С подводом внешней энергии (роторно-дисковые, колонные с мешалками, пульсационные)
- Центробежные

Экстракторы

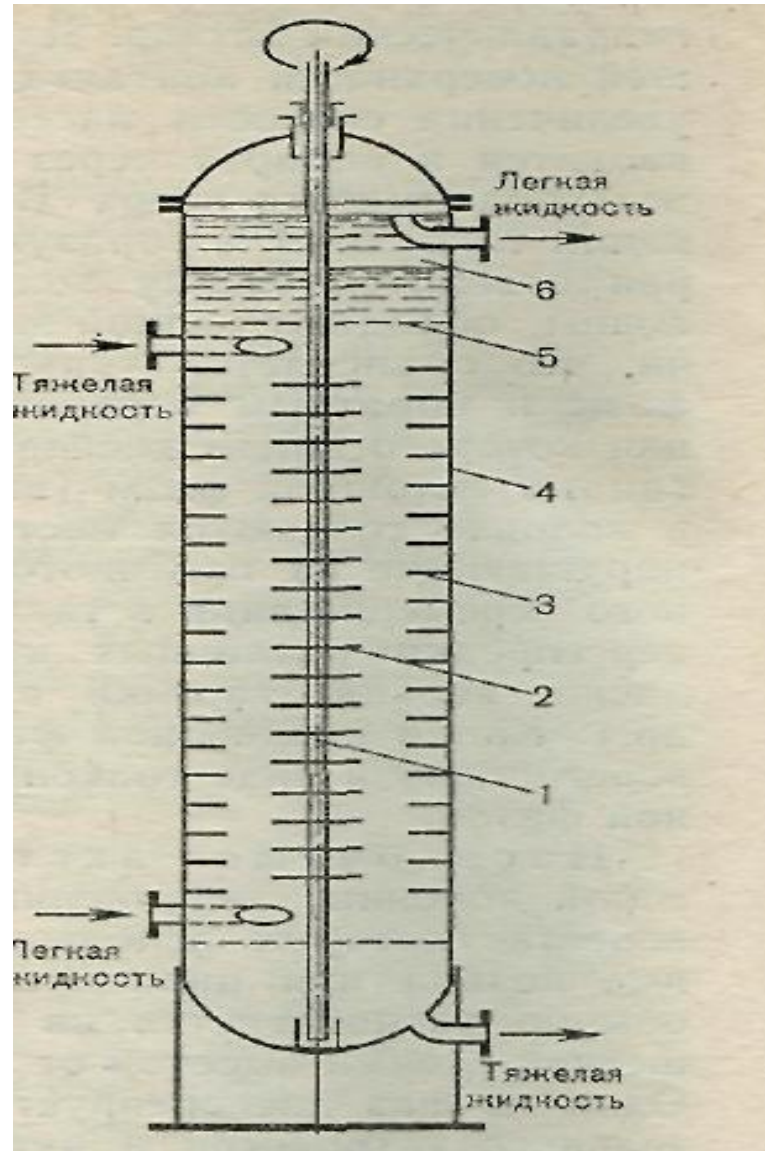
- Колонный полый (распылительный) экстрактор



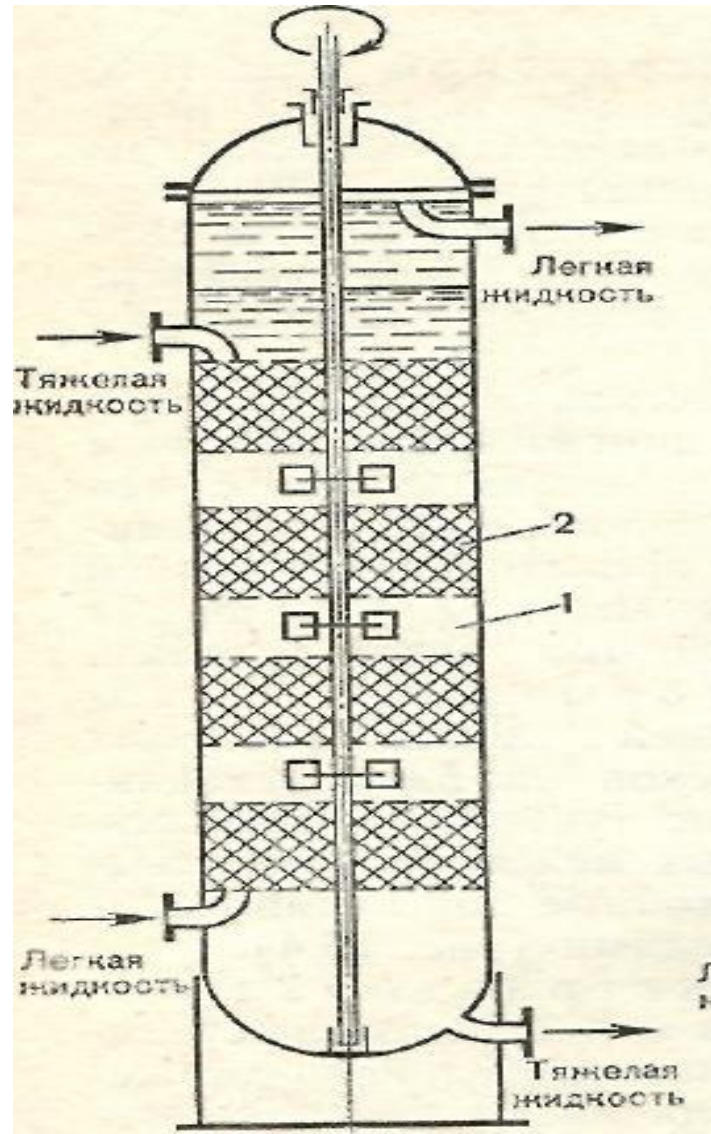
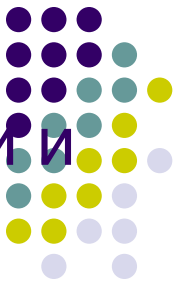
Экстрактор с ситчатыми тарелками



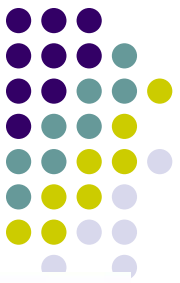
Роторно-дисковый колонный экстрактор



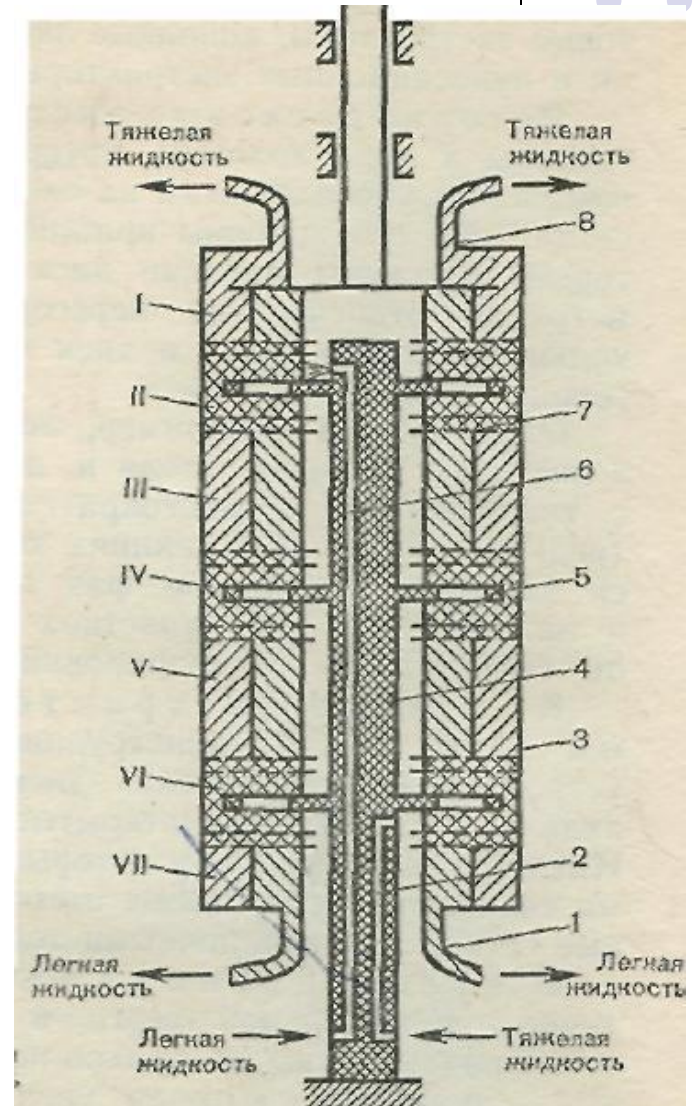
Смесительно-отстойный экстрактор с мешалками и зонами расслоения



Трубчатый центробежный экстрактор



- 1500-5000 об/мин
- Барабан разделен перегородками (7) на участки: I, II, III, IV, V, VI, VII
- II, IV, VI – экстракционные
- I, III, V, VII – сепарационные
- Тяж.жидкость по каналу 2 проходит в VI участок, легкая – по каналу 6 в участок II



Трубчатый центробежный экстрактор



- Двигаясь в барабане противотоком, жидкости перемешиваются, проходя между неподвижными дисками (5). Эмульсия расслаивается при прохождении через отбойники (7) в виде дисковых или конусных тарелок.
- Разделение фаз завершается в сепарационных участках.
- Легкая фаза удаляется через верхний кольцевой слив (8), тяжелая – нижний (1)

Адсорбция

- Процесс поглощения одного или нескольких компонентов из газовой смеси или раствора твердым веществом (адсорбентом).

Адсорбция – на поверхности сорбента

Абсорбция – во всем объеме сорбента

Хемосорбция – за счет химического взаимодействия



Сорбенты



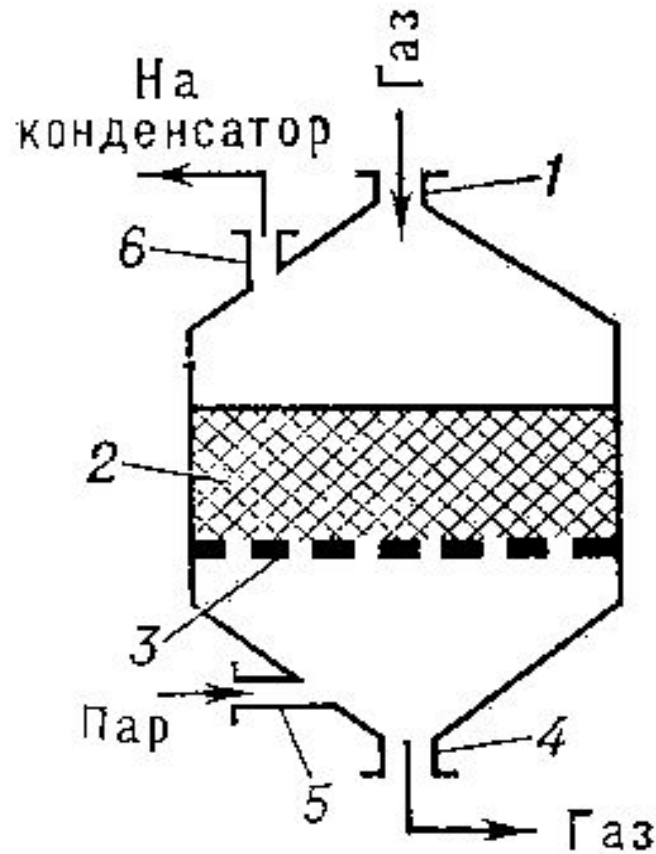
- Пористые твердые вещества с большой удельной поверхностью.
- Природные: уголь активированные, алюминия оксид, бентонит, цеолиты.
- Синтетические: полиамид, силикагель, сефадекс
- Для хемосорбции – катиониты, аниониты

Аппараты для сорбции

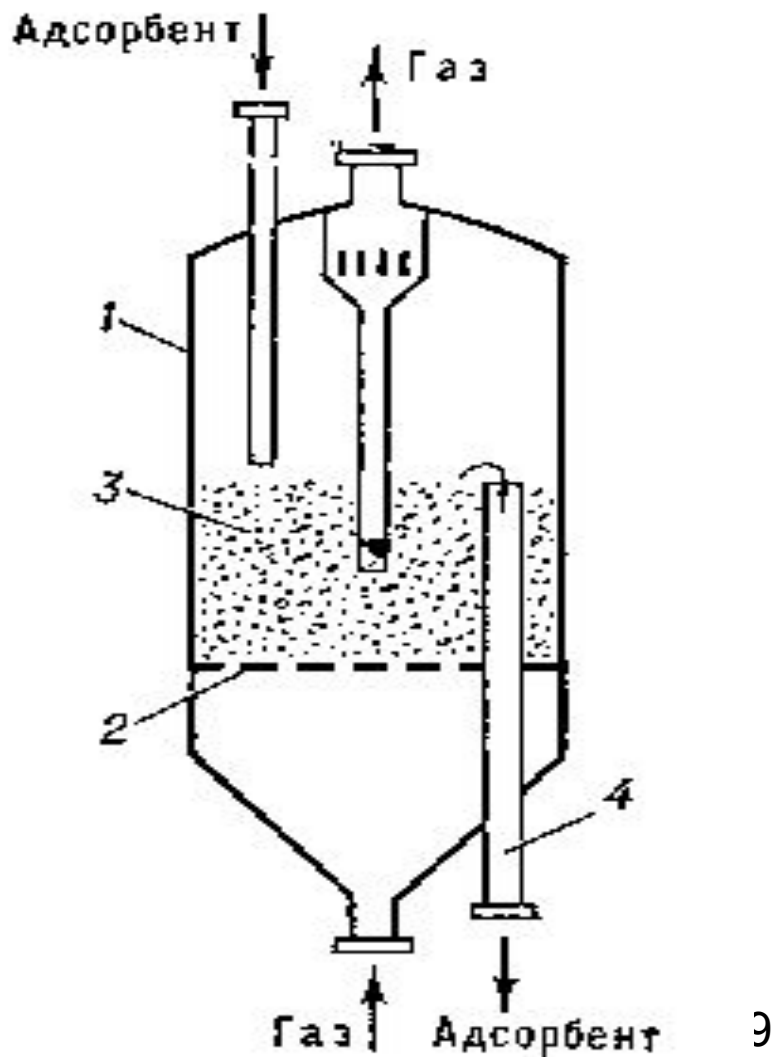


- Адсорберы с неподвижным слоем поглотителя
- Адсорберы с кипящим слоем

Адсорбер периодического действия



Адсорбер с кипящим слоем



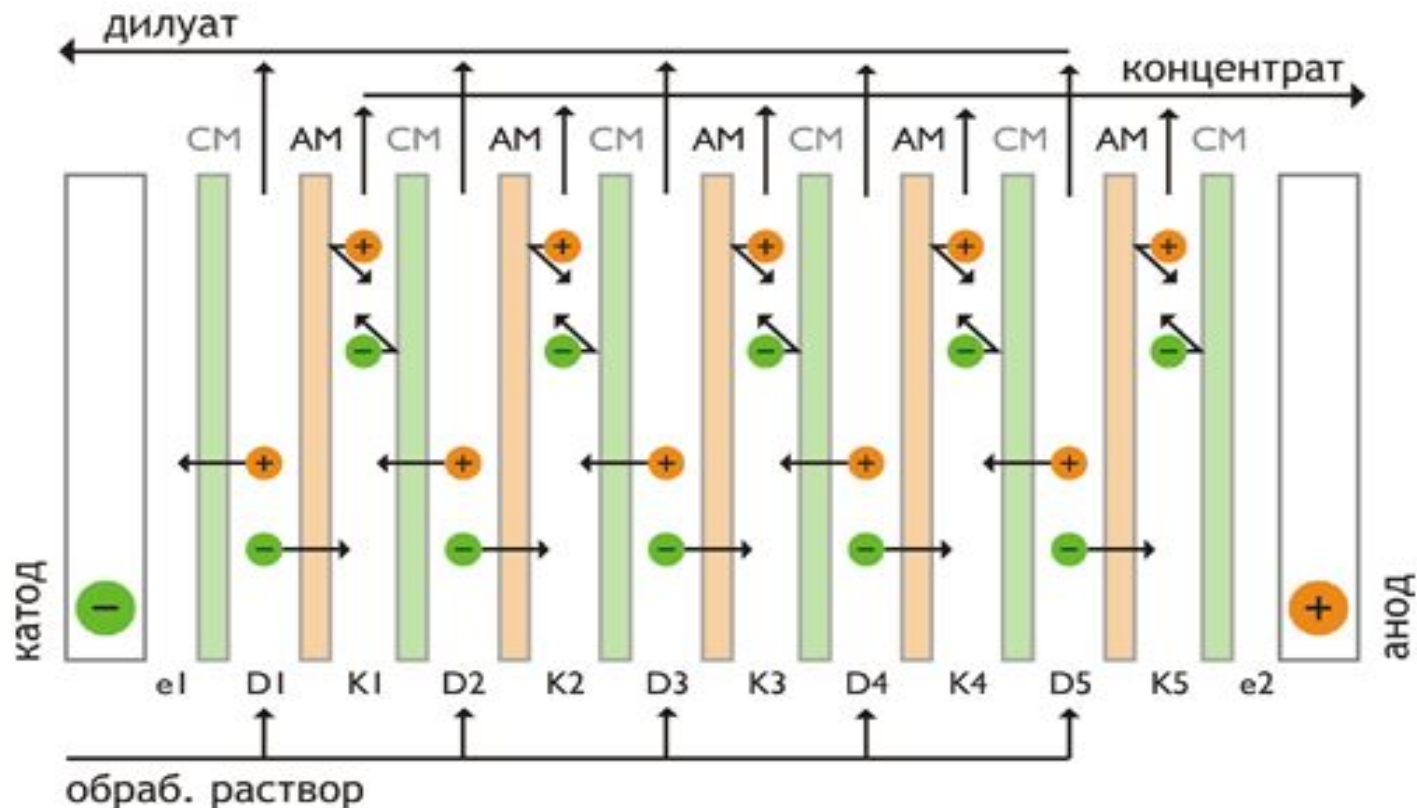
Диализ, электродиализ



- Перемещение низкомолекулярных веществ через полупроницаемую мембрану, которая разделяет раствор с разными концентрациями веществ
- Диализ и электродиализ проводят после высаливания



Установка для диализа



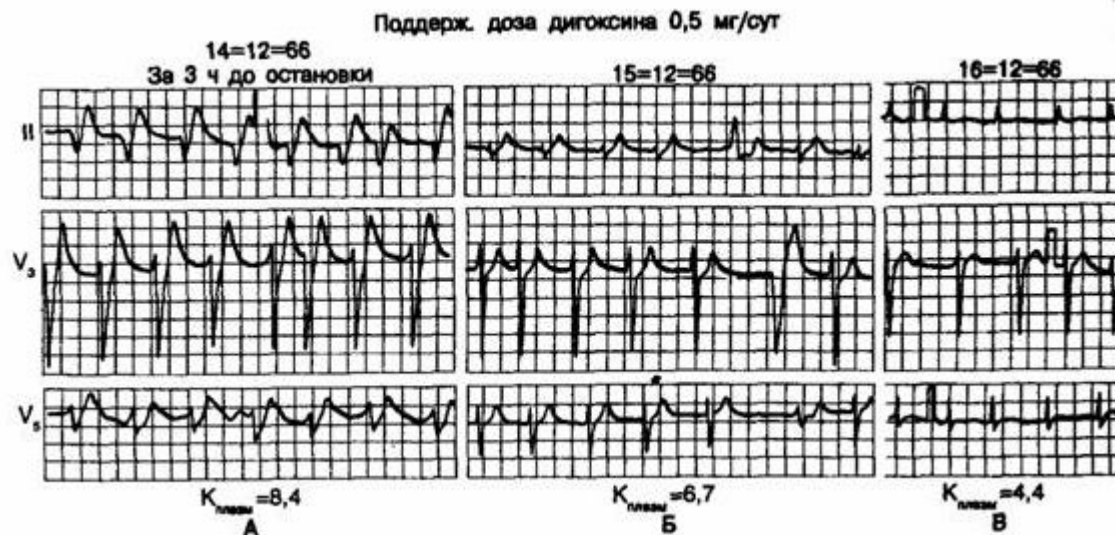
CM - катионитовая мембрана, D - камера дилуата, e1, e2 - электродные камеры,
AM - анионитовая мембрана, K - камера концентрата



Классификация МОФП

- Препараты сердечных гликозидов
- Препараты алкалоидов
- Препараты фенольных соединений
- Препараты полисахаридов
- Препараты терпеновых сапонинов

Препараты сердечных гликозидов



Ландыш майский

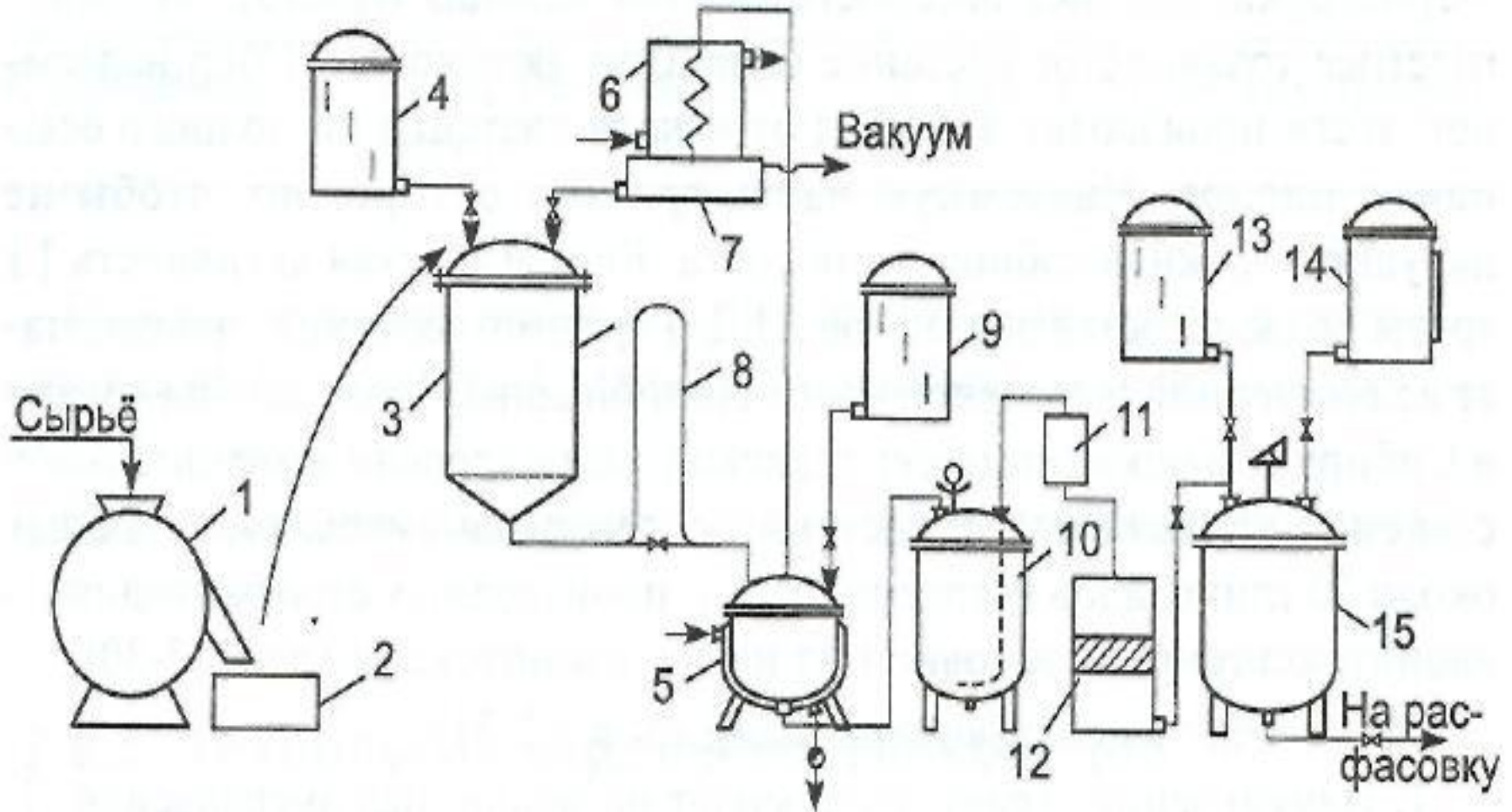
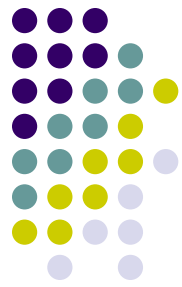
Адонизид



- Сумма сердечных гликозидов Адониса весеннего
- Первичное извлечение – циркуляционное экстрагирование
- Экстрагент: 95ч хлороформа и 5 ч спирта
- Выход 55-68%
- Очистка – смена растворителя (экстрагент отгоняют, кубовой остаток упаривают, +воду)
- Водный раствор сливают, фильтруют



1- эццельсиор, 2 – приемник, 3 – экстрактор, 5 - вакуум-выпарной аппарат, 10 – отстойник, 12 – фильтр, 15 – сборник, 4, 9, 13, 14 - мерники



- Фильтрат стандартизуют:
- Биологическая активность
- + этанол, хлорбутанолгидрат, вода до содержания в 1 мл 23-27 ЕД
- Форма выпуска: флакон темного стекла 15 мл
- Хранение: прохладное, защищенное от света место
- Применение: кардиотоническое





Адонизид-концентрат

- Активность 85-100 ЛЕД в 1 мл, содержание этанола 20%, выпускается в бутылках.
- Список А.
- Применение: для производства Кардиовален

Сухой адонизид



- Получают дополнительной очисткой адонизид-концентрата.
- Описание: аморфный желтый порошок горького вкуса
- Активность 85 ЛЕД в 1 г

Адонит

- Шрот после выделения адонизида содержит адонит – 5-ти атомный спирт (диуретик, дегидратирующее средство осмотического типа действия)



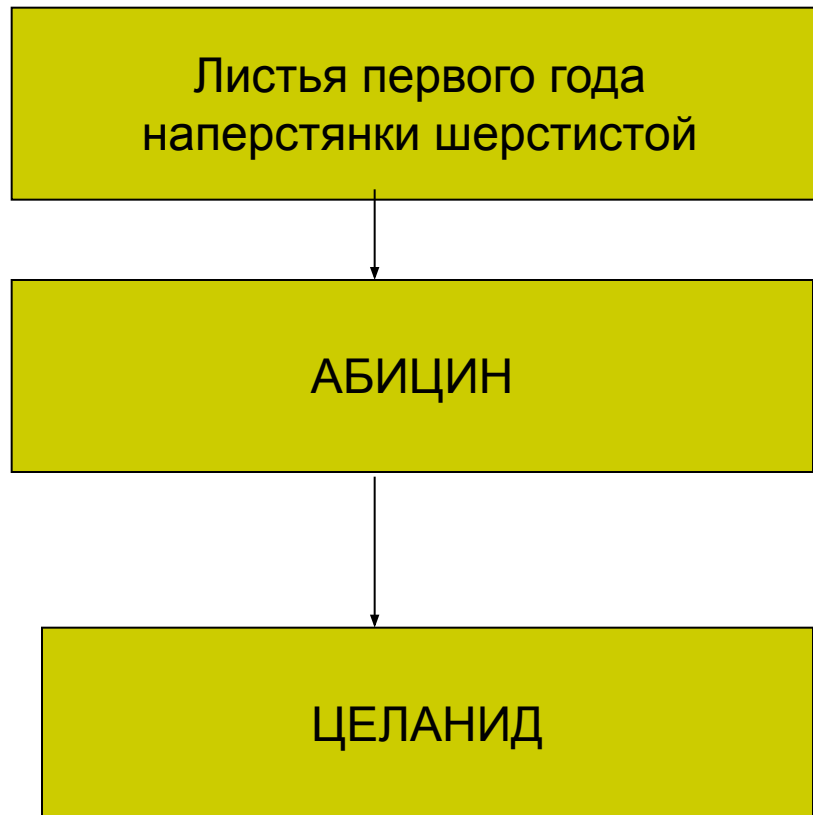
Лантозид



- Сырье – лист наперстянки шерстистой (первого, второго года жизни, собранные до фазы цветения)
- 1 гр сырья – 100 ЕД



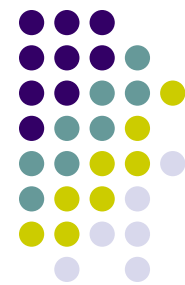
Целанид



- Абицин – суммарный препарат, содержит 46% ланатозида А, 17% ланатозида В и 37% ланатозида С.
- Биологическая активность – 14 000 ЛЕД



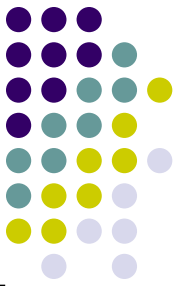
Целанид (Ланатозид С)



- Выделяют методом противоточного распределения (до 20 переносов в системе жидкость-жидкость)
- Используют систему хлороформ-дихлорэтан-метанол-вода (**тяжелая:** хлороформ, дихлорэтан, метанол, **легкая:** водно-спиртовая)
- Выход: 77%
- Форма выпуска: таб
- Применение: О и ХСН



Дигоксин



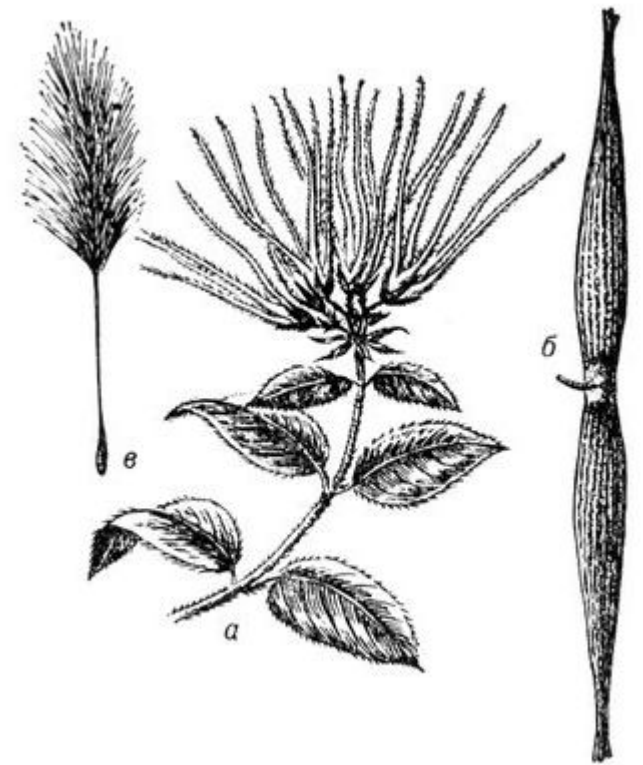
- Получают из целанида ферментативным гидролизом
- Оказывает более быстрое действие на организм, лучше выводится



Строфантин К



- Сырье – семена строфанта Комбе



Стандартизация



- 1 гр – 43000-58000 ЛЕД, 5800-7100 КЕД, 3827-4773 ГЕД
- Форма выпуска: 0,05% р-р для инъекций в ампулах
- Применение: ОСН



Коргликон



- Сырье: трава ландыша майского



Коргликон



- Форма выпуска: 0,06% р-р для инъекций (активность 1 мл – 11-16 ЛЕД)
- + хлорбутанолгидрат
- Стерилизуют фильтровальным
- Применение: ОСН



Препараты алкалоидов



Свойства алкалоидов:

- 📌 Алкалоиды основания – белые кристаллические веществ или жидкие или газообразные, соли алкалоидов – кристаллические вещества (м.б. окрашенные)
- 📌 Основания алкалоидов растворимы в орг. Растворителях, соли – в воде
- 📌 Алкалоиды – оптически активные вещества
- 📌 Ряд алкалоидов имеет различные функциональные группы

Общие методы выделения алкалоидов



- экстракция «жидкость-жидкость»
- ионные обмен
- электродиализ
-

Методы разделения алкалоидов



- Вакуум-разгонка (разделение на основании разных температур кипения)
- Дробная кристаллизация (разная растворимость)
- Экстракция «жидкость-жидкость»
- Сорбция на тонкодисперсных молекулярных сорбентах и десорбция
- Получение производных алкалоидов, отличающихся свойствами от исходных
- Противоточное распределение (разделение на основе различных коэффициентов распределения алкалоидов в системе несмешивающихся растворителей)⁴¹

Производство тропановых алкалоидов



- Тропановые алкалоиды – сложные эфиры тропина, скопина и троповой кислоты
- **Сырье:** корневище скополии карниолийской,
- Гибриды скополии



- Травя белладонны





Применение

- М-холиноблокаторы
- Камфорно-кислые соли входят в состав «Аэрона».

Производство цитизина

- Сырье: трава термопсиса очередноцветкового



Термопсис ланцетный

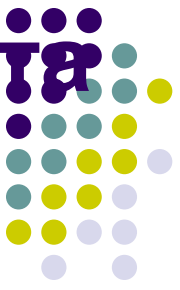


Применение

- 0,15% р-р для инъекций в ампулах по 1 мл – «Цититон»
- Таблетки «Табекс»



Производство берберина бисульфата



- Сырье: корни барбариса обыкновенного



Применение



Препараты раувольфии

- Сырье: корни раувольфии змеиной, раувольфии рвотной и седоватой



Рис. 34. Раувольфия змеиная.

Алкалоиды раувольфии



- Производные иохимбана (резерпин)
- Индолиновые основания (аймалин)
- Алкалоиды, четвертичные по азоту в положении 4 иохимбана (серпентин)
- Производные изохинолина

Применение

- Светло-желтый порошок с содержанием алкалоидов 90% и более
- Раунатин – таблетки, покрытые оболочкой



Препараты гликозидов



- Индивидуальные гликозиды – твердые кристаллические вещества
- Растворимы в воде. Лучший растворитель – спирт различной концентрации.
- Агликоны (генины) – гидроксилсодержащие соединения. Лучше растворимы в органических растворителях. Определяют фармакотерапевтическое действие гликозидов.

Технология производства гликозидов



- Измельчение
- Экстракция. Экстрагент: этанол разбав. экстрагирует вторичные гликозиды, конц. — агликаны. Для инактивации ферментов используют кипящую воду.
- Очистка.
- Разделение — колоночная хроматография, экстракция Ж-Ж, избирательная экстракция

Производство препаратов фенологликозидов. Арбутин



- Сырье – листья толокнянки



Получение салидрозида (родиолозида)

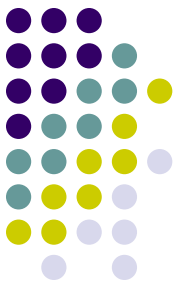


- Сырье: корень родиолы розовой
- Агликон – тирозол, образуется под влиянием ферментов и минеральных кислот
- Действие: тонизирующее, адаптогенное



Салицин

- Сырье: кора ивы
- Агликон – салигинин
- Действие: противовоспалительное, противомикробное, мочегонное





Кониферин

- Сырье: покровный слой хвойных (камбий)
- Агликон – конифериловый спирт
- Кониферин полимерузуется в лигнин
- Препарат «Полифепан» (гидролиз лигнина) - энтеросорбент



Свойства антрагликозидов



- Кристаллические в-ва желтого, оранжевого или красного цвета
- В форме гликозидов – хорошо растворимы в воде, щелочах, хуже – этаноле, метаноле, н.р. в орг.растворителях
- Свободные агликоны растворимые в орг.р-лях, плохо в воде, хорошо в водных р-рах щелочей

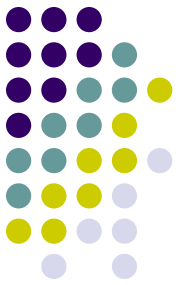
Производство рамнилы

- Сырьё: кора крушины



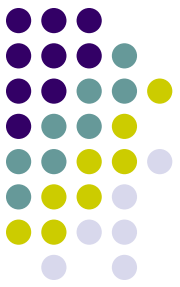
Рамнил

- Таблетки
- слабительное



Производство антрасенина

- Сухой стандартизованный МОФП , содержащий сумму антрагликозидов листьев сенны
- Сырье: лист кассии остролистной



Антрасеннин - табл.0,07 г



Производство фламина

- Сырье: цветки бессмертника песчаного



Фламин

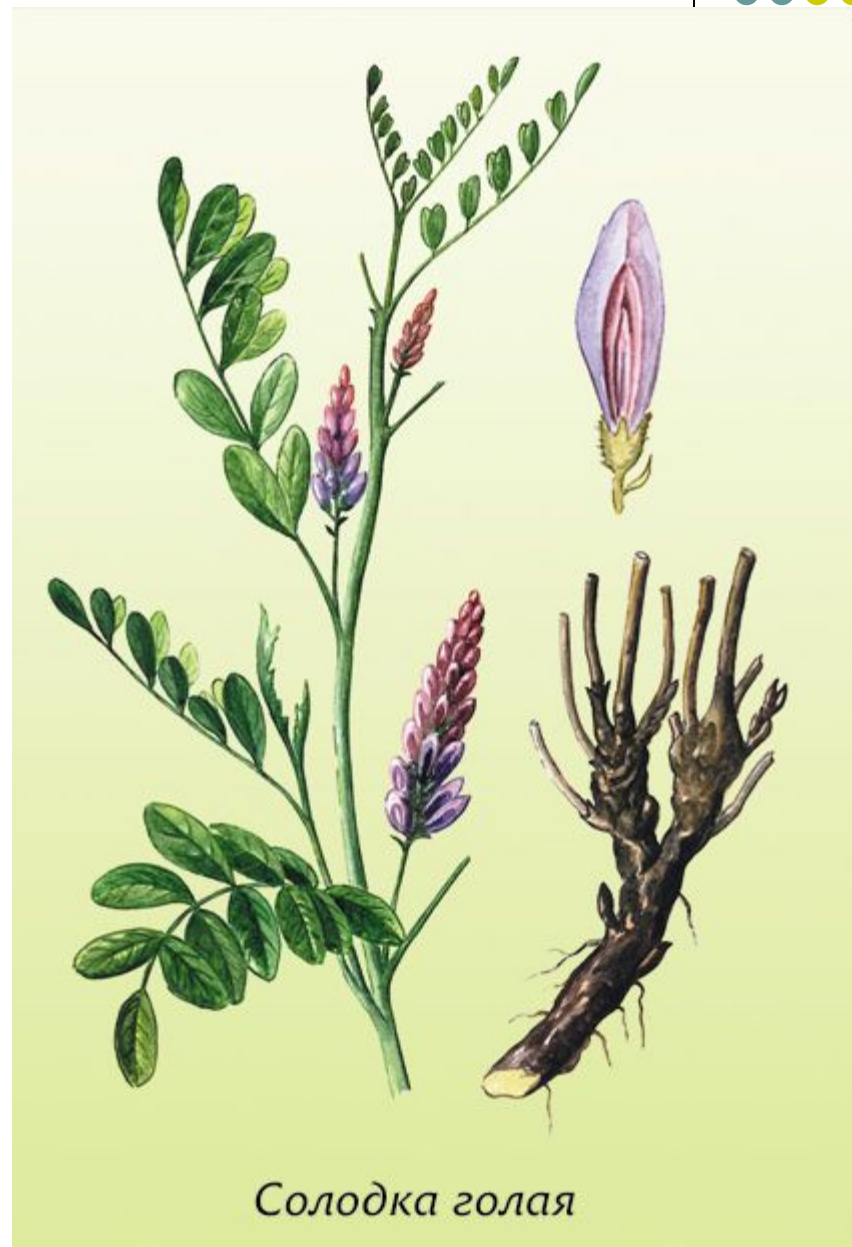


- Таблетки 0,05
- Желчегонное, противовоспалительное



Ликвиритон

- Сырье –
корень солодки





Ликвиритон

- Таблетки 0,1
- Противовоспалительное, спазмолитическое, противоязвенное, антацидное средство

Производство рутина



- Сырье: цветки софоры японской и трава гречихи посевной





Препараты рутина

- Аскорутин
- Поливитаминные препараты
- Таблетки
- Капсулы
- Гели

Препараты полисахаридов

Производство плантаглюцида

Сырье: лист подорожника большого

Измельчают до 3-5 мм на эксцельсиоре

Экстракция кипящей водой (1:5) при температуре 100С и перемешиванием 30 мин. После экстракции рубашку отключают, выдерживают 2 час.

Вытяжку сливают, фильтруют через фильтр.

Остаток сырья повторно экстрагируют.

Очистка: вытяжки объединяют, выпаривают под вакуумом (или пенный испаритель) до 1/10 объема.

Конц.остаток + 95% этанол 1:3, смесь отстаивают в теч.4 час.



- Осадок фильтруют через рамный фильтр, маточник собирают в сборник и отмывают спиртом.
- Осадок сушат на противнях в вакуум-сушилке или калориферной сушилке 50-60С до остаточной влажности 5-7%.
- Измельчение: полученные комки измельчают на шаровой мельнице.
- Порошок смешивают с сахарной пудрой 1:1, увлажняют 70% этанолом, подвергают влажной грануляции, сушке, регрануляции. Фасуют во флаконы 50,0
- **Стандартизация:** сод-е галактуронозой к-ты, восстанавлив.в-в.
- **Применение:** противоязвенное

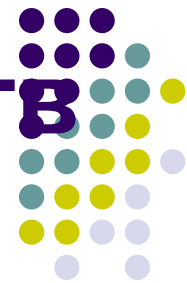


Хлорофиллипт

- **Сырье:** лист эвкалипта шарикового или голубого
- Лист измельчают до 1-5 мм
- **Экстракция** перколяцией 95% этанолом
- Вакуум-выпаривание при 60С до густого экстракта. Густой экстракт сушат до 5% влажности. Комковатую массу измельчают. Общий выход по хлорофиллам 64%.
- **Форма выпуска:** спиртовой и масляный р-р хлорофиллипта
- **Применение:** Противовоспалительное, дезинфицирующее



Препараты дубильных веществ



Производство танина

Сырье: галлы или листья скумпии

Сырье измельчают до 2-3 мм

Экстрагируют в батарее перколяторов водой при 60-65С, что позволяет инактивировать ферменты и интенсифицировать экстракцию.

Извлечение обрабатывают углем активированным, + 8% натрия хлорида для высаливания.



- Из водного раствора танин экстрагируют бутилацетатом и бутанолом. Эфирный слой отстаивают.
- Извлечение упаривают под вакуумом до $1/6$ объема + равное кол-во воды и орг. Растворитель отгоняют полностью.
- Водный остаток обрабатывают С актив, фильтруют, сушат.



Препараты сапонинов

Полиспонин

- **Сырье:** корни и корневища диоскореи японской
- **Применение:** гиполипидемическое ср-во



Сапарал

- **Сырье:** корни аралии маньчжурской
- Выход 59,5%
- Выход по сапонинам из маточника 44-45%.
- Сапарал – аморфный порошок кремового цвета без запаха, гигроскопичен, легко растворим в воде, мало в конц.метаноле и этаноле. Влажность 7%.
- **Стандартизация:** Сод-е аралозидов в пересчете на сухой препарат – 80% и более.



Производство глицирама



- Сырье – сухой экстракт солодки корня (экстрагированием измельченных корней 0,25% водным р-ром аммиака, с последующим кипячением для очистки и сушкой профильтрованной вытяжки в струйно-распылительной сушилке)



Глицирам



- Порошок желтоватого цвета, содержание моноаммонийной соли глицирризиновой кислоты 91,5-91,6%.



Препараты кумаринов

- **Производство аммифурина** – сумма фурукумаринов (изопимпинеллин, бергаптен, ксантоксин)
- **СЫРЬЕ** – плоды амми большой

