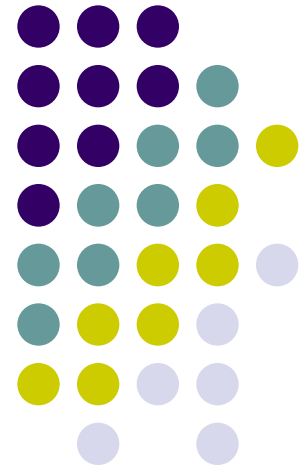


Технология максимально очищенных фитопрепаратов





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)



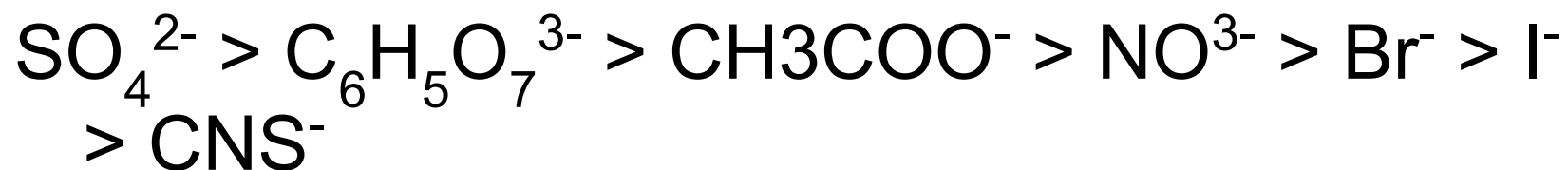
Высаливание

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



Лиотропные ряды:

Анионный:



Катионный:

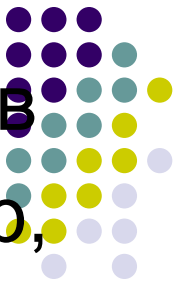


Жидкостная экстракция



- 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



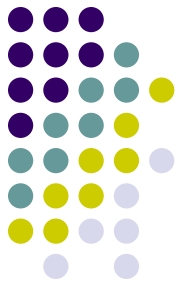
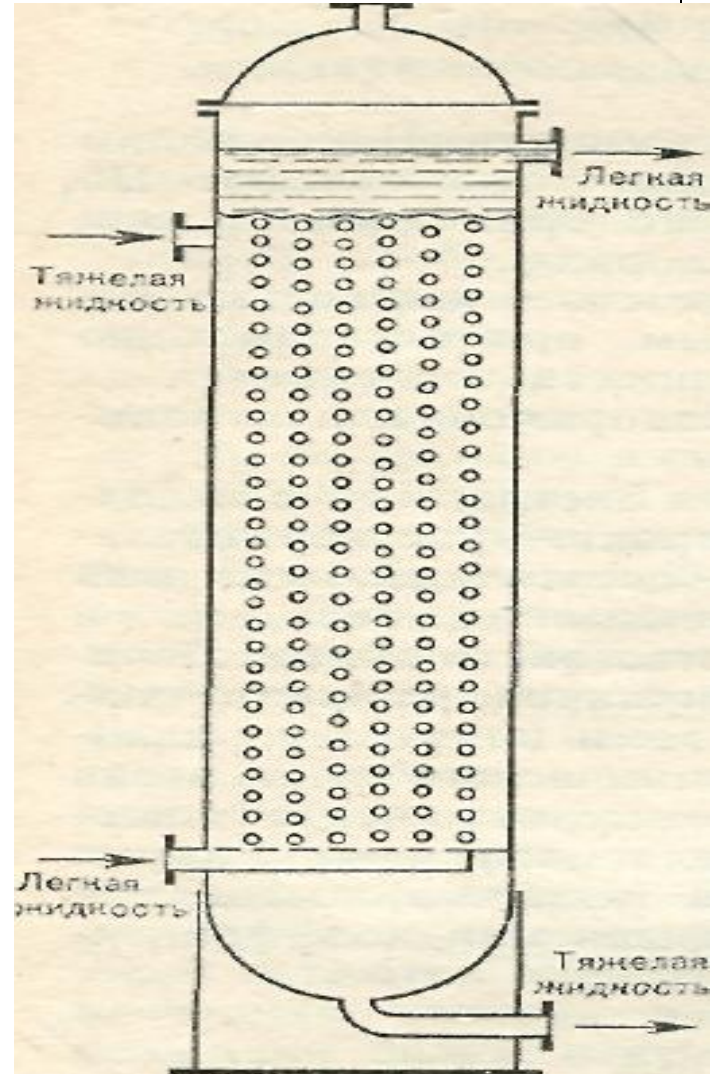
Экстракторы



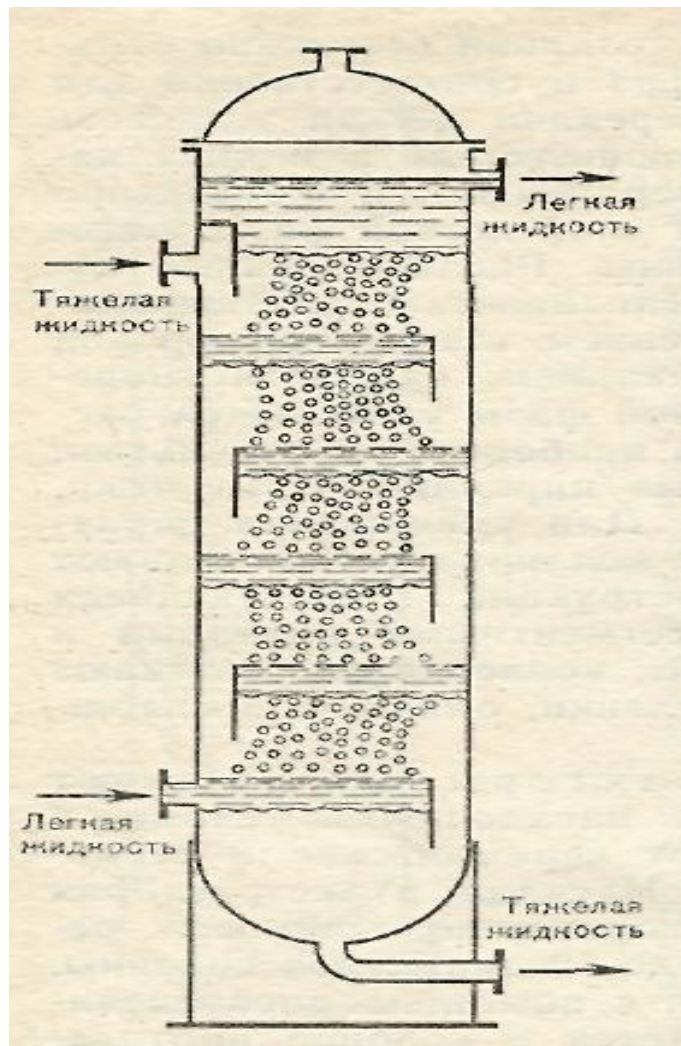
- Смесительно-отстойные
- Колонные:
 - Гравитационные (распылительные, насадочные, экстракторы с тарельками)
 - С подводом внешней энергии (роторно-дисковые, колонные с мешалками, пульсационные)
- Центробежные

Экстракторы

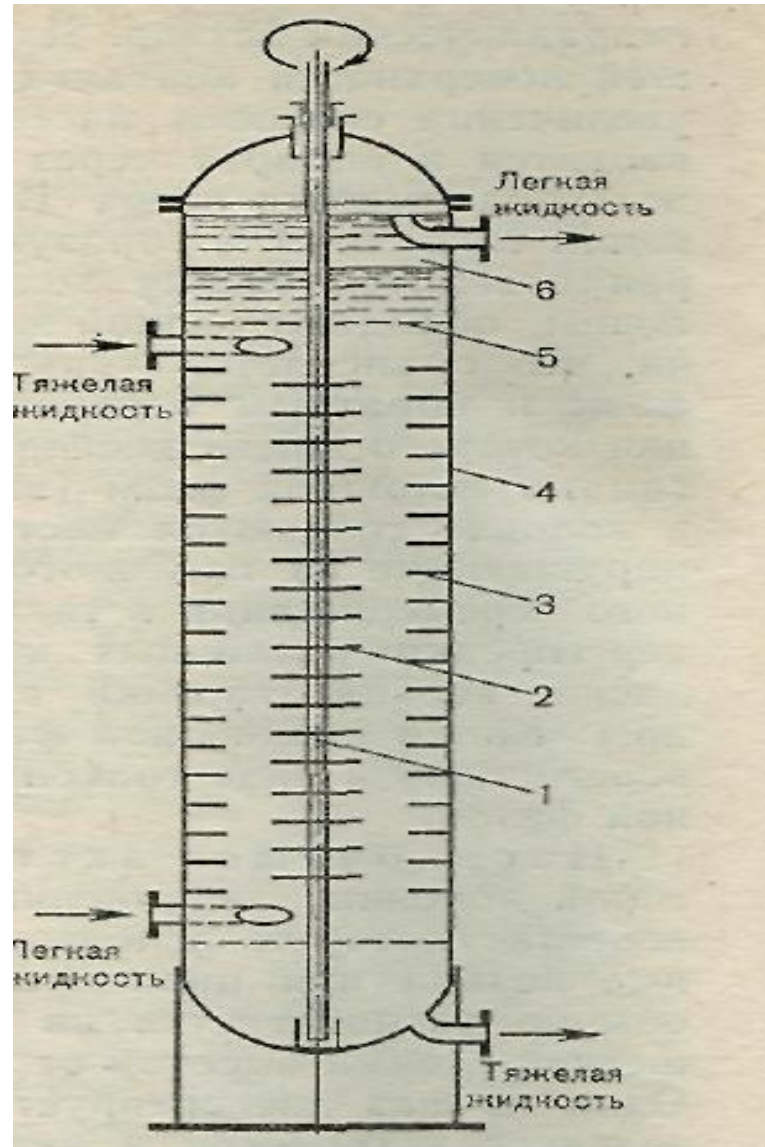
- Колонный полый (распылительный) экстрактор



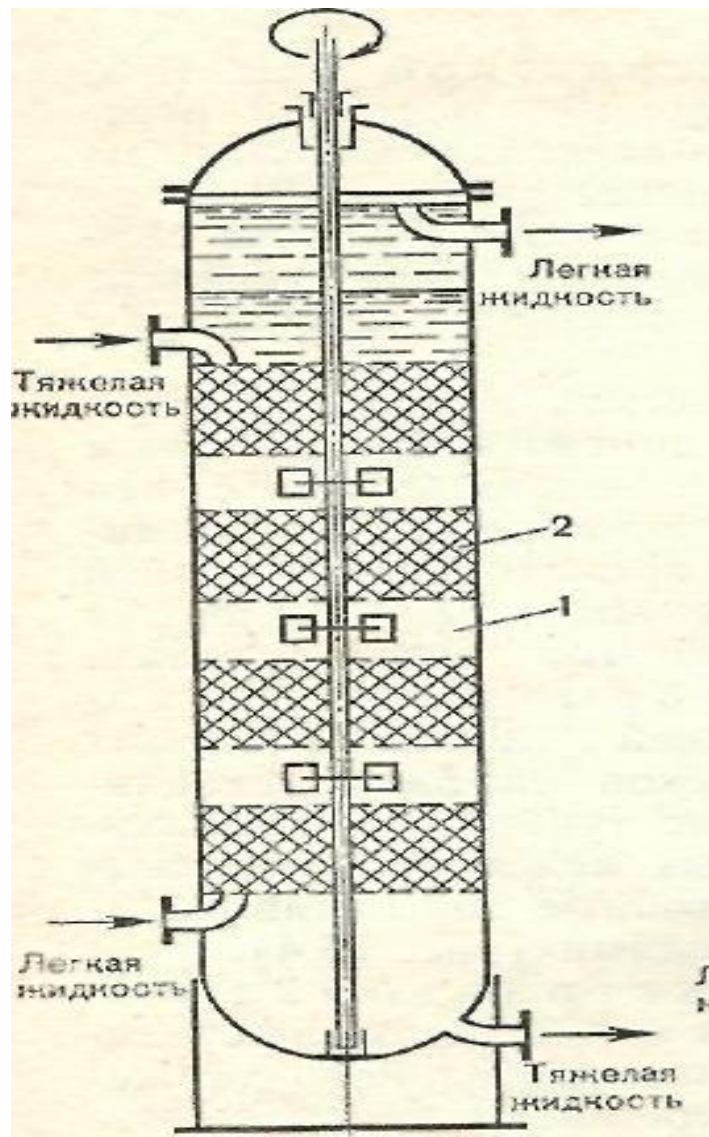
Экстрактор с ситчатыми тарелками



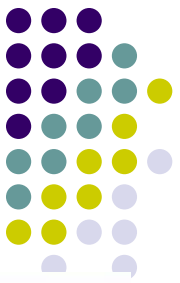
Роторно-дисковый колонный экстрактор



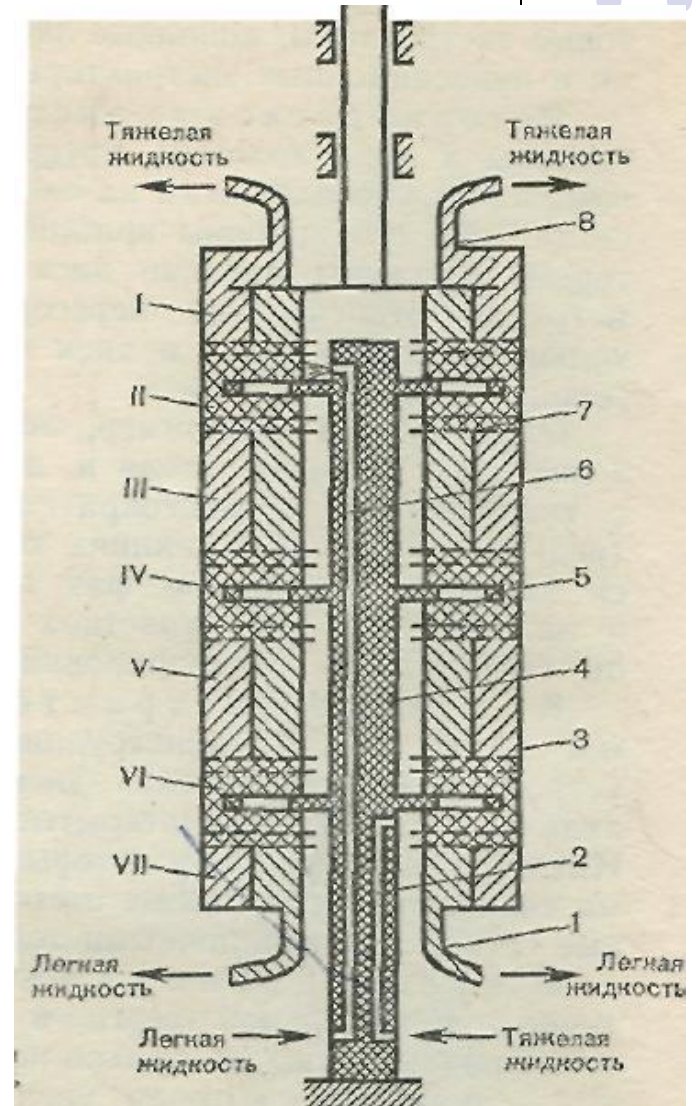
Смесительно-отстойный экстрактор с мешалками и зонами расслоения



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



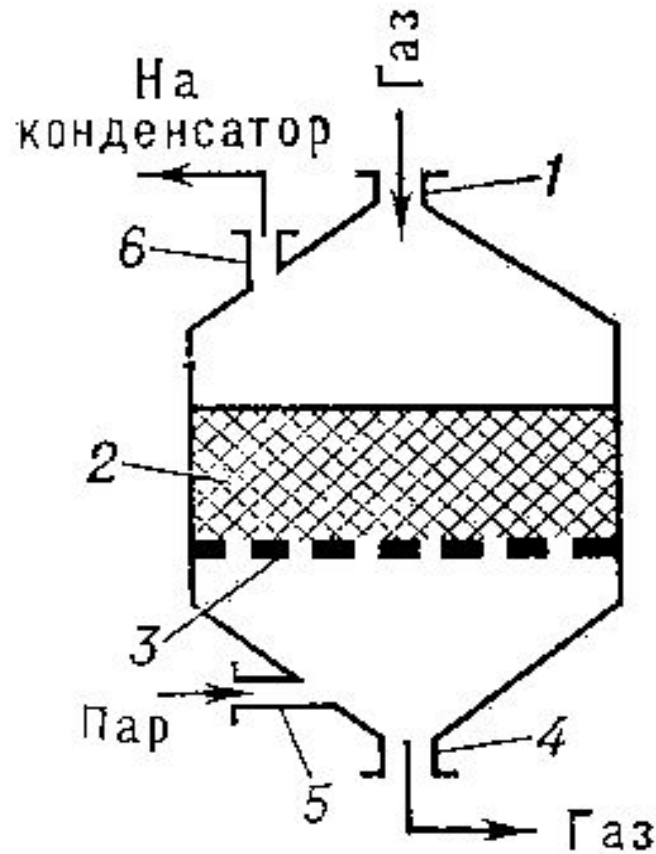
- Пористые твердые вещества с большой удельной поверхностью.
- Природные: уголь активированные, алюминия оксид, бентонит, цеолиты.
- Синтетические: полиамид, силикагель, сефадекс
- Для хемосорбции – катиониты, аниониты

Аппараты для сорбции

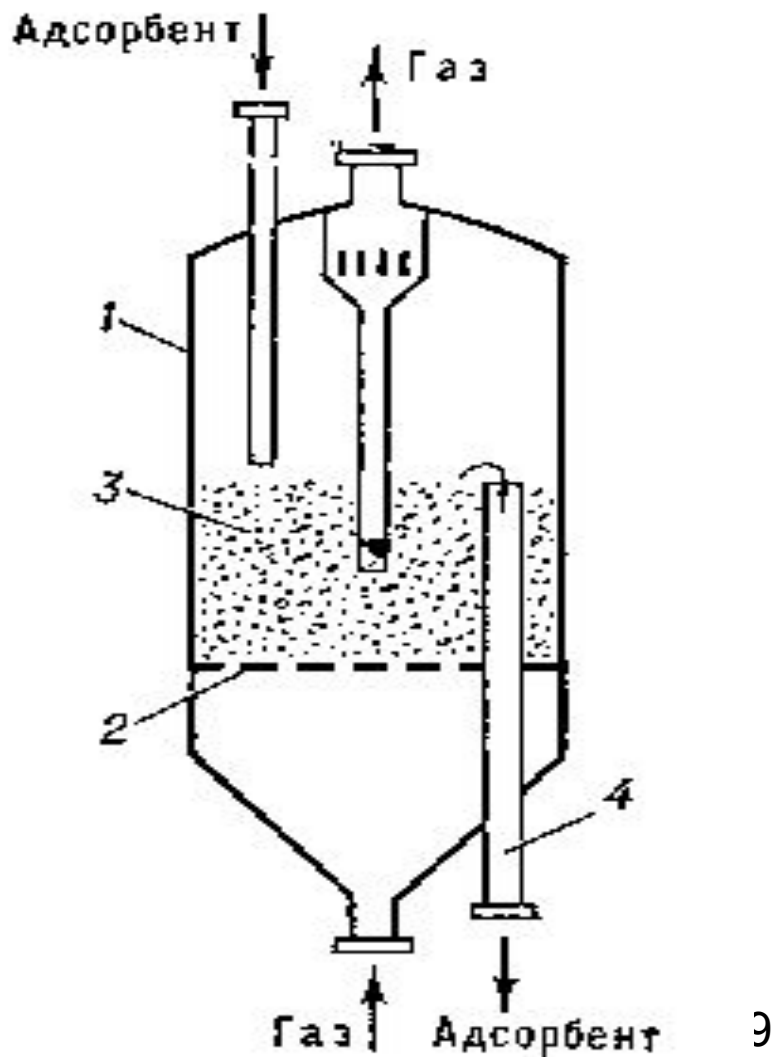


- Адсорберы с неподвижным слоем поглотителя
- Адсорберы с кипящим слоем

Адсорбер периодического действия



Адсорбер с кипящим слоем



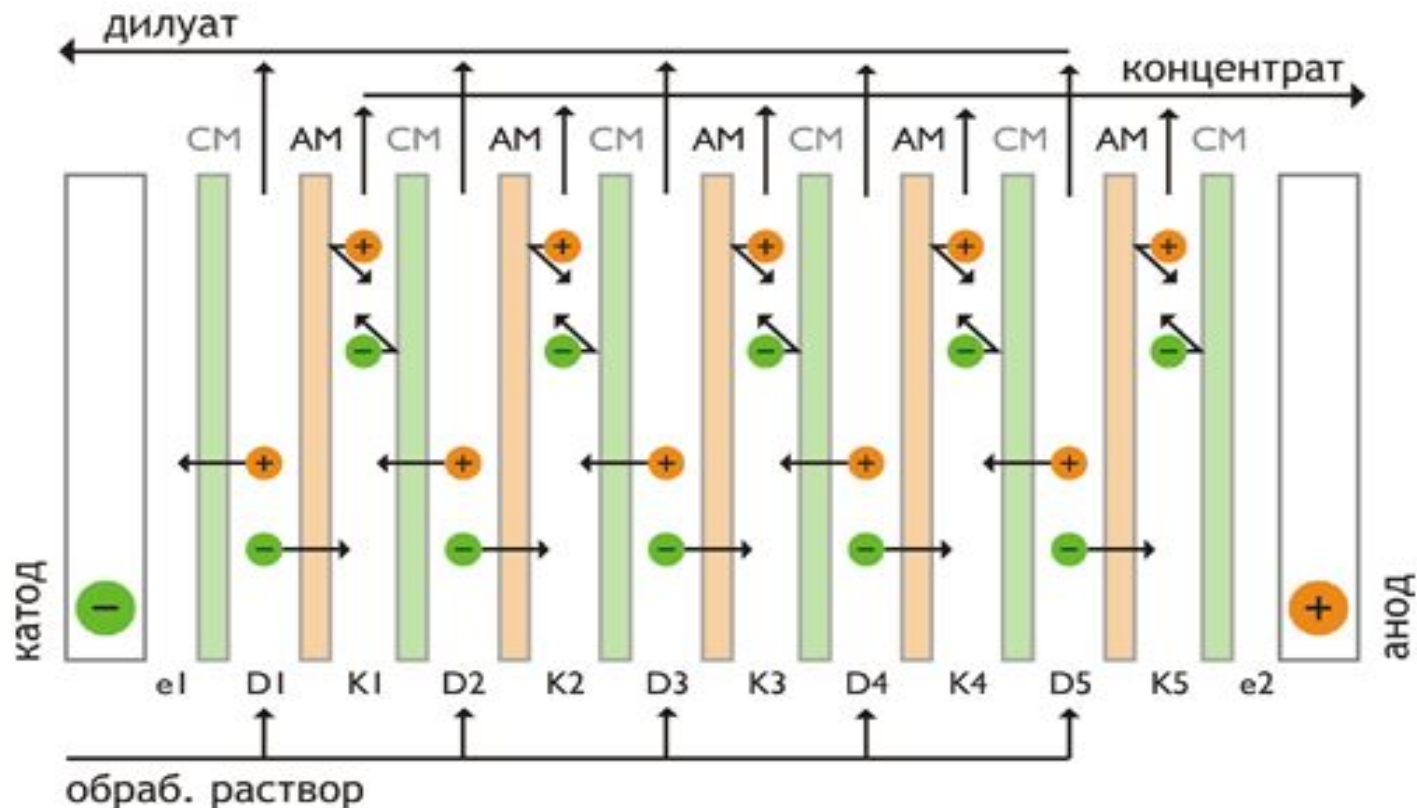
Диализ, электродиализ



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



Установка для диализа



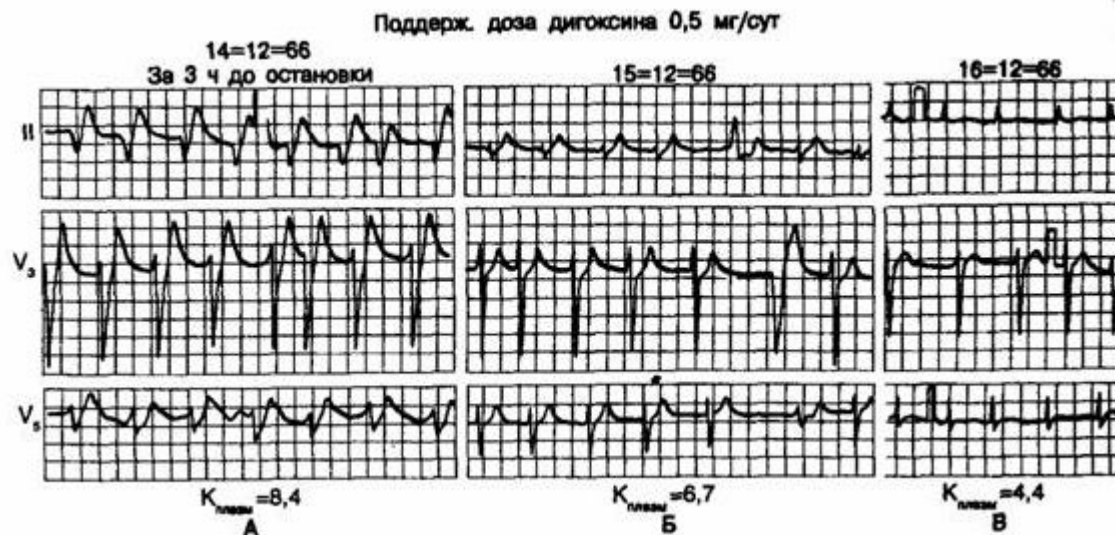
CM - катионитовая мембрана, D - камера дилуата, e1, e2 - электродные камеры,
AM - анионитовая мембрана, K - камера концентрата



Классификация МОФП

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

Препараты сердечных гликозидов



Ландыш майский

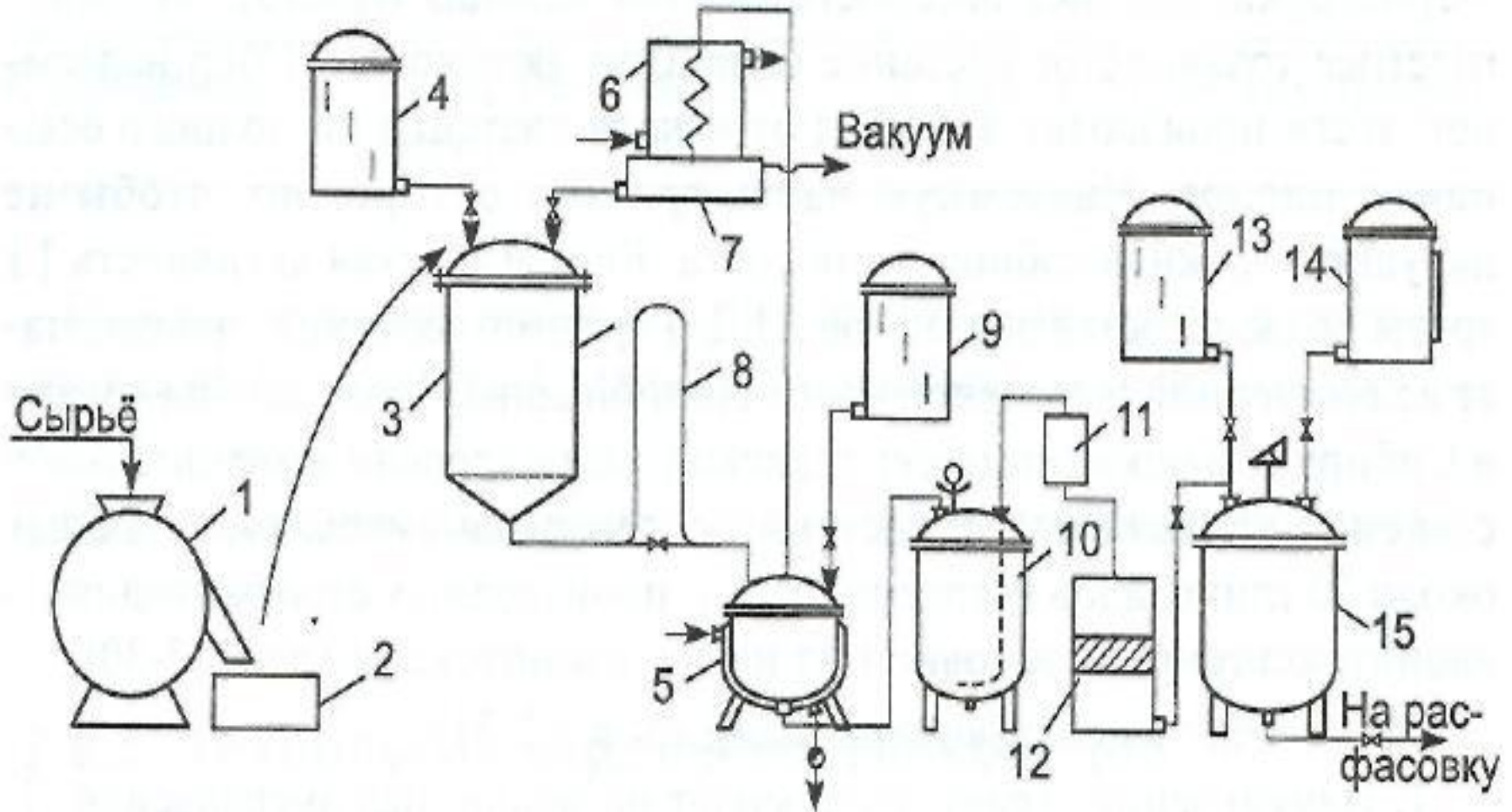
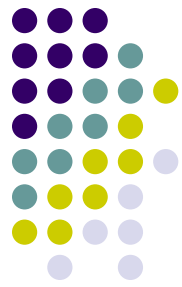
Адонизид



- 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

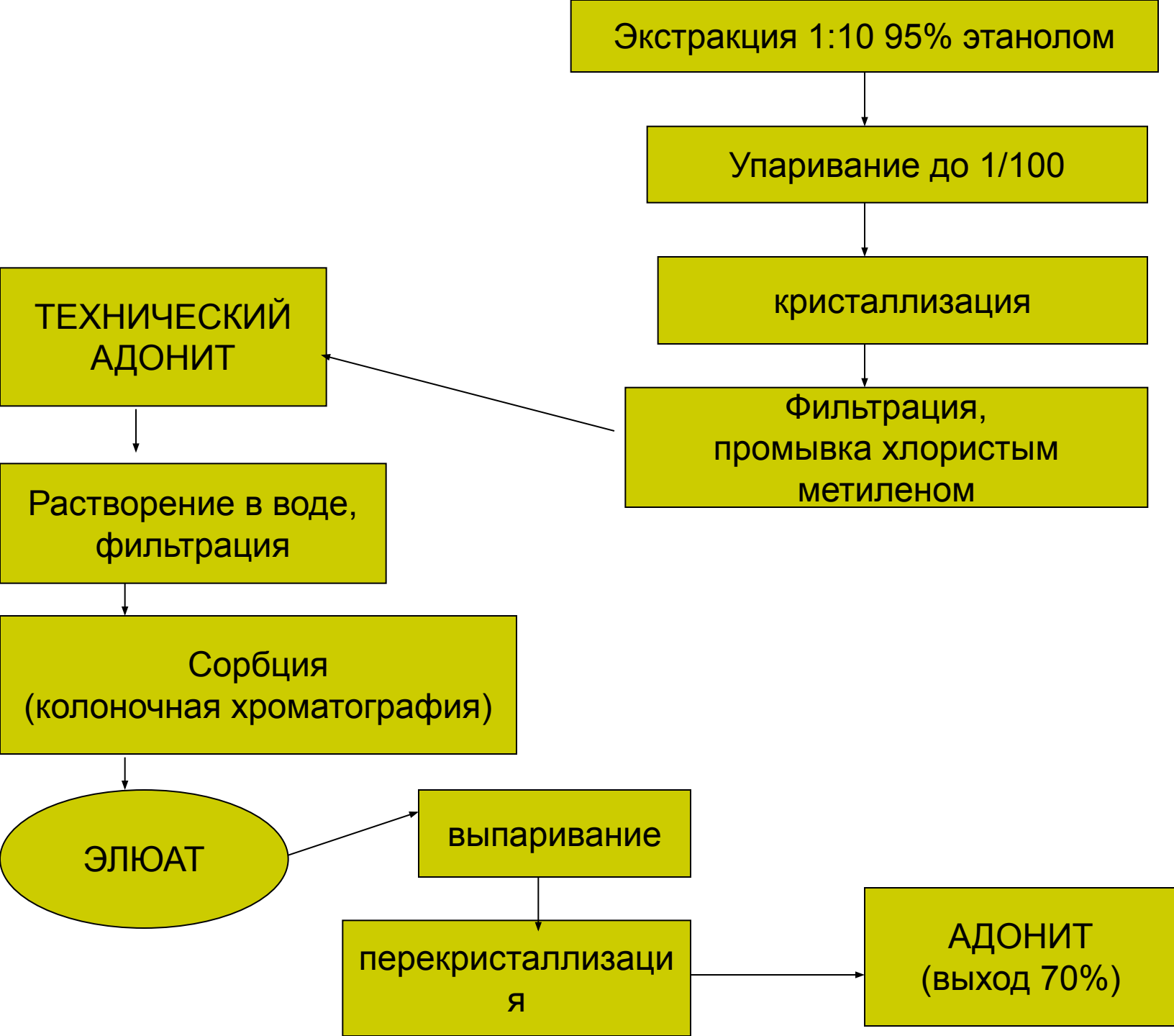


- Получают дополнительной очисткой адонизида-концентрата.
- Сумму гликозидов экстрагируют из водного раствора хлороформ-этанольной смесью (2:1).
- Извлечение упаривают, остаток растворяют в 20% этаноле
- Раствор пропускают через колонку с алюминия оксидом
- Экстрагируют гликозиды хлороформ-этанольной смесью, обезвоживают, упаривают
- Остаток растворяют в 95% этаноле
- Гликозиды осаждают эфиром, осадок сушат
- 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



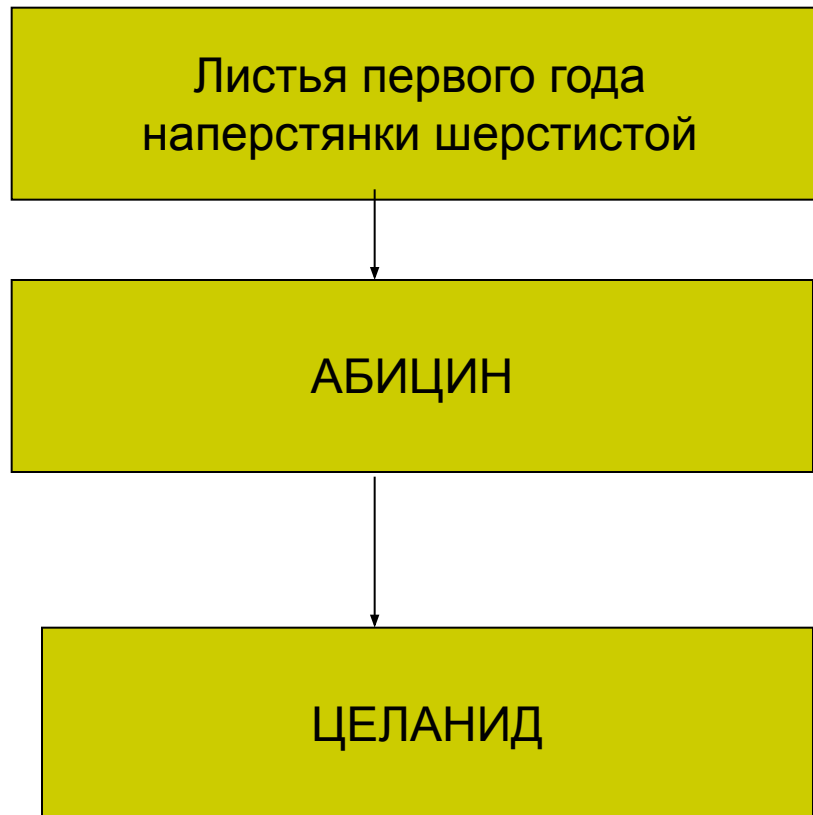
- Сырье – лист наперстянки шерстистой (первого, второго года жизни, собранные до фазы цветения)
- 1 гр сырья – 100 ЕД



1. Измельчение, Экцельсиор (3-5 мм)
2. Противоточная экстракция (батарея 6 перколяторов, 24% этанол)
3. I очистка. + 40% $Pb(CH_3COO)_2$, фильтрование, + Na_2SO_4 (удаление свинца), фильтрование
4. II очистка. Водно-спиртовой маточник – экстракция жидкость-жидкость (хлороформ + этанол-ректификат), хлороформно-спиртовая вытяжка + Na_2SO_4 (удаление водорастворимых), фильтрование, выпаривание в вакуум-выпарном ап-те до сухого остатка
5. Осадок растворяют в 70% этаноле до сод-я в 1 мл – 10 ЛЕД, общий выход – 50%



Целанид



Технология абицина



- Экстракция 90% метанолом 1:10, повторяют 2 раза
- Вакуум-выпарка в роторном вакуум-выпарном аппарате до 1/10 объема + вода, полностью отгоняют метанол
- Экстракция жидкость-жидкость: вод.р-р + CCl_4 (несколько раз до удаления липофильных в-в), водный р-р + хлороформ и изопропанол (переход ланатозидов), вытяжки объединяют и выпаривают
- Хроматографич.очистка – кубовой остаток раств. в 50% метиленовом спирте, пропускают через колонку с Al_2O_3 , Гликозиды переходят в водный р-р.
- Экстракция жидкость-жидкость. Водный р-р обрабатывают этилацетатом. Гликозиды переходят в этилацетат.
- Этилацетатный р-р гликозидов выпаривают в вакуум-выпарной установке до 1/50 объема, + воду, выливают в кристаллизатор, оставляют на 10 дней

- Кристаллы отфильтровывают и сушат, выход – 85%
- 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



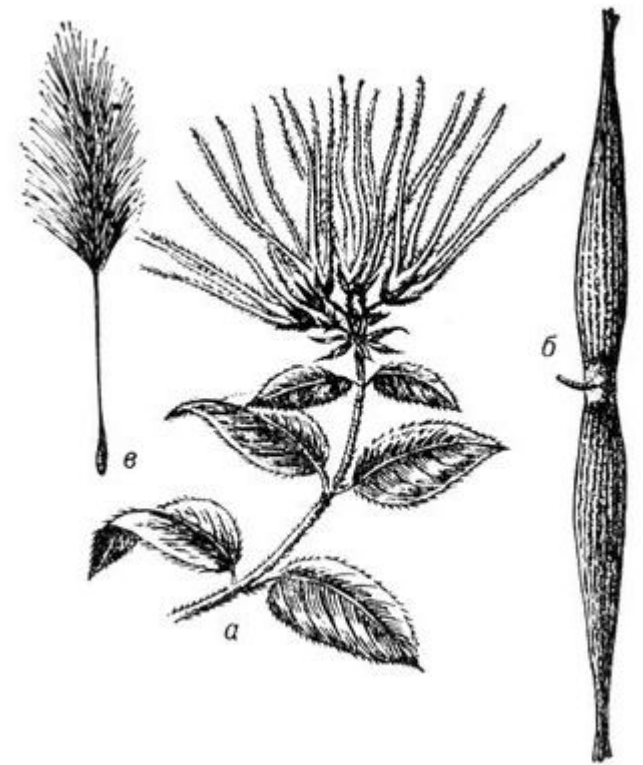
- Получают из целанида ферментативным гидролизом
- Оказывает более быстрое действие на организм, лучше выводится



Строфантин К



- Сырье – семена строфанта Комбе



Технология производства строфантина



- Измельчение на валковых дробилках (0,5-0,8 мм)
- Обезжиривают хлороформом в перколяторах
- Экстракция (в тех же перколяторах) спирто-хлороформной смесью (1:2) – 5час
- Вакуум-выпарка, кубовой остаток растворяют в кипящей воде
- Водный раствор + этиловый эфир (удаление смол, остатков жиров), нагревают для удаления эфира, хроматографическая очистка (Al_2O_3)

- Удаление цимарина (промывка водного раствора хлороформом) – экстракция жидкость-жидкость
- Извлечение строфантина К: экстрагируют спирто-хлороформной смесью (1:2), обезвоживают прокаденным сульфатом натрия и фильтруют, растворитель отгоняют на вакуум-выпарном аппарате, остаток растворяют в спирте, обрабатывают углем, фильтруют
- Спирт отгоняют в вакууме, остаток сушат, измельчают
- Выход: 50% от содержания строфантина в сырье



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

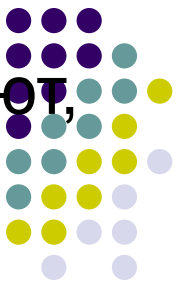


Технология получения коргликона



- Экстракция 80% этанолом в батарее из 4 экстракторов противотоком
- Извлечение выпаривают в вакуум-выпарном аппарате
- Кубовой остаток + квасцы алюмокалиевые, вода, фильтруют от смол
- Водный р-р пропускают через колонку с Al_2O_3 , обессоленной водой (очищают от балластных в-в), рН р-ра – 6,0-7,0
- Экстракция жидкость-жидкость (хлороформ-этанол), обезвоживают Na_2SO_4 , упаривают

- Кубовой остаток + Na_2SO_4 , уголь акт, фильтруют, упаривают
- Сухой остаток растворяют в воде, фильтруют, пропускают через колонку с Al_2O_3
- Из водного р-ра гликозиды извлекают хлороформ-этанольной смесью
- Обезвоживают Na_2SO_4 , сгущают до 1 л + эфир этиловый, перемешивают, эфир сливают
- Остаток растворяют в ацетоне + уголь акт, фильтруют, фильтрат упаривают до густого экстракта
- Экстракт растирают с безводным эфиром, эфир сливают, операцию повторяют 5-7 раз до получения аморфного порошка, растирают до полного удаления эфира, сушат на воздухе



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)⁴⁸

Производство тропановых алкалоидов



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



- Травя белладонны



Технология



- **Измельчение** – экцельсиор, корневища 1-3 мм, трава 3-5 мм.
- **Экстракция.** Сырье смачивают 10% р-ром аммиака, экстрагируют дихлорэтаном.
- **Регенерация** дихлорэтана из шрота, находящегося в экстракторе острым и глухим паром. Отгон используют для экстракции.
- **Экстракция Ж-Ж:** из дихлорэтанового р-ра экстракцией 10% р-ром серной кислоты
- **Очистка:** конц.водные извлечения солей алкалоидов в реакторе подщелачивают конц.р-ром аммиака до рН 5,5-6,0 и + уголь актив. (удаляются слабые основ. и крас.в-ва), уголь отфильтровывают



- **Осаждение алкалоидов-оснований.** К очищ. водной выятжке + аммиак до рН 10,5-11,0, охлаждають до 10-12С. Выпадает осадок гиосциамина, который отфильтровывают на центрифуге. Маточник – для выделения скополамина.
- **Сушка гиосциамина** при 40-50С. Выход 66%.
- **Выделение скополамина.** Маточник экстрагируют ДХЭ, ДХЭ извлечение экстрагируют уксусной к-той. Скополамин образует ацетат. Раствор отфильтровывают, подщелачивают до рН 7,5. Основание скополамина экстрагируют ДХЭ, отгоняют ДХЭ, осадок растворяют в 98% этаноле + 65% р-ра НВr. Выпавший осадок скополамина гидробромида отфильтровывают и ⁵²сушат

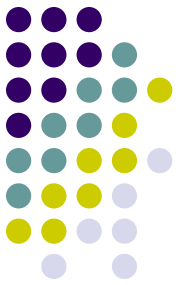


Применение

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

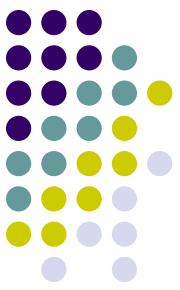
Производство цитизина

- Сырье: трава термопсиса очередноцветкового



Термопсис ланцетный

- **Измельчение** травы на мельнице эксцельсиор до 3-5 мм
- **Экстракция** водой трехступенчатой мацерацией
- **Сорбция алкалоидов**. Батарея адсорберов по принципу прямотока со скоростью 1300 л/м²/ч (катионит КУ-2). Насыщенные адсорберы отключают, промывают водой, сушат
- **Десорбция алкалоидов** 4% р-ром аммиака в 85% этаноле. Скорость 200 л/м²/ч.



- **Экстракция Ж-Ж.** Элюат вакуум-выпаривают до 1/1- объема. К водному остатку + 40% р-р NaOH (удаление фенолятов и фенола) до pH 10, NaCl для насыщения. Высаливание проводят для уменьшения растворимости цитизина, который затем экстрагируют хлороформом.
- **Выделение технического цитизина.** Хлороформ. вытяжка + С акт., + прокаленный Na_2SO_4 , отфильтровывают. Хлороформ.рр вакуум-выпаривают, кубовой остаток промывают ацетоном, охлажденным до 7Сю Осадок отфильтровывают, сушат.
- **Получение фармакопейного цитизина.** Технич. растворяют в ацетоне при кипячении, р-р сливают в кристаллизатор, 7С. При перекристаллизации – фармакопейный цитизин⁵⁶

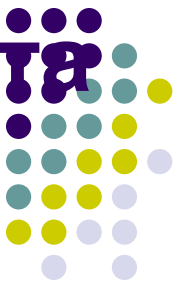


Применение

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



Производство берберина бисульфата



- Сырье: корни барбариса обыкновенного





- **Измельчение** корней на эксцельсиоре до 1-3 мм
- Экстракция 95% этанолом мацерацией с мешалкой (60 об/мин) при кипячении. Вытяжку сливают в токе инертного газа через друк-фильтр. Проводят 5 раз.
- **Вакуум-выпарка** в циркуляционном аппарате при давлении 200-230 мм.рт.ст. Извлечения упаривают до 1/5 первоначального объема.
- **Получение технического берберина бисульфата**. Кубовой остаток + 10% р-р H₂SO₄, 3-5С, кристаллизуют 72 час. Осадок отфильтровывают, маточник упаривают и дно получают берюерина бисульфт. На фильтре осадок промывают двойным количеством нагретого до 40С ацетона. Осадок сушат.

- **Получение фармакопейного продукта.** Технический берберин бисульфат заливают в реакторе 50% спиртом этиловым, растворяют при нагревании до кипения 15-20 мин. Горячий р-р фильтруют через нутч-фильтр, сливают в кристаллизатор, выдерживают при 3-5 с в течении 12 час. Осадок отфильтровывают, промывают ацетоном (40С), высушивают при 50-60С. Спиртовый маточник упавривают до 1/15 объема и в кристаллизаторе дополнительно получают берберина бисульфат. Общий выход 68%



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

Производство раунатина



- **Измельчение** корней раувольфии змеиной мм на эксцельсиоре.
- **Экстрагирование** 10% уксусной к-той на батарее перколяторов методом противоточной периодической экстракции.
- **Экстракция Ж-Ж**. Водное извлечение подщелачивют 25% р-ром Аммиака до рН 10-11. Основания экстрагируют хлористым метиленом в горизонтальном экстракторе. Хлорметиленое извлечение упаривают до 1/5 объема, отгон используют для экстрагирования следующего водного извлечения.

- **Повторная очистка** смеси алкалоидов. Процесс экстракции Ж-Ж повторяют. Сначала из хлорметиленового извлечения алкалоиды экстрагируют 5% укс.к-той, после подщелачивания до pH 10-11 – хлористым метиленом. Хлорметиленовую вытяжку промывают водой, обезвоживают прокаленным Na_2SO_4 .
- **Осаждение смеси алкалоидов.** Вытяжку упаривают до 1/8 объема, к конц. Извлечению + петролейный эфир. Алкалоиды выпадают в осадок, который отфильтровывают, сушат в полочной сушилке, растирают.



Применение

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



Производство аймалина



- Сырье – биомасса раувольфии змеиной
- Измельчение биомассы на эксцельсиоре до 1-3 мм
- Экстрагирование 13-кратным кол-вом 50% этаноле методом перколяции.
- Вакуум-выпарка до 1/3 объема, отстаивают при 3-5С в течение 12 ч, центрифугируют от осадка.
- Экстракция: подщелачивают до рН 9,5010,0, хлороформом многократно извлекают основания. Вытяжку концентрируют до 1/4 объема, промывают 5% р-ром гидроксида натрия и очищенной водой (уд-е фенольных соедин-ний)



- **Избирательная экстракция.** Аймалин из очищенной вытяжки экстрагируют лимонно-фосфорным буфер.р-ром. Аймалин из буферн. р-ра переводят в толуол (рН 9,0-9,5) экстракцией Ж-Ж.
- **Получение технического аймалина.** Толуол удаляют до получения сиропообразного остатка в вакуум-выпарной установке. Остаток сушат в вакууме. Выход 70%.
- **Получение фармакопейного аймалина.** Перекристаллизация технического продукта из спирта метилового с добавлением С акт.
- Применение: аймалин – противоваритмическое.

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



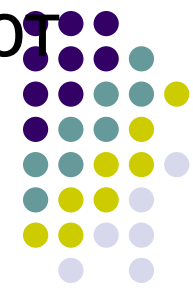
- Измельчение
- Экстракция. Экстрагент: этанол разбав. экстрагирует вторичные гликозиды, конц. — агликаны. Для инактивации ферментов используют кипящую воду.
- Очистка.
- Разделение — колоночная хроматография, экстракция Ж-Ж, избирательная экстракция

Производство препаратов фенологликозидов. Арбутин



- Сырье – листья толокнянки





- **Экстрагирование.** Листья 1 мм экстрагируют кип.водой ступенчатой динамической мацерацией (инактивация арбутазы)
- **Удаление балластных в-в:** + $PB(CH_3COO)_2$ для осаждения дуб. И др.балластных в-в. Осадок отфильтровывают.
- **Удаление ионов свинца** пропусканием через барботер сероводорода. Сульфид свинца отфильтровывают.
- **Вакуум-выпарка** до сиропообразного сост.
- **Кристаллизация.** Конц.р-р сливают, охлаждают до 10С, арбутин выпадает в виде кристаллов, отфильтровывают, сушат.
- **Перекристаллизация** из воды или уксусного-этилового эфира.

Получение салидрозида (родиолозида)

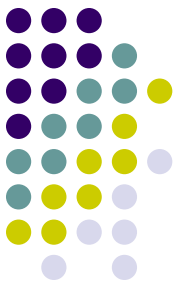


- Сырье: корень родиолы розовой
- Агликон – тирозол, образуется под влиянием ферментов и минеральных кислот
- Действие: тонизирующее, адаптогенное



Салицин

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



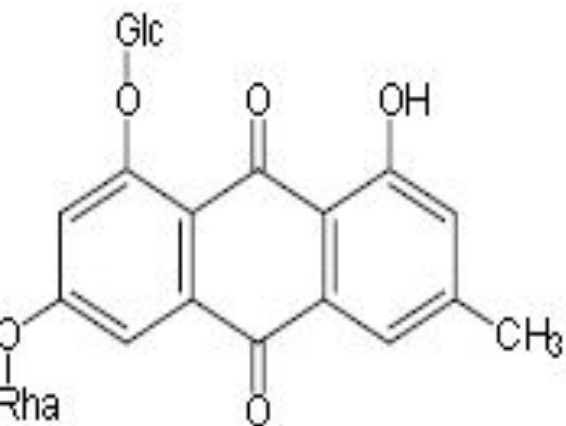


Кониферин

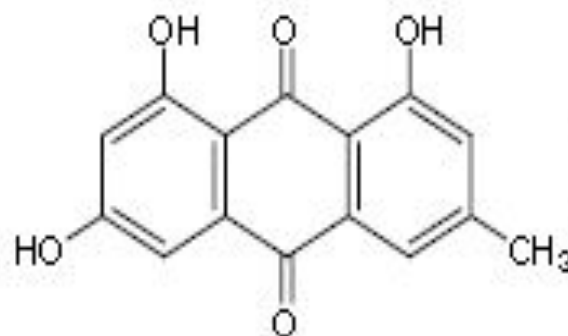
- Сырье: покровный слой хвойных (камбий)
- Агликон – конифериловый спирт
- Кониферин полимерузуется в лигнин
- Препарат «Полифепан» (гидролиз лигнина) - энтеросорбент



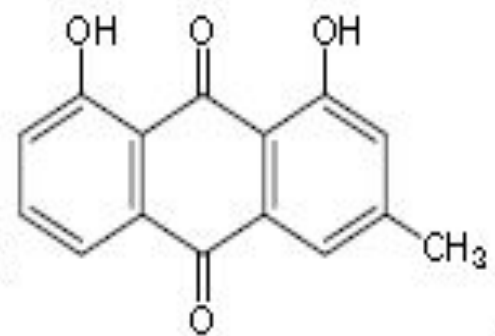
Антрагликозиды



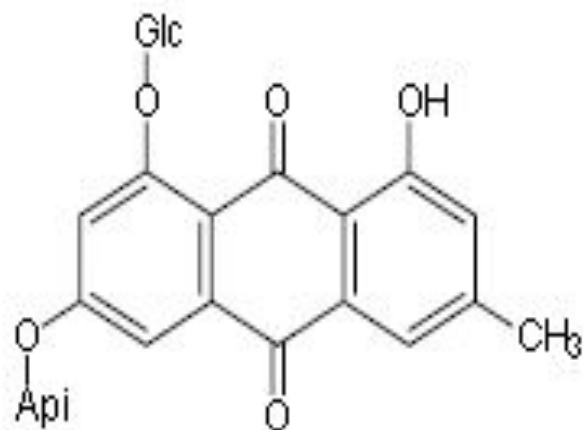
глюкофрангулин А



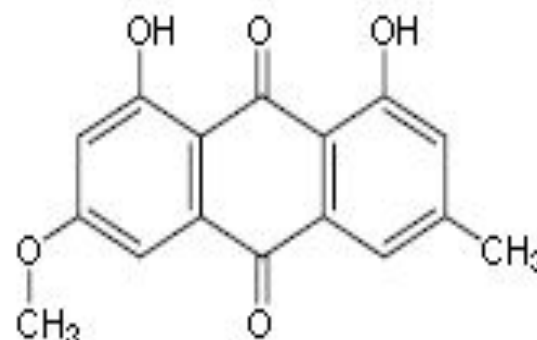
франгула-эмодин
(реум-эмодин)



хризофанол



глюкофрангулин В



фисцион
(реохризидин)

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

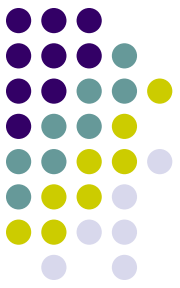
Технология выделения антрагликозидов



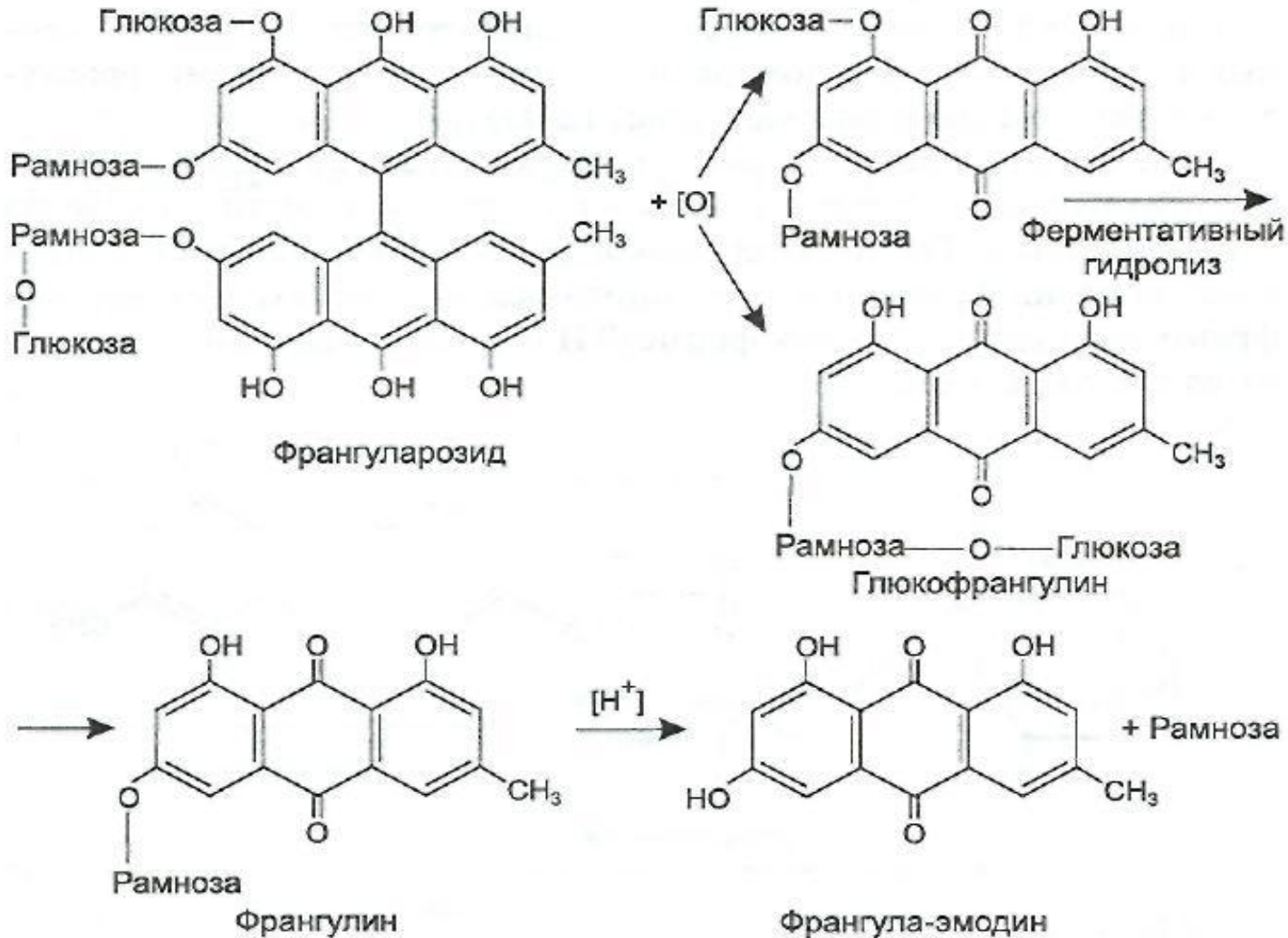
- Для извлечения из сырья используют воду, 60-70% этанол
- Для получения агликонов ЛРС подвергают ферментативному гидролизу, после чего они выпадают в осадок
- Очистка: экстракция, хроматография, химические методы.
- Разделение – колонки с полиамидным сорбентом

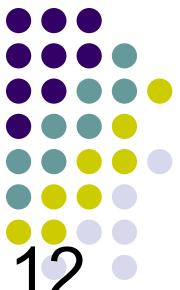
Производство рамнилы

- Сырьё: кора крушины



Подготовка сырья – после хранения в течение 1 года или нагревание 100С в теч.1 часа





- **Измельчение ЛРС** до 1-3 мм
- **Экстракция** водой в аппаратах с непрерывной циркуляцией экстрагента (РПА).
- **Ферментация.** Вытяжку выдерживают в течение 12 час. Под действием ферментов происходит гидролиз (отщепление глюкозы). Агликоны н.р. в воде и выпадают в осадок, который отделяют центрифугированием и сушат. Получают порошок оксиметилантрахинонов (сод-е 60-65%, выход – 45-50%)
- **Экстракция шрота.** Часть агликонов, оставшихся в сырье, экстрагируют щелочью рН-8-9
- **Выделение оксиметилантрахинонов.** Раствор с фенолятами оксиметилантрахинонов + HCl до рН 4-5. Образуются фенолы, выпадающие в осадок. Из осадка экстрагируют хлороформом и этанолом (9:1), вытяжку концентрируют, сушат в вакууме.

Рамнил

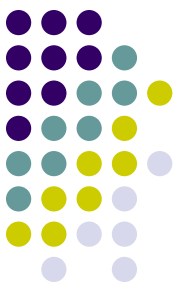
- Таблетки
- слабительное



Производство антрасенина

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





- **Измельчение** листа до 3 мм
- **Экстрагирование сырья**: 65% этанолом в течение 1 час при перемешивании (3 раза)
- **Упаривание** водно-спиртовой вытяжки в циркуляционном апп-те при 40С до 1/10 объема. Кубовой остаток отстаивают при 8-10С в течение 3 ча. В осадок выпадают смолы.
- **Осаждение** Са солей антрагликозидов. К вод.р-ру + 10% спиртовый р-р CaCl_2 , перемешивают 15-20 мин, + смесь аммиака со спиртом, выдерживают рН 6,5-6,7. Осадок кальциевых солей антрагликозидов отделяют на центрифуге, промывают на ацетоне, сушат.

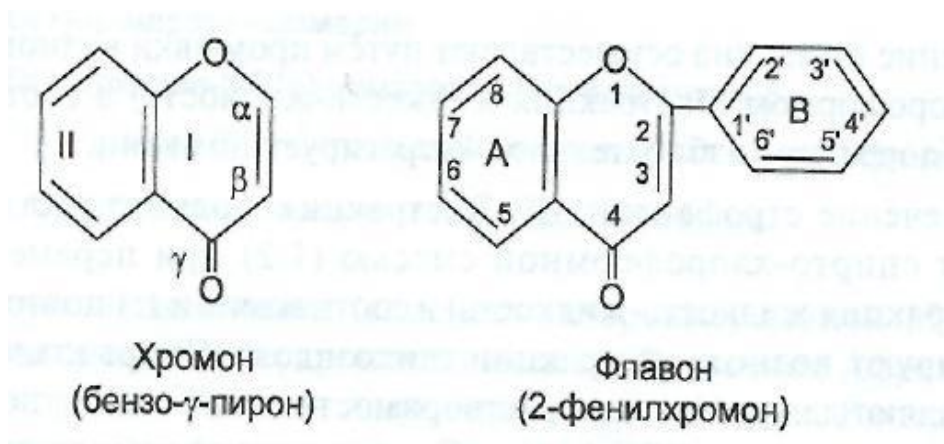
Антрасеннин - табл.0,07 г





Производство препаратов флавоновых гликозидов

- Флавоновые гликозиды – природные фенольные желтые пигменты с агликонами – производными флавона (2-фенилхромона)



Свойства флавоноидов



- Кристаллические вещества
- Ограниченно растворимы в спирте, этилацетате, н.р. в хлороформе, дихлорэтане, бензоле, бензине, растворимы в разб.р-рах едких щелочей
- Флавоновые гликозиды н.р. в холодной и растворимы в горячей воде (используется для очистки флавоноидов от полярных веществ)
- Агликоны еще хуже растворимы в воде, мало в спирте, частично в органических растворителях

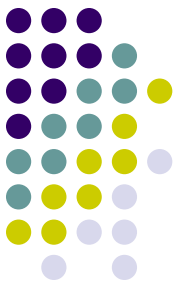
Производство препаратов флавоновых гликозидов

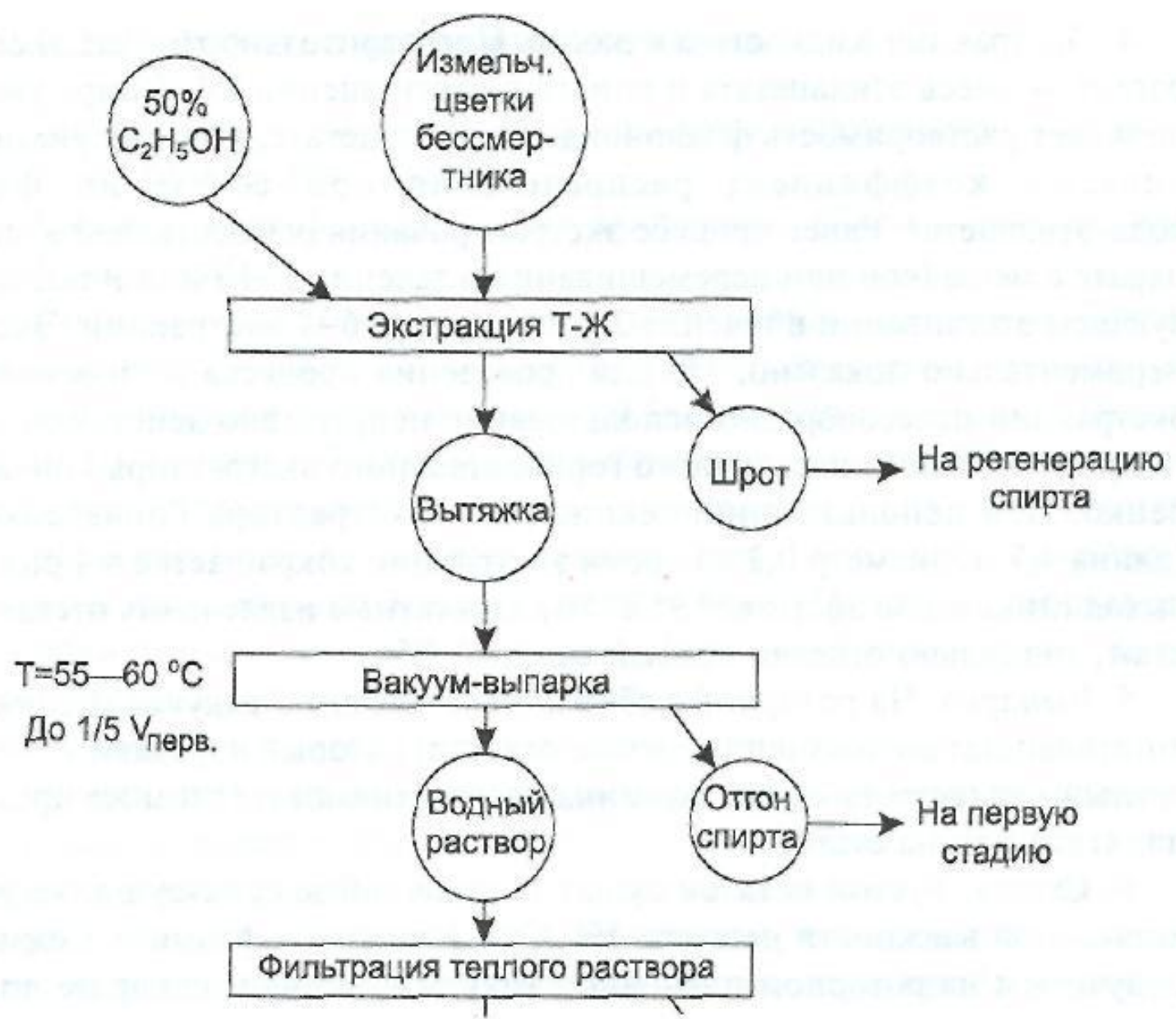


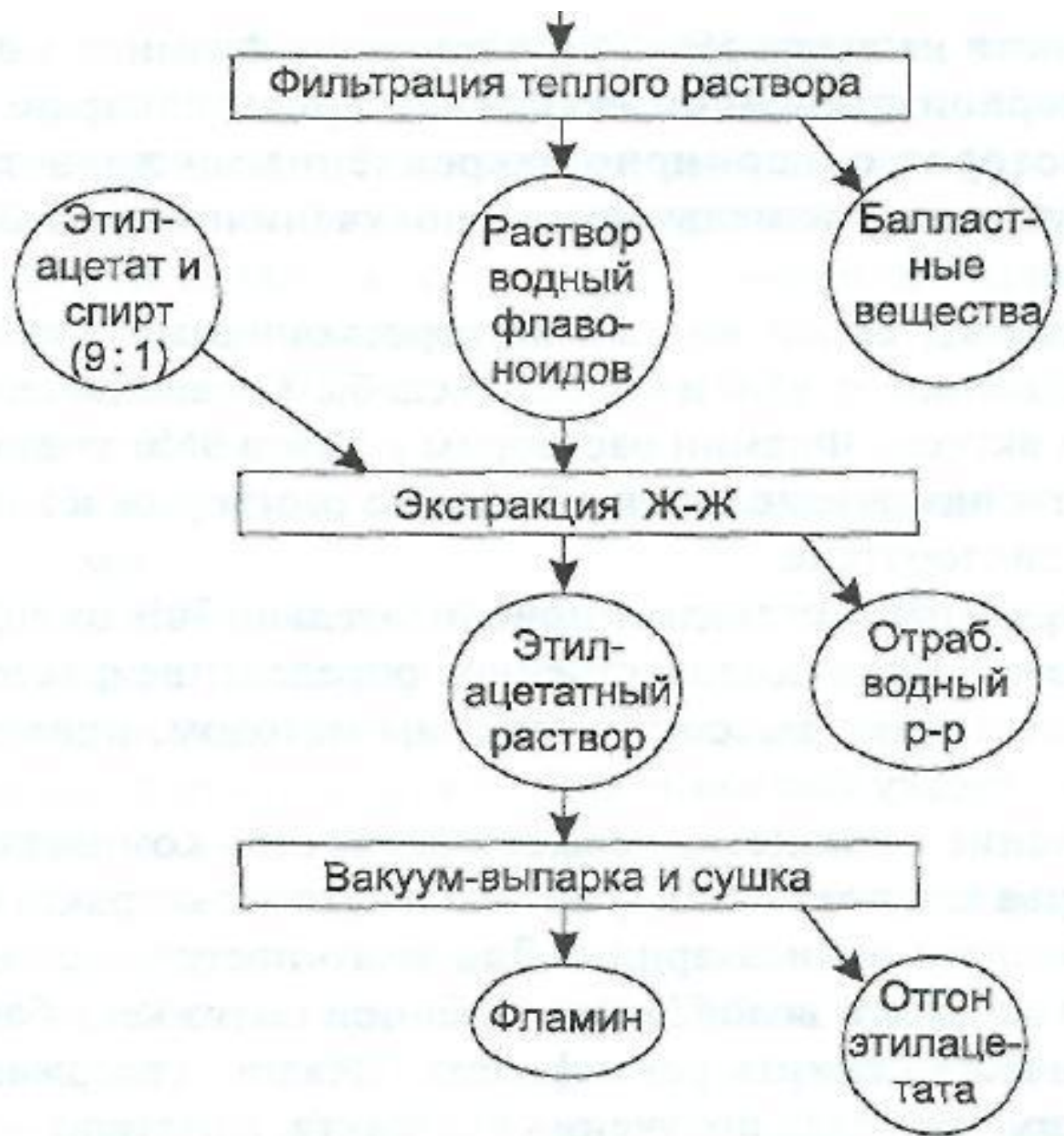
- Экстракция – конц.этиловым спиртом или кипящей водой
- Очистка заменой растворителей, экстракция Ж-Ж, колоночная хроматография на полиамидном сорбенте с избирательным элюированием сопут. И действ. В-в.

Производство фламина

- Сырье: цветки бессмертника песчаного







Фламин

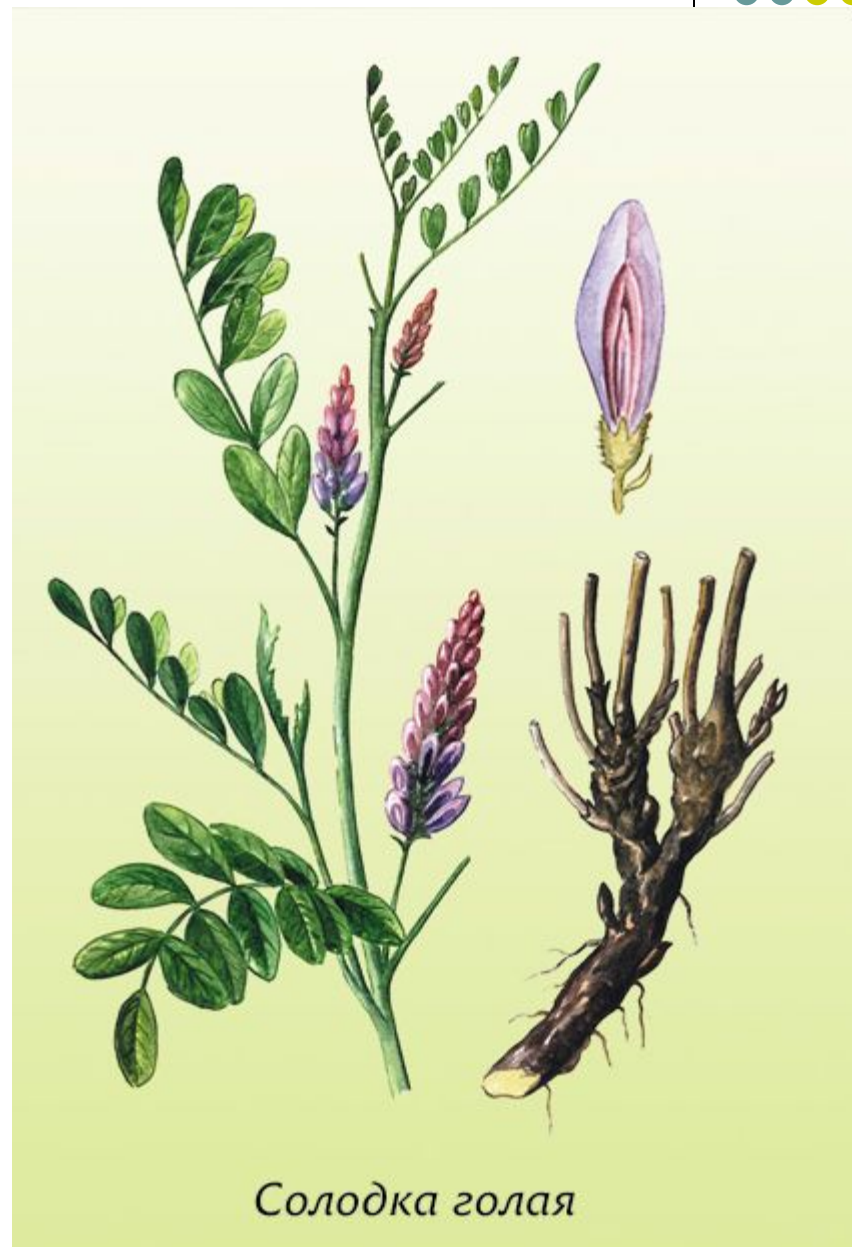


- Таблетки 0,05
- Желчегонное, противовоспалительное

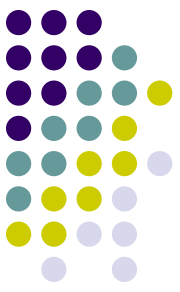


Ликвиритон

- Сырье –
корень солодки



Солодка голая



- **Измельчение** сырья до 1-2 мм
- **Экстракция** 95% этанолом ступенчатой мацерацией (12 час)
- **Вакуум-выпарка** до сухого остатка
- **Обработка горячей водой** несколько раз до извлечения флавоноидов
- **Хроматографическая адсорбция** – полиамид адсорбирует флавоноиды из водной среды, балластные в-ва проходят через сорбент
- **Разделение флавоноидов** – сорбент промывают водой для удаления полярных веществ, затем флавоноиды десорбируют 20% этанолом
- **Вакуум-выпарка, сушка, измельчение**

Ликвиритон



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

Ликуразид



- Ликуразид – флавоновый гликозид группы халконов
- Получают одновременно с ликвиритоном по той же технологии
- Десорбцию ликуразида с полиамидного сорбента проводят 50% этанолом
- Элюат упаривают, разбавляют водой, ликуразид выпадает в осадок
- Перекристаллизовывают из 96% этанола

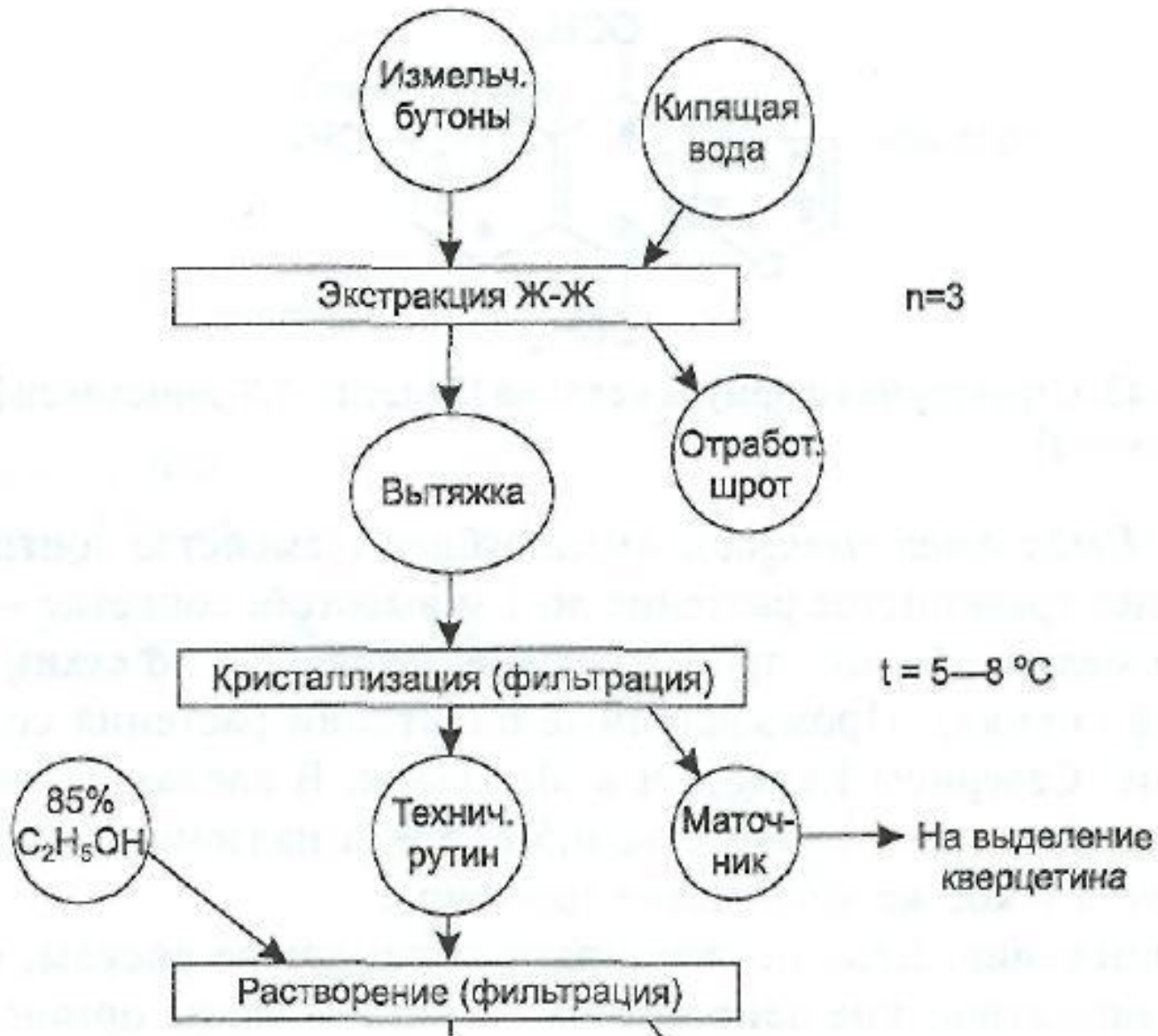
Производство рутина

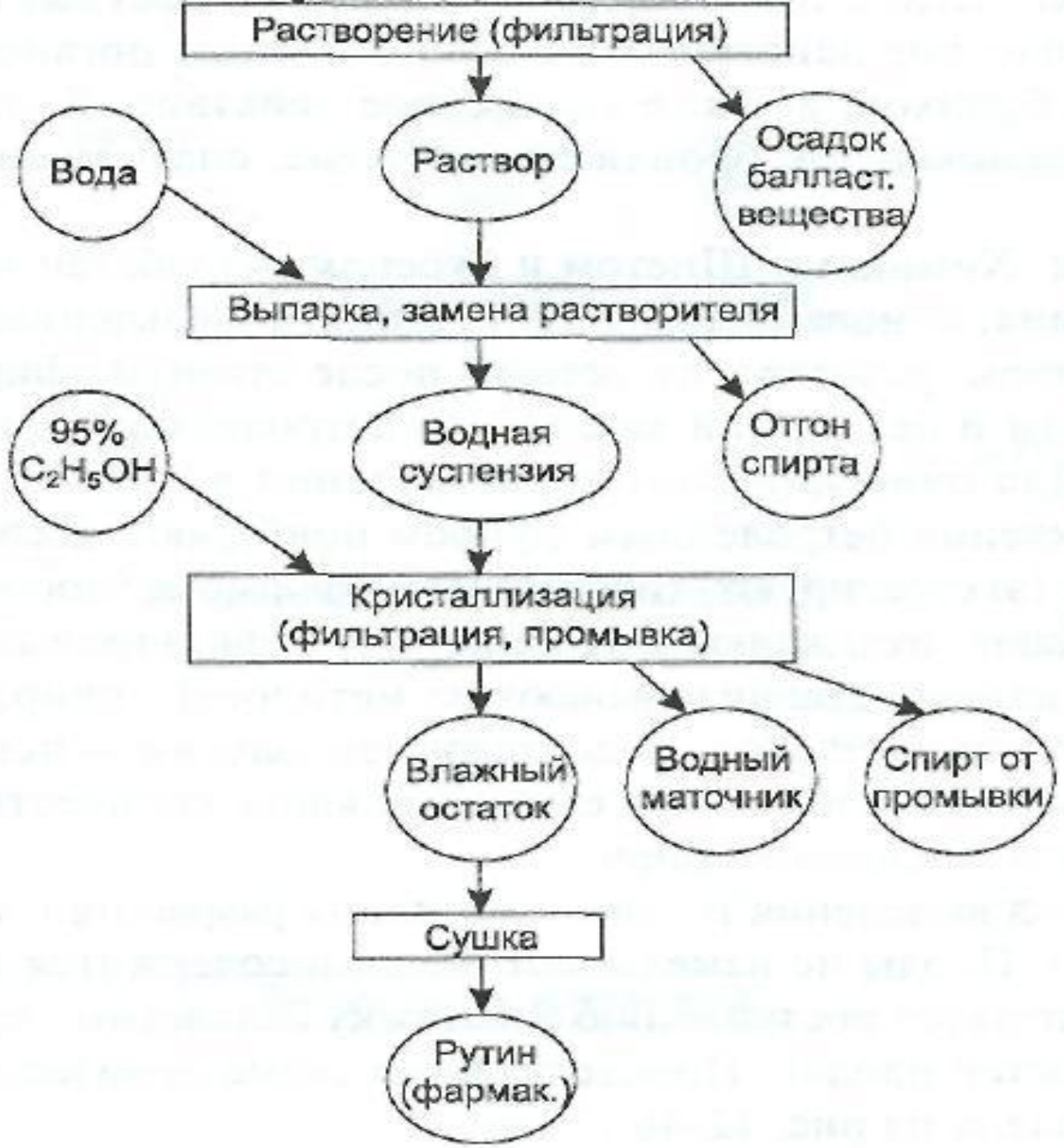
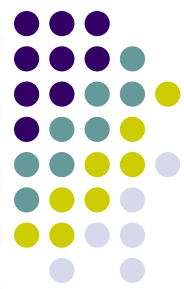


- Сырье: цветки софоры японской и трава гречихи посевной



Получение рутина из бутонов софоры японской







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 галактуроновой к-ты, восстанавлив.в-в.
- **Применение:** противоязвенное



Хлорофиллипт

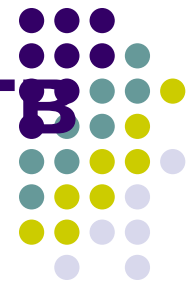
- **Сырье:** лист эвкалипта шарикового или голубого
- Лист измельчают до 1-5 мм
- **Экстракция** перколяцией 95% этанс...
- Вакуум-выпаривание при 60С до густого экстракта.
- Густой экстракт растворяют в воде, + 10% р-р сульфата меди. Экстракция водного р-ра бензолом. Бензольный р-р отделяют от водного и промывают водой 1:1,2 по объему.
- Из бенз.р-ра отгоняют бензол, получают водный р-р хлорофиллипта.



- 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

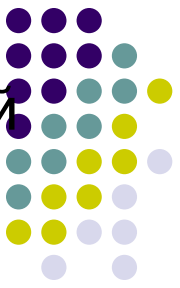
- **Сырье:** корни и корневища диоскореи ниппонской
- **Экстракция:** Корни и корневища 1-3 мм, экстрагируют 80% этиловым спиртом 3 раза.
- **Очистка:** Суммарную вытяжку упаривают в вакууме до 1/10 объема. Кубовой остаток охлаждают до комнатн.т-ры, центрифугируют. Отделенный раствор (сапонины) выпаривают до сиропообразной массы.
- Кубовой остаток растворяют в метаноле, нагревают до кипения и выдерживают 30 мин.
- Метанольный р-р охлаждают, смешивают с эфиром, сапонины выпадают в осадок. Отфильтровывают на друк-фильтре в инертном газе.
- Сушат
- **Применение:** гиполипидемическое ср-во

Сапарал



- **Сырье:** корни аралии маньчжурской
- **Экстракция** измельченного сырья до 1-3 мм кипящим метанолом, проводят 3 раза.
- Объединенные вытяжки упаривают до 1/10 объема.
- **Очистка от неполярных веществ.** Тритерпеновые сапонины (кислые сапонины содержатся в сырье в виде одновалентных катионов) переходят в р-р, фитостерины, липиды, пигменты находятся в виде взвеси.
- Для удаления неполярных веществ обрабатывают этилацетатом, затем н-бутиловым спиртом.
- Фильтруют.
- **Очистка сапонинов от водорастворимых балластных веществ.**

- Для очистки сапонинов от водорастворимых балластных веществ водный р-р подкисляют соляной кислотой, сапонины переходят в нерастворимое состояние. Их экстрагируют н-бутиловым спиртом (3 раза).
- К объединенному бутанольному р-ру добавляют 25% р-р аммиака до рН 7-8?/
- Бутанол отгоняют.
- Р-р обрабатывают этилацетатом. Сапонины образуют густой смолообразный осадок, который растворяют в метаноле и нагревают, добавляют уголь, фильтруют в гор.виде.
- Р-р охлаждают и смешивают с 4-кратным кол-вом этилацетата. Сапонины выпадают в осадок, его отфильтровывают, на фильтре отмывают этилацетатом.
- Осадок сушат в вакуум-сушилке.



Сапарал



- 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 – 90% и более.

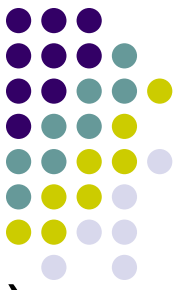


Производство глицирама



- 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)





Растворение экстракта и осаждение глицирризиновой кислоты

- Экстракт растворяют в реакторе (70-80С) 1:100, перемешивают. Охлаждают. + конц. серную кислоту до рН 1-1,5 – глицирризиновая кислота выпадает в осадок.
- Осадок отделяют на центрифуге.

Получение триаммонийной соли глицирризиновой кислоты



- Глицир.к-ту загружают в реактор с 10-кратным кол-вом ацетона, экстракцию ведут при 45-50С 3 ч. Вытяжку сливают. Все повторяют 3 раза. Вытяжки объединяют.
- Ацетновый р-р охлаждают до 10-15С, медленно вводят 25% р-р аммиака до рН7-7,5. Выпадает осадок триаммонийной соли, центрифугируют.

Получение моноаммонийной соли глицирризиновой кислоты



- В реактор заливают ледяную уксусную кислоту и осадок триаммонийной соли, перемешивают, охлаждают до 10-15С и оставляют для кристаллизации моноаммонийной соли на 4 ч.
- Осадок моноаммонийной соли отеделяют на центрифуге и промывают лед.уксусной кислотой.
- Осадок моноаммонийной соли переносят в реактор, заливают 3-кратным кол-вом 96% этилового спирта, осадок отфильтровывают и сушат в вакуум-сушилке.

Получение фармакопейного глицирама



- В реактор заливают 85% этанол, загружают глицирам и С акт. Нагревают до кипения, кипятят с обратным холодильником при перемешивании, фильтруют. Осадок промывают 85% этанолом.
- Фильтрат подают в кристаллизатор, охлаждают до 10-12С, выдерживают 8 ч. Осадок отделяют на центрифуге, промывают 96% этанолом, сушат в вакуум-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

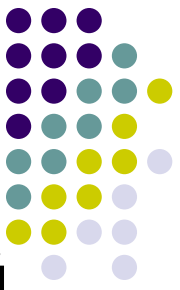


Технология:



- Измельчение семян до 0,501 мм.
- Экстракция в реакторе с обратным холодильником этанолом 96% 2 ч. Извлечение передевливают сжатым азотом. Экстракцию повторяют 3 раза.
- Извлечения упаривают в вакууме до 1/6 объема. Кумарины осаждают встряхиванием с водой при 2-4С. В осадок выпадают фурукумарины и смолы. Осдок отфильтровывают, промывают.

Получение технического аммифурина



- Сумму фурукумаринов заливают 1,5 кол-вом горячей воды 80-82С, перемешивают. К кашицеобразной массе + кальция хлорид и разбавляют горячей водой. Перемешивают, оставляют на 1 час. Фурукумарины переходят в р-р, а смолы и др.балластные вещества ост.в осадке. Фильтруют.
- Фильтрат подкисляют соляной кислотой до рН 2,0. Фурукумарины экстрагируют хлороформом 7 раз.
- Объединенные вытяжки упаривают.
- Густую массу заливают 2 объемами этанола, нагревают до кипения, горячий р-р фильтруют, переносят в холодильник на 6-8 час при 4С для кристаллизации аммифурина. Сушат.

Получение фармакопейного аммифурина



- Полученный кристаллический порошок заливают 10-кратным кол-вом спирта-ректификата и нагревают на водяной бане до кипения, р-р фильтруют через обогреваемый фильтр.
- Р-р охлаждают в холодильнике в течение 6-8 час ппри 4 час. Полученный осадок отфильтровывают, промывают охлажденным спиртом. Сушат в вакуум-сушилке.
- Выход аммифурина – 67%.



Производство келлина



- Сырье: надземная часть амми зубной
- Плоды и надземную часть амми зубной экстрагируют кипящей водой при нагревании в экстракторе 2 часа.
- Вытяжку охлаждают до 25-30° и нейтрализуют натрия гидрокарбонатом до рН 6-6,5.
- Водную вытяжку экстрагируют дихлорэтаном (ж/ж).
- Дихлорэтановую вытяжку выпаривают под вакуумом до смолообразного осадка.
- Остаток обрабатывают бензином при перемешивании, смесь под давлением азота передают на друк-фильтр, отфильтровывают

техн. келлин.

- Тех.келлин растворяют при нагревании до кипения в 95% этаноле, перемешивают в течение 1 часа с актив. углем. Смесь фильтруют, маточник сливают в кристаллизатор.
- Мелкокристаллический келлин отфильтровывают на друк-фильтре.
- Повторяют.
- Келлин отфильтровывают, промывают спиртом, сушат.
- Общий выход 41%.
- Применение: коронаролитик, спазмолитик, седативное

