таких негативных воздействий прослеживается ухудшение здоровья населения, увеличивается число различных воспалительных, онкологических заболеваний, заболеваний желудочно-кишечного тракта и других систем организма. В связи с этим необходимо изготовление новых эффективных лекарственных препаратов для лечения таких заболеваний.

Белгородская область богата разнообразными лекарственными растениями, которые относятся к различным семействам. Экологическая обстановка и климат Белгородской области являются благоприятными для роста и развития растений. Некоторые лекарственные растения изучены не в полной мере и не включены в Государственную фармакопею, но широко применяются в народной медицине и входят в состав лекарственных средств. К числу таких растений относится репешок обыкновенный. Данное растение, обладая рядом фармакологических свойств, в том числе желчегонным и противовоспалительным, находит широкое применение в медицине.

Научная новизна. В качестве лекарственного растительного сырья применяют траву репешка обыкновенного, которая входит в состав мочегонных и желчегонных сборов. На основе травы репешка изготовлен жидкий экстракт, применяемый в качестве биологически активной добавки. Поэтому дальнейшее исследование данного растения и разработка технологии изготовления новых лекарственных средств на основе травы репешка обыкновенного являются очень перспективными. Современная наука позволяет выделять из растений отдельные действующие вещества или их комплекс в виде сухих, густых или жидких экстрактов. Сухие экстракты имеют ряд преимуществ: легко взвешиваются, смешиваются и растворяются в подходящем растворителе. Впервые в Белгородской области нами был получен сухой экстракт травы репешка обыкновенного. На основании свойств сухого экстракта и данных по применению травы репешка обыкновенного предложено использование сухого экстракта травы репешка обыкновенного в технологии лекарственных форм.

Объектом для данной работы явилось сырье: трава репешка обыкновенного.

Целью работы стало изготовление сухого экстракта травы репешка обыкновенного и внесение предложений по его использованию в технологии лекарственных форм.

Для достижения данной цели были поставлены следующие задачи:

1. провести аналитический обзор данных по изученности экологических, фармакологических аспектов и химических исследований репешка обыкновенного;
2. разработать технологию изготовления сухого экстракта травы репешка обыкновенного;
3. на основании данных о фармакологических свойствах травы репешка обыкновенного внести предложения по использованию сухого экстракта травы репешка обыкновенного в технологии лекарственных форм.

Практическая значимость результатов. Изготовление сухого экстракта позволит расширить область применения репешка обыкновенного как источника фенольного комплекса действующих веществ в качестве внутриаптечной заготовки и получить новые и эффективные лекарственные средства заводского изготовления. Результаты данной работы могут быть использованы для дальнейшего изучения растительного сырья (травы репешка обыкновенного) и разработки технологии изготовления лекарственных препаратов.

**1. Современное состояние фитохимических, экологических и фармакологических исследований репешка обыкновенного**

1.1. Ботаническая характеристика



**Рис. 1.**

Репешок обыкновенный (Agrimonia eupatoria), также известный под названием репейничек аптечный – это многолетнее травянистое растение с прямостоячим шершавоволосистым стеб­лем высотой 30—90 см. Относится к семей­ству розоцветных, имеет приятный запах. Растение имеет ко­роткое, довольно толстое корневище. Лис­тья непарнопрерывчатоперистые, сверху темно-зеленые, снизу беловатые от шелко­висто-бархатистого опушения; нижние лис­тья крупные, розеткообразно сближенные, верхние — уменьшающиеся в размерах, сильно расставленные. Соцветие в виде простой, в нижней час­ти прерванной колосовидной кисти, дли­ной 10—30 см. Цветки расположены в пазу­хах прицветничков, на коротких цветонож­ках, при плодах, отогнутых книзу. Цветки оранжево-желтые, состоят из 5 чашелисти­ков, длиной около 2 мм, 5 лепестков, дли­ной около 4—6 мм; тычинок 15—20; пестиков 2. Околоцветник колокольчатый, покры­тый снаружи многочисленными крючковидными щетинками, твердеющими при плодах. Плод – семянка. Цветет с ию­ня по август.

1.2. Распространение

Растет в разреженных лесах и кустарниках, на лугах и пастбищах, иногда в полях и у дорог. Встречается в европейской части (исключая Арктику и край­ний Юго-Восток), на Кавказе, в Азии и Средней Азии, Северной и Южной Аме­рике, Африке.

1.3. Заготовка сырья

Используется надземная часть растения, собираемая в период цветения (и плодоношения); имеет горький вяжущий терпкий вкус и слабый пряный запах. Траву для сушки раскладывают на воздухе либо подвешивают в пучках. Если сушить при искусственном нагреве, то температура должна быть не выше 40°С, чтоб не разрушились действующие вещества.

1.4. Сведения о химическом составе

В листьях, стеблях и цветках репешка аптечного содержатся дубильные вещества (около 5%), эфирное масло (0,2%), горькие и стероидные гликозиды, флавоноиды, кумарины, следы алкалоидов, органические кислоты (лимонная, яблочная), кремниевая кислота, холин, витамины (аскорбиновая кислота, ни­котиновая кислота, витамины К, Е, группы В), минеральные соли, агримонин (обладает противооопухолевой активностью) и другие вещества. Таким образом трава репешка обыкновенного помимо витаминов и минеральных веществ содержит комплекс фенольных соединений, обладающих различными фармакологическими свойствами.

1.5. Применение в научной медицинской практике и использование в народной медицине

В научной медицине России репешок не используется. В народной медици­не применяется широко.

При заболеваниях желудочно-кишечного тракта, желчного пузыря, ночном энурезе, атонии мочевого пузыря, как вяжущее и мочегонное средство реко­мендуются настой и отвар. Для приготовления настоя 20 г сухих листьев зали­вают 200 мл кипятка, настаивают 2 ч и процеживают. Принимают по 1/4 стака­на 3—4 раза в день до еды.

Наружно настой, отвар или сухой порошок применяют при фурункулах, кровотечениях, плохо заживающих ранах, при мигрени, для полоскания горла при катаральной ангине, стоматитах, гингивитах, пародонтозе. 6 столовых ложек сухой измельченной травы репешка кипятят на слабом огне 3—5 мин в 1 л воды в закрытой посуде, настаивают в теплом месте 4 ч, про­цеживают.

Настой репешка на вине применяют при холециститах, как желчегонное, в качестве противоревматического, мочегонного средства, при воспалительных заболеваниях мочевых путей, при простудных заболеваниях, сопровождаю­щихся высокой температурой, при почечно- и желчнокаменной болезнях, отло­жении солей, злокачественных новообразованиях, как стимулирующее работу сердца, при стоматите и молочнице, в качестве тонизирующего, общеукрепля­ющего и кровоостанавливающего средства.

Для приготовления настоя 100 г сухой травы репейничка аптечного залива­ют 1 л сухого виноградного вина, настаивают в темном прохладном месте 3 не­дели, периодически встряхивая содержимое, и процеживают. Хранят в темном прохладном месте. Принимают по столовой ложке 3 раза в день до еды.

Лицам, имеющим большую нагрузку на речевой аппарат (преподаватели, дикторы и др.), полезно полоскать горло настоем листьев репейничка в смеси с медом. Для этого листья заливают горячей водой, упаривают, процеживают и добавляют липовый или розовый мед. Процедуры проводят не менее 5 раз в день.

При кожных заболеваниях, фурункулезе, ушибах, опухолях готовят смесь, состоящую из равных частей сухой травы репешка, уксуса и пшеничных отру­бей, кипятят на огне до получения гомогенной (однородной) густой массы, ко­торую затем в горячем виде накладывают в виде компресса 2 раза в день, утром и на ночь, до выздоровления.

По данным научных исследований, препараты репешка оказывают регулирующее влияние на функцию печени, обладают антимикробным, противоглистным, противовоспалительным, антикоагулянтным и мочегон­ным действиями.

В медицине репешок применяется при заболеваниях селезенки, желудка, кишечника, печени, желчного пу­зыря, камнях в почках и печени, нарушениях обмена ве­ществ, артритах, недержании мочи, маточных кровоте­чениях, геморрое, а наружно – для полосканий при сто­матитах, тонзиллитах, фарингитах, застарелых ранах. Используют репешок обыкновенный и в гомеопа­тии.

В народной медицине стран Европы применяется при злокачественных опухолях внутренних органов, внутренних кровотечениях, геморрое, асците, гельминтозах, в китайской традиционной медицине - при заболеваниях печени, желчного пузыря, стоматите, как тонизирующее, гемостатическое. В медицине Западной Европы употребляется при почечных и желудочных заболеваниях. Применяется в Германии почти исключительно в виде чая при заболеваниях желудочно-кишечного тракта, желчного пузыря, в виде настойки или полоскания — при заболеваниях полости рта. При ранах на коже — в виде компресса из отвара травы.

В Австрии используется все растение в виде отвара или порошка при ангине, при спазмах вен, фурункулах. В народной медицине Австрии применяется при заболеваниях печени, желчного пузыря, при кровотечениях и плохо заживающих ранах.

Настой из листьев также рекомендуется при мигрени, расстройствах желудка. Некоторые авторы рекомендуют растение в качестве местного средства при опухолях, ушибах, вывихах. Для этого готовят смесь, состоящую из измельченных листьев репешка, уксуса и пшеничных отрубей, в равных количествах, кипятят на медленном огне до получения однородной густой массы, которую накладывают в виде компресса в возможно горячем виде утром и вечером до выздоровления.

В болгарской медицине используется надземная часть в виде настоя при заболеваниях печени, желчного пузыря (гепатите, желтухе, камнях желчного пузыря), а также как дополнительная терапия при ревматизме, диарее. Наружно — в виде промываний при воспалительных заболеваниях горла, носа, дерматитах, фурункулезе и др. В болгарской народной медицине используется при заболеваниях кожи, атонии мочевого пузыря и ночном недержании мочи.

В отечественной народной медицине применялось как горечь при заболеваниях желудка и кишечника, особенно при поносе, при заболеваниях печени, желтухе, при ревматизме, заболеваниях легких, при кровотечениях, геморрое, как вяжущее и мочегонное средство.

**2. Фармакологические свойства фенольных соединений**

2.1. Влияние фенолов на функции желудка, кишечника и печени

Поступая в организм человека и животных в составе растительной пищи, а также лечебных препаратов, фенольные соединения, прежде всего, оказывают непосредст­венное влияние на слизистые оболочки пищеварительной трубки, а после поступления в кровь — также на глад­кую мускулатуру, выделение пищеварительных соков, всасывательную функцию.

Прису­щее фенолам противовоспалительное действие также способствует выздоровлению. Некоторое замедление всасывания под влиянием фенольных соединений — это результат общего уплотняю­щего действия па биологические мембраны. Поэтому фенольные соединения в составе растительных препара­тов широко применяются для лечения многих воспалитель­ных заболеваний пищеварительного тракта и интокси­каций.

Действие флавоноидов и других растительных фено­лов на гладкую мускулатуру кишечника можно рассмат­ривать как частный случай их воздействия на гладкие мышцы. Это одно из самых характерных и типич­ных проявлений биологической активности фенолов — расслабляющее, антиспастическое, спазмолитическое дей­ствие.

Фенольные соединения оказывают влияние как на вы­деление печенью желчи, участвующей в пищеварении, так и на обезвреживающую функцию печени. Облегчая отток желчи за счет расслабления мускулатуры желчного пузыря и желчевыводящих путей, флавоноиды усилива­ют также выработку желчи.

* 1. Водно-солевой обмен и фенольные соединения

Значительная группа растительных фенолов ак­тивно стимулирует процесс отделения мочи — обладает диуретическим действием. Это флавоноиды кемпферол кверцетин, рутин, гесперидин, ряд производных бензофурана, соли галловой кислоты. Гликозиды в этом случае несколько активнее агликонов. Расти­тельные фенолы действуют мягко, длитель­но, не создают опасности токсического повреждения почек и других органов, могут применяться практически без ограничений.

Чрезвычайно ценной особенностью некоторых синте­тических производных растительных фенолов является способность усиливать выведение мочевины и других азотистых продуктов обмена веществ, что особенно важ­но в случаях выраженной почечной недостаточности различной этиологии. Азотемия – важнейшая причина самоотрав­ления организма при тяжелых формах почечной недоста­точности.

2.3. Противовоспалительное, антисклеротическое и антиаллергическое действие фенолов

Противовоспалительное действие фенолов проявляется главным образом во время экссудативной фазы этой реак­ции; па пролиферативную фазу воспаления влияние зна­чительно слабее. Капилляроукрепляющее и противовоспалительное дей­ствие фенольных препаратов нашло широкое применение при лечении ревматизма, диабета, гипертонической болез­ни, токсикозов беременности, нефритов, бактериальных и вирусных инфекционных заболеваний (в том числе скар­латины, полиомиелита, вирусного гепатита), некоторых кожных заболеваний, отморожений и ожогов. Сочетание местного противовоспалительного (вяжуще­го, дезинфицирующего, успокаивающего) действия па сли­зистую оболочку и спазмолитического эффекта обусловли­вает противоязвенное действие флавоноидов и кумаринов.

Антисклеротическое действие растительных фенольных соединений следует рассматривать как результат восполнения потребности организма в биоантиоксидантах, как итог компенсации в первую очередь недостаточности токоферола. Определенное значение имеет умеренное ингибиторное действие фенолов на ферменты, окисляющие липиды.

При разнообразных аллергических состояниях и анафи­лактическом шоке также наблюдается повышенная прони­цаемость и хрупкость капилляров, явления экссудации, свя­занные с освобождением гистамина и гистаминоподобных веществ.

2.4. Фотосенсибилизирующее действие фенольных соединений

Особенность всех ароматических соединении с системой сопряженных связей — это интенсивное поглощение света в ультрафиолетовой области. Мази, содержащие то или иное фенольное соединение в определенной концентрации, с успехом могут применяться в качество средств от загара. В естест­венных условиях пребывания под прямыми солнечными лучами в жаркое время года потовые железы человека вы­деляют в составе пота на поверхность кожи урокановую кислоту, содержащую имидазольное ядро и дающую анало­гичный экранирующий эффект.

Есть вещества растительного происхождения, обладающие собственным и достаточно мощным фотосенсибилизирующим действием. Это фурокумарины. Поглощенную энергию УФ-излучения они способ­ны затем передавать другим веществам, непосредственно ультрафиолет не поглощающим. Фурокумарины резко увеличивают чувствительность микроорганиз­мов, простейших, клеток млекопитающих в культуре к УФ-свету и способствуют гибели их даже при относи­тельно слабом освещении (фотодинамический эффект).

Поглощенная энергия УФ-излучения солнца способст­вует окислению диоксифенилаланина и других предшест­венников в меланин — пигмент кожи, волос, радужной обо­лочки глаза. В присутствии фурокумаринов этот процесс пигментации ускоряется. Тиоловые соединения и аскорби­новая кислота, ингибирующие процессы окисления, высту­пают как антагонисты фурокумаринов.

Реакция фотоалкилирования ДНК и РНК фурокумаринами лежит в основе применения этих соединений в меди­цине для лечения различных заболеваний. К их числу от­носится псориаз — весьма распространенное кожное забо­левание (им страдают до 2,5% населения Земли), причи­ны которого не вполне изучены, а среди многочисленных методов лечения не было до последнего времени ни одного по-настоящему эффективного. Было известно лишь, что у большинства больных обострения наступали в холодное время года, а летом состояние больных улучшалось. При­менение только УФ-облучения не давало радикального из­лечения.

Фенольные соединения также обладают антигеморрагическим (гесперидин, рутин, эллаговая кислота уменьшают продолжительность кровотечения) и противоопухолевым (пирокатехины, хиноны, кумарины, фуранокумарины, а ткже кверцетин, рутин) действием.

2.5. Биологическая активность и токсичность растительных фенолов

Фенольные соединения – большой класс природных веществ, обла­дающих целительными свойствами при лечении болезней сердца, желудка, кишечника и других органов.

Имеют место разнообразие, разносторон­ность проявлений этой активности у одних и тех же фенольных препаратов. Несмотря на ши­роту фармакологического действия, прослеживается умеренная активность фенолов в каждом конкретном слу­чае. Любой из эффектов фенольных соединений реализуется в рамках физиологических возможностей организма и даже при повышении дозы препарата не при­обретает чрезмерного и тем более вредного действия.

Широта распространения в растительном мире и высо­кое содержание в съедобных растительных продуктах так­же свидетельствуют о низкой токсичности, даже безвред­ности большинства природных фенольных соединений. По­ступая в организм травоядных животных и человека с рас­тительной пищей, длительно и нередко в значительных количествах, они, как правило, не вызывают никаких види­мых нарушений и вредных последствий.

Растительные фенольные вещества, токсичные для мле­копитающих и человека, встречаются довольно редко и со­держатся либо в немногих видах растений, не употребляе­мых животными в пищу, либо в несъедобных частях рас­тений.

1. **Сухие экстракты в технологии лекарственных форм**

3.1. Понятие и виды сухих экстрактов

Сухие экстракты (Extracta sicca) – сыпучие массы с содержанием влаги не более 5%. Для экстрагирования растительного сырья применяют воду, спирт различной концентрации, реже эфир и другие экстрагенты с добавлением кислот, щелочей, глицерина, хлороформа и др.

Сухие экстракты подразделяются на экстракты с лимитированным верхним пределом действующих веществ и на экстракты с не лимитированным верхним пределом действующих веществ.

Экстракты с лимитированным верхним пределом действующих веществ получают из сырья, содержащие высокоактивные в биологическом отношении соединения. Такие экстракты должны содержать действующие вещества в строго определенном количестве. Этого добиваются добавлением наполнителей или смешиванием в определенных соотношениях экстрактов, содержащих действующие вещества больше и меньше нормы. В качестве наполнителей используют молочный сахар, глюкозу, декстрин и др.

Экстракты с не лимитированным верхним пределом действующих веществ получают без добавления к ним наполнителей. Такие экстракты получают из лекарственного сырья, содержащего не сильнодействующие вещества.

Выделяют сухие экстракты-концентраты, которые используются для приготовления настоев и отваров, представляют собой стандартизованные сухие извлечения из лекарственного растительного сырья, используемые для быстрого приготовления водных извлечений в аптечной практике. Сухие экстракты концентраты готовят в соотношении 1:1. Это означает, что из 1 части по массе растительного материала получают 1 часть по массе сухого концентрата.

Сухие концентраты, или “концентрированные сухие настои и отвары”, в зарубежной фармацевтической литературе известны под названием “абстракты”. Одна часть абстракта может отвечать одной (1:1) или 0,5 (1:2) части исходного лекарственного растительного сырья.

3.2. Преимущества сухих экстрактов

Положительными качествами сухих экстрактов является то, что они содержат балластных веществ меньше, чем жидкие, они более стабильны, транспортабельны, имеют высокую концентрацию биологически активных веществ, не содержат спирта, сухие экстракты к тому же очень технологичны (легко отвешиваются, смешиваются, растворяются), чего нельзя сказать о густых. Сухие экстракты можно использовать для приготовления жидких, твердых и мягких лекарственных форм.

Сухие экстракты являются наиболее рациональным типом экстрактов. Количество их непрерывно растет, несмотря на относительную сложность производства.

3.3. Общие принципы технологии сухих экстрактов

Исходное сырье должно соответствовать Государственной фармакопее, Государственным стандартам или техническим условиям.

Для изготовления экстрактов могут быть использованы различные способы: мацерация (настаивание), перколяция (вытеснение), реперколяция, противоточная и циркуляционная экстракция и др.

При изготовлении сухих экстрактов вытяжки освобождают от балластных веществ осаждением спиртом, применением адсорбентов, кипячением и другими способами.

Экстракты должны быть доведены до соответствующих норм путем смешения с каким-либо индифферентным веществом или с одноименным экстрактом иной концентрации. Сухие экстракты разбавляют молочным сахаром, декстрином и другими индифферентными веществами.

Производство сухих экстрактов состоит из четырех основных стадий:

1. Получение жидкого экстракта;
2. Очистка жидкого экстракта от балластных веществ;
3. Выпаривание (сгущение) вытяжки;
4. Высушивание сгущенной вытяжки.

В фармацевтической промышленности используются следующие методы: мацерация, ремацерация, перколяция, реперколяция, противоточное и циркуля­ционное экстрагирование. Многие из этих методов применяются в различных модификациях, отличаю­щихся временем экстрагирования, способом распреде­ления сырья в экстракторах, аппаратурой.

*3.3.1. Методы экстракции*

Выбор метода определяется эффективностью про­изводства готового продукта и зависит от свойств экстрагента и растительного материала, а также от структуры последнего.

3.3.1.1. Мацерация

Метод (от лат. maceratio — вымачивание) относится к статическим. Ранее он широко применялся для получения настоек и был официнальным по ГФ VIII. Метод заключается в настаивании в мацерационном баке необходимого для получения настойки количества материала с про­писанным объемом экстрагента при комнатной темпе­ратуре в течение 7 сут (если в НТД нет других указаний) с периодическим перемешиванием мешалкой. После этого сырье отжимают и замеряют объем полученной вытяжки. Поскольку часть экстрагента удерживается в шроте, его промывают чистым экстрагентом в количестве, равном оставшемуся в сырье, повторно отжимают и обе порции извлечения объеди­няют. Если полученная вытяжка не соответствует за­данному объему готового продукта, то добавляют чистый экстрагент.

Метод малоэффективен. Растительный материал большую часть времени находится в неподвижном состоянии, коэффициент конвективной диффузии не­велик. Процесс протекает медленно, так как вырав­нивание концентрацией веществ внутри растительной клетки и во внешнем слое эстрагента идет в основном за счет молекулярной диффузии. Велики потери на диффузии. Поэтому в данном варианте метод приме­няется крайне редко: при экстрагировании свежего растительного сырья и для получения настоек из «неорганизованного» материала (не имеющего кле­точной структуры).

3.3.1.2. Ремацерация

Дробная мацерация с делением на части экстрагента или сырья и экстрагента явля­ется разновидностью метода мацерации. В первом случае общее количество экстрагента делят на 3— 4 части и последовательно настаивают сырье в первой части экстрагента, затем во второй, третьей и четвер­той, каждый раз сливая вытяжки. Время настаивания подбирается индивидуально в зависимости от свойств растительного материала. Периодическая смена экст­рагента позволяет, при меньшей затрате времени на извлечение, полнее истощить сырье, уменьшить потери на диффузии, так как постоянно поддержи­вается высокая разность концентраций и как след­ствие этого — скорость диффузии.

Модификацией метода дробной мацерации явля­ется его сочетание с циркуляцией экстрагента через слой сырья. Экстрагент делят на неравные части и после настаивания сырья сначала в первой, а затем во второй его порции, каждый раз вытяжки возвращают на экстрагируемый материал. С третьей порцией экстрагента сырье только настаивают, без циркуляции.

Перспективным является метод дробной мацера­ции, сопровождающийся прессованием. Сырье зама­чивают и после набухания отжимают на гидравли­ческих прессах или вальцовых мельницах. Процесс повторяется несколько раз до достижения равновес­ной концентрации. Метод позволяет сократить потери действующих веществ, так как в шроте остается небольшой объем вытяжки. Готовый продукт содер­жит высокое количество экстрагируемых веществ.

3.3.1.3. Перколяция

Метод (от лат.percolatio — процеживание) относится к динамическим, заключается в пропускании через сырье непрерывного потока экстра­гента, т. е. представляет собой процесс его фильтро­вания через слой растительного материала. Экстра­гирование осуществляется в емкостях различной кон­струкции, называемых перколяторами. Они могут быть цилиндрической и конической формы, с паровой ру­башкой или без нее, опрокидывающиеся и самораз­гружающиеся, сделанные из нержавеющей стали, алюминия, луженой меди и других материалов. Сверху перколяторы закрывают крышкой, имеющей один или несколько патрубков для ввода экстрагента, вывода отработанного пара из паровой рубашки и т. д. Внизу — со спускным краном. Перколяторы имеют ложное дно, на которое помещается фильт­рующий материал (мешковина, полотно, древесная стружка) и загружается сырье. Цилиндрические перколяторы удобны в работе при загрузке и выгрузке сырья, конические — обеспечивают более равномерное экстрагирование и получение, за тот же период, вытяжки, более обогащенной действующими веществами. Метод перколяции включает три последовательно протекающие стадии: намачивание сырья, на­стаивание, собственно перколяция.

*Намачивание* рекомендуется проводить вне перко­лятора (в мацерационном баке или любой другой емкости) половинным или равным количеством экстра­гента по отношению к массе сырья, в течение 4—5 ч без перемешивания. За счет капиллярных сил экстрагент проникает между кусками растительного матери­ала и внутрь клетки, происходит так называемая капиллярная пропитка. Сырье набухает со скоростью, зависящей от свойств материала и природы экстра­гента. Многие виды лекарственного растительного сырья обладают дифильными свойствами, но имеют большее сродство к гидрофильным экстрагентам. Такое сырье лучше набухает при использовании воды или слабого этанола (20—30 %), особенно если в нем содержится много пектиновых веществ или низко­молекулярных белков. Наименьшее набухание этих видов сырья вызывает крепкий этанол и различные органические растворители. При намачивании проис­ходит растворение действующих веществ внутри клет­ки и образование концентрированного первичного сока.

В производственных условиях намачивание прово­дится не всегда и может быть объединено с настаива­нием.

*Настаивание* — следующая стадия процесса перко­ляции. Набухший или сухой материал загружают в перколятор на ситчатое (ложное) дно достаточно плотно, чтобы в сырье оставалось как можно меньше воздуха. Материал, способный слеживаться, уклады­вают в перколятор слоями. Для такого сырья перко­ляторы снабжают специальными ситовидными про­кладками. Сверху растительный материал покрывают куском полотна и прижимают перфорированным ди­ском. Экстрагентом заливают сырье. Его подают в перколятор сверху или снизу (при открытом кране для вытеснения воздуха) непрерывным потоком. Как только акстрагент начинает вытекать в приемник, кран перколятора закрывают, а экстрагент возвра­щают на сырье в экстрактор. После этого в перколятор добавляют чистый экстрагент до «зеркала», тол­щина которого должна составлять 30—40 мм (тем самым предотвращают попадание воздуха в сырье) и выдерживают 24—48 ч — мацерационная пауза. В ре­зультате молекулярной диффузии экстрагируемые вещества переходят в экстрагент. Для некоторых видов сырья стадия настаивания не является обяза­тельной, ею можно пренебречь, если растительный материал прошел стадию намачивания. Для многих видов сырья мацерационная пауза может быть со­кращена.

*Собственно перколяция* — непрерывное прохожде­ние экстрагента через слой сырья и сбор перколята. У перколятора открывают кран, а на сырье непре­рывно, с постоянной скоростью подают экстрагент. Концентрированный сок вытесняется из растительного материала током свежего экстрагента. Скорость по­ступления экстрагента на сырье должна быть равна скорости перколирования (1/24 - 1/48 рабочего объема перколятора). Отмечаются два периода экстрагиро­вания. Сначала вытекает более концентрированный сок, содержащий экстрактивные вещества, вымывае­мые из разрушенных клеток, так называемая быстро­текущая перколяция, затем процесс продолжается за счет внутренней диффузии.

Перколирование заканчивается получением вы­тяжки за один прием — при приготовлении настоек, густых и сухих экстрактов или в два приема — при производстве жидких экстрактов. В последнем случае сначала собирают 85 объемных частей готового про­дукта, затем продолжают экстрагирование до полного истощения материала. Вытяжку низкой концентра­ции упаривают под вакуумом до 15 объемных частей и присоединяют к готовому продукту, получая в сумме 100 объемных частей жидкого экстракта в соотно­шении 1:1, т. е. из одной части сырья получают одну объемную часть экстракта.

3.3.1.4. Реперколяция

Повторная (многократная) перколяция впервые предложена в 1966 г. в США. Сущность метода заключается в том, что сырье делят на части и каждую последующую его порцию экстра­гируют (перколируют) вытяжкой, полученной из пре­дыдущей. При этом методе применяется батарея из 3—5 и более перколяторов. Извлечение из одного пер­колятора передается для экстрагирования сырья в следующий. При этом максимально используется раст­воряющая способность экстрагента, так как слабые вытяжки имеют ее запас и могут извлекать дейст­вующие вещества из необработанного материала. Метод позволяет получить концентрированные вытяж­ки без последующего упаривания.

*Реперколяция с делением сырья на равные части с незаконченным циклом.* Сырье, разделенное на рав­ные части, загружают в перколяторы, число которых подбирается таким образом, чтобы при получении вы­тяжки из последнего перколятора, сырье в первом было полностью истощено. Первую порцию сырья, предназначенную для загрузки в перколятор, замачи­вают определенным объемом экстрагента, равным его массе или половине массы. После набухания в тече­ний 4 - 6 ч материал укладывают в перкорлятор и на­стаивают в течение 24 ч с двойным по отношению к массе сырья объемом экстрагента и перколируют до истощения материала. Общее количество экстрагента, необходимое для обработки сырья, равно. 7 – 9-крат­ным объемам по отношению к общей массе обрабаты­ваемого материала.

*Реперколяция с делением сырья на равные части с законченным циклом.* Этот вариант предусматривает упаривание отпуска из последнего перколятора до 20 % объема по отношению к массе загруженного в перколятор сырья. Упаривание проводят под вакуу­мом и полученный остаток присоединяют к общему объему готового продукта.

*Реперколяция по Босину.* По методу, предложен­ному инженером Ленинградского химико-фармацевти­ческого завода А. И. Военным, сырье делят на равные части и загружают в 3 или 5 перколяторов. Сырье в первом перколяторе экстрагируют чистым экстра-гентом, в последующих — отпусками, полученными после извлечения сырья из предыдущих перколяторов. Готовый продукт получают только из последнего перколятора в объеме, равном всей массе экстраги­руемого материала.

*Реперколяция с делением сырья на неравные части.* Эти варианты официнальны по фармакопеям США и Германии. Американская фармакопея предлагает деление сырья на 3 части в соотношении 5:3.2, Германская — на 3 части в соотношении 5:3,25:1,75. Исходное сырье принимают за 100 %. Работу начинают с наи­большей порцией сырья и обрабатывают ее чистым экстрагентом. Перколят собирают в два приема: гото­вый продукт и отпуск, который иногда делят на фрак­ции.

*Метод реперколяции по Чулкову.* Метод предложен Н. А. Чулковым в 1943 г и нашел применение на крупных промышленных предприятиях. Экстрагиро­вание проводится в батарее из 4—5 и более перколя­торов. Различают два периода: пусковой и рабочий. В пусковой период ежедневно загружают по одному перколятору (первый называют головным, послед­ний — хвостовым) Сырье делят на равные части. Первую порцию намачивают равным объемом экстра­гента, набухшее сырье загружают в головной перко­лятор, заливают двойным объемом экстрагента и ос­тавляют на сутки На следующий день собирают два отпуска: один для намачивания второй порции сырья в объеме, равном его массе, другой — в двойном коли­честве (для настаивания сырья во втором перколя­торе) В это время в первый перколятор подают чистый экстрагент в количестве, равном объемам взятых отпусков. На 3-й день из второго перколятора собирают два отпуска для работы с третьей порцией сырья, предназначенной для загрузки в третий перко­лятор.

Во второй перколятор подают отпуски из пер­вого перколятора, а в него снова подают чистый экстрагент и т д. Через сутки после загрузки послед­него перколятора начинается рабочий период с полу чением первой порции готового продукта в объеме, равном массе загруженного сырья Одновременно из первого перколятора собирают весь отпуск и подают его во второй перколятор, в который затем начинает поступать чистый экстрагент. Первый перколятор загружают новой порцией сырья, которую обрабаты­вают отпусками из последнего перколятора Сбор го­тового продукта идет месяцами, пока не используется все сырье.

Потерь на диффузии практически нет, так как в каждом перколяторе сырье неоднократно обраба­тывается чистым экстрагентом и истощается макси­мально.

3.3.1.5. Противоточное экстрагирование

Метод заключается в многоступенчатом, продвиже­нии экстрагента с более истощенного на менее исто­щенное сырье до насыщения экстрактивными вещест­вами. В промышленности противоточное экстрагиро­вание проводится различными способами: в батарее экстракторов, когда сырье находится в неподвижном состоянии, а движется только экстрагент; вэкстрак­торах непрерывного действия, диффузорах, где сырье и экстрагент движутся навстречу друг другу.

*Экстрагирование в батарее экстракторов.* Процесс происходит таким образом, что в каждом экстракторе сырье настаивается определенное время, в первом — с чистым экстрагентом, в последующих — с вытяж­ками, полученными из предыдущих экстракторов. Батарея экстракторов связана между собой с по­мощью штуцеров и трубопроводов, является коммуни-цированной. Получается замкнутая система, позво­ляющая подавать экстрагент и получать вытяжку из любого экстрактора. Этот метод используется на круп­ных заводах, которые выпускают продукцию одного наименования в больших количествах.

*Экстрагирование в экстракторах непрерывного действия (активный противоток).* Растительный ма­териал при помощи транспортных устройств: шнеков, ковшей, дисков, скребков или пружинно-лопастных механизмов перемещается навстречу движущемуся экстрагенту. Сырье, непрерывно поступающее в экстракционный аппарат, встречает на своем пути экстрагент, насыщенный экстрактивными веществами, и по мере продвижения внутри аппарата истощается. На получение концентрированной вытяжки затрачи­вается от 20 мин до 2 ч.

*Ускоренная дробная мацерация по принципу противотока.* Противоточное экстрагиро­вание в модификации дает возможность значительно сократить время на выпуск готовой про­дукции.

Растительный материал в сухом виде загружают поровну в три экстрактора. Экстрагент подают в пер­вый экстрактор «до зеркала» и настаивают в течение 2 ч. Полученную вытяжку переносят на сырье во второй экстрактор, одновременно в первый снова заливают чистый экстрагент «до зеркала». Сырье в обоих экстракторах настаивают 2 ч, после этого вы­тяжку из второго экстрактора переносят на сырье втретий, а из первого — на сырье во второй экстрактор. В первый экстрактор заливают весь оставшийся экстрагент. Загруженные экстракторы оставляют для настаивания сырья на 24 ч. Затем из третьего экстрак­тора получают первый слив готового продукта. Вы­тяжку из второго экстрактора переносят на сырье втретий, сливом из первого — заливают сырье во вто­ром экстракторе. Оба экстрактора оставляют на 2 ч для настаивания сырья. В это время первый экстрак­тор отключают, сырье выгружают и отжимают. Через 2 ч из третьего экстрактора получают второй слив готового продукта. Вытяжкой из второго экстрактора заливают сырье в третьем, второй экстрактор разгру­жают, сырье отжимают. После двухчасового настаи­вания из третьего экстрактора получают третью порцию готового продукта, сырье выгружают и отжи­мают. Все сливы и отжимы объединяют.

3.3.1.6. Циркуляционное экстрагирование

Заключается в многократном экстрагировании растительного сырья одной и той же порцией летучего экстрагента (эфир, хлороформ, метилен хлористый и т. д.). Экстрагирование осущест­вляется в замкнутом цикле в аппарате типа «Сокслет». Лучшие условия экстрагирования сырья создаются в нижней части экстрактора, так как оно находится там в контакте с экстрагентом более длительное время, чем в верхней. В связи с этим конструируются экстракторы, снабженные специальными приспособлениями для перемещения сырья вну­три аппарата. Основными узлами установки для проведения циркуляционного экстрагирования являются: испари­тель, снабженный паровой рубашкой, экстрактор, конденсатор и сборник. Все узлы коммунифицированы между собой.

3.3.1.7. Интенсивные методы экстракции

*Турбоэкстракция (вихревая).* Метод вихревой, экстракции, предложенный чешскими учеными в 1953 г., получил дальнейшую разработку в нашей стране. Он основан на интенсивном перемешивании и одновременном измельчении сырья в среде экстра­гента с помощью быстроходных мешалок, снабженных острыми лопастями.

*Экстрагирование сырья на роторно-пульсационном аппарате.* Экстрагирование с помощью РПА основано на циркуляции обрабатываемой среды при различной кратности твердой и жидкой фаз.

*Экстрагирование с применением ультразвука.* В производстве экстракционных препаратов ультра­звук (УЗ) находит применение как средство, ускоряю­щее процесс экстрагирования лекарственного сырья и обеспечивающее полноту извлечения действующих веществ. Происходит ускорение пропитки материала и раство­рение содержимого клетки, увеличение скорости обтекания частиц сырья, в пограничном диффузионном слое экстрагента образуются турбулентные и вихревые потоки.

*Экстрагирование с помощью электрических разря­дов.* Ускорение процесса экстрагирования лекарствен­ного сырья может быть достигнуто применением электроимпульсивных разрядов в специальной уста­новке.

Внутри экстрактора с обрабатываемым материалом помещают электроды, к которым поступает импуль­сивный ток высокой или ультравысокой частоты. Под воздействием электрического разряда в экстрагируе­мой смеси возникают ударные волны, создающие высокое импульсивное давление. Происходит интен­сивное перемешивание обрабатываемой смеси, истон­чается или полностью исчезает диффузионный при­стенный слой.

*3.3.2. Очистка вытяжки*

Водные и водно-спиртовые вытяжки с малым количеством этанола (20–40%) содержат много высокомолекулярных соединений (водорастворимые белки, сахара, ферменты, пектины, слизи, крахмал), которые до выпаривания должны быть обязательно удалены. В зависимости от количества и свойств балластных веществ используют различные методы очистки. В ряде случаев очистку проводят кипячением если нет инактивации БАВ. Свернувшиеся при этом белки быстро отслаиваются. Иногда применяют адсорбенты (каолин, бентониты, тальк и т. п.) или сочетание адсорбентов с кипячением. Часто применяют способ удаления балластных веществ путем осаждения их спиртом. Спиртоочистка проводится с предварительным упариванием вытяжек до половинного объема по отношению к массе исходного сырья. После охлаждения к ней добавляют двойной объем крепкого (95 – 96%) этанола. Все тщательно перемешивают и оставляют на 5-6 дней при температуре не выше 10°С. Отстоявшийся слой сливают с осадка и фильтруют. Очищенную вытяжку, при необходимости, подвергают дальнейшему сгущению. Также с целью освобождения вытяжки от балластных веществ проводят отстаивание в течение нескольких дней при температуре не выше 8°С, после чего жидкий экстракт подвергают фильтрованию или центрифугированию.

Для вытяжек хлороформных (четыреххлористого углерода) применяют метод замены экстрагента. При этом к упаренной до половинного объема по отношению к массе исходного сырья вытяжке добавляют воду в количестве, равном массе сырья. Растворимые в хлороформе (четыреххлористом углероде) хлорофилл, смолистые вещества выпадают в осадок, так как они не растворяются в воде. Вытяжку отстаивают, фильтруют и подвергают дальнейшей обработке.

В сухих экстрактах определяют влагу и тяжелые металлы согласно Государственной фармакопеи Х издания (ГФ Х).

*Сухие концентраты* отличаются от обычных сухих экстрактов тем, что содержание действующих веществ в них равно содержанию в исходном сырье, т. е. (1:1) (только для сухого концентрата ландыша оно равно половинному количеству (1:2). Следовательно, для приготовления настоев и отваров из сухих концентратов вместо прописанного по рецепту количества лекарственного сырья берут одинаковое по массе количество сухого концентрата и растворяют в рассчитанном объеме воды.

При получении экстрактов в качестве экстрагента используют этанол низких концентраций (от 20 до 40%). Это объясняется стремлением приблизить концентраты по составу экстрагируемых веществ к аптечным водным извлечениям.

Сухие концентраты получают аналогично жидким экстрактам. Получение вытяжки проводят до полного истощения сырья, используя чаще высокоэффективные методы (для алтейного корня применяют мацерацию). Для очистки вытяжек применяют отстаивание и последующее фильтрование.

*3.3.3. Сгущение экстракта и высушивание*

Высушивание может проводиться через стадию сгущения. В этом случае применяют все типы аппаратов, используемых для упаривания вытяжек. Последующее высушивание проводится в вакуум-вальцовых сушилках или вакуум-сушильных шкафах при 50-60°С. Если высушивание проводят без стадии сгущения, то применяют распылительные, сублимационные (лиофильные, молекулярные) сушилки.

Наполнители, в качестве которых используют декстрин, молочный сахар или смеси, вводят во время размола высушенного экстракта. Стандартизацию сухих концентратов проводят по содержанию влаги и тяжелых металлов.

**4. Технология изготовления сухого экстракта травы репешка обыкновенного**

4.1. Материалы и методы исследования

*Посуда и оборудование:*

водяная баня

обратный холодильник

спектрофотометр СФ-56

весы лабораторные

хроматографическая камера

УФ-облучатель

сушильный шкаф

испаритель ротационный ИР-1

*Посуда и реактивы:*

колба мерная 100 мл

колба коническая

колба круглодонная

воронка

пипетка 1 мл, 5 мл

мерный цилиндр 25 мл, 100 мл

спирт этиловый (96%, 70%, 40%)

вода очищенная

кислота уксусная ледяная

этилацетат

муравьиная кислота

раствор алюминия хлорида 5%

раствор аммиака 10%

Для проведения качественных и количественных исследований сырья и экстракта травы репешка обыкновенного были использованы следующие методы:

1. спектрофотометрия
2. тонкослойная хроматография

Для получения сухого экстракта травы репешка обыкновенного был использован метод перколяции в системе из трех перколяторов.

Технология изготовления сухого экстракта травы репешка обыкновенного включала несколько последовательных операций:

4.2. Подготовка лекарственного растительного сырья (травы репешка обыкновенного)

1. измельчение в шаровой мельнице в течение 5 минут;
2. просеивание измельченного сырья через сито с диаметром отверстий равным 3 мм. Рекомендуемая степень измельчение трав составляет 3-5 мм;
3. определение влажности сырья. Проводилось по стандартной методике ГФ (XI издание) «Определение влажности лекарственного растительного сырья». Влажность составила 8,04%.

4.3. Выбор оптимального экстрагента

Для определения подходящего экстрагента проводили экстракцию измельченной травы репешка обыкновенного спиртом разной концентрации 40%, 70%, 96% и водой. Выбор экстрагента производили на основании содержания в экстракте флавоноидов. Количественное определения содержания флавоноидов проводили по стандартной методике ГФ (XI издание). Химизм данной методики сводится к взаимодействию флавоноидов с алюминия хлоридом с образованием окрашенного комплекса и последующей спектрофотометрией. Максимум спектра поглощения во всех случаях наблюдался при длине волны 401 нм, что соответствует кемпферолу.

Содержание флавоноидов в экстрактах в пересчете на кемпферол и абсолютно сухое сырье в процентах (Х1, Х2, Х3, Х4) вычисляли по формуле:

; где

А – оптическая плотность исследуемого раствора;

ω1, ω2 – разведение, мл;

Е – удельный коэффициент поглощения кемпферола;

*l –* толщина слоя кюветы;

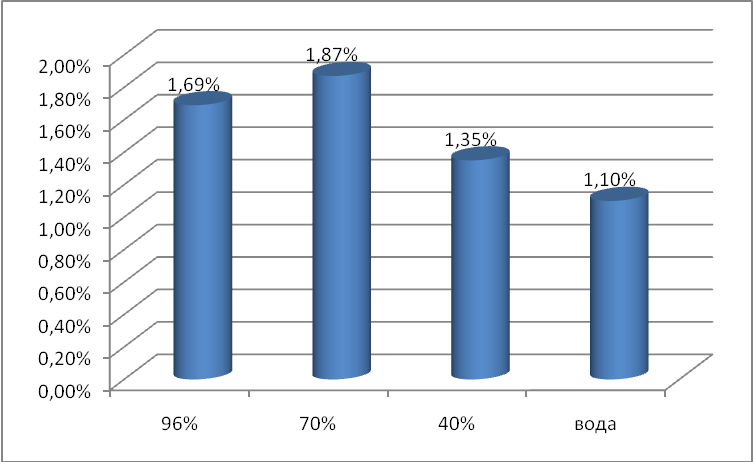
а – навеска измельченной травы репешка обыкновенного, г;

Va - объем экстракта, взятый на анализ, мл;

В – влажность измельченной травы репешка обыкновенного, %.

Зависимость выхода биологически активных веществ от используемого экстрагента представлена в виде диаграммы:

Зависимость выхода флавоноидов от экстрагента



**Рис. 2.**

Таким образом, наибольшее количество флавоноидов позволяет получить использование в качестве экстрагента 70% этанола.

4.4. Определение коэффициента поглощения спирта этилового 70% для травы репешка обыкновенного

Для определения коэффициента поглощения брали 5 г сырья, помещали в стеклянный цилиндр, заливали 20 мл этанола 70% и проводили настаивание в течение 72 часов. Объём спирта, слитого после настаивания составил 12,5 мл.

Коэффициент поглощения (КП) рассчитывали по формуле:

**** где

V – начальный объём экстрагента, мл;

а – объем экстрагента, слитого после настаивания, мл;

Р – масса сырья, г.

Коэффициент поглощения экстрагента для травы репешка обыкновенного составил – 1,5.

4.5. Определение массы травы репешка обыкновенного для получения сухого экстракта

Общая масса сырья составила 50 г.

Массу сырья на одну (mC) ступень рассчитывали по формуле:

****.

mC.общ – общая масса травы репешка обыкновенного, г (50 г);

n – количество перколяторов (3).

Масса сырья на одну ступень составила 16,6 г.

4.6. Определение объема спирта этилового 70% для получения сухого экстракта

А. Общий объем экстрагента (VЭ.общ) рассчитывали по формуле:

****где

КП – коэффициент поглощения травы репешка обыкновенного;

**** - соотношения фаз (2).

Общий объем экстрагента составил – 175 мл.

Б. Объем экстрагента на одну ступень (VЭ) для перколяции рассчитывали по формуле:

****где

VЭ.общ – общий объем экстрагента для получения первичной вытяжки, мл;

Объем экстрагента на одну ступень для перколяции составил 58,3 мл.

4.7. Получение жидкого экстракта

Жидкий экстракт травы репешка обыкновенного получали методом реперколяции в системе из трех перколяторов.

Измельченное сырье в количестве 16,6 г укладывали в перколятор и смачивали, заливали экстрагентом в количестве 58,3 мл до «зеркала» и оставляли на сутки, затем полученную вытяжку сливали. Процесс проводили до получения вытяжки необходимого объема. Полученную вытяжку использовали для получения новой партии препарата.

4.8. Очистка жидкого экстракта

Очистку проводили отстаиванием в течение пяти дней при температуре не выше 8°С, после чего жидкий экстракт подвергали фильтрованию.

4.9. Получение сухого экстракта

Полученный жидкий экстракт упаривали под вакуумом и на водяной бане, после чего высушивали в сушильном шкафу.

4.10. Оценка внешнего вида

По внешнему виду сухой экстракт представлял собой темно-бурую массу горького вкуса, со специфическим запахом.

4.11. Содержание действующих веществ

Установление подлинности сухого экстракта проводили на основании содержания флавоноидов методом тонкослойной хроматографии в системе растворителей этилацетат – муравьиная кислота – уксусная кислота – вода (100:11:11:26). Хроматографическую пластинку высушивали, проявляли раствором аммиака и просматривали в ультрафиолетовом свете.

**Заключение**

В процессе разработки технологии изготовления сухого экстракта травы репешка обыкновенного:

* был подобран экстрагент для получения вытяжки из травы репешка обыкновенного с максимальным содержанием действующих веществ;
* рассчитан коэффициент поглощения экстрагента (спирта этилового 70%) для травы репешка обыкновенного.

В результате проделанной работы нами была разработана технология изготовления сухого экстракта травы репешка обыкновенного, подтверждена подлинность полученного продукта.

Сухой экстракт травы репешка обыкновенного может быть применен в аптечном изготовлении экстемпоральных лекарственных форм и заводском производстве лекарств. Сухие экстракты широко применяются при изготовлении твердых, мягких и жидких лекарственных форм для внутреннего и наружного применения, таких как микстуры, пилюли, порошки, таблетки, капсулы, присыпки, растворы.

Учитывая широкий спектр действия травы репешка обыкновенного и обширную область применения сухих экстрактов, сухой экстракт травы репешка обыкновенного можно использовать при изготовлении различных лекарственных форм для профилактики и лечения многих заболеваний.

**Список используемой литературы**

1. Барабой В. А. Растительные фенолы и здоровье человека. – М.: Наука, 1984. – 160 с.
2. Государственная фармакопея СССР, XI издание, вып. 1,2. – М.: Медицина, 1987,1990.
3. Голышенков П. П. Лекарственные растения и их использование/ Под общ. ред. проф. Г. С. Назарова. – 4-е изд. – Саранск: Мордов. кн. изд-во, 1982. – 312 с.
4. Гринкевич Н. И., Баландина И. А., Ермакова В. Л. И др., Лекарственные растения: Справ. пособие/ - М.: «Высшая школа», 1991. – 398 с.: ил.
5. Кортиков В. Н., Кортиков А. В. Справочник лекарственных растений. – Ростов н/Д: Издат. Дом. «Проф.-пресс», 2002. – 800 с., илл.
6. Настойки, экстракты, эликсиры и их стандартизация/ Под ред. проф. В. Л. Багировой, проф. В. А. Северцева. – СПб.: СпецЛит, 2001. – 223 с.
7. Носов А. М. Лекарственные растения. – М.: Эксмо, 2007. – 352 с.: ил.
8. Синяков А. Ф. Зеленая аптека. Лечение травами. – М.: «КСП», 1995. – 346 с.
9. Синяков А. Ф. Фитотерапия против рака. Изд. 4-е – М.: Советский спорт, 2001. – 448 с.: ил.
10. Технология лекарственных форм: Учебник в 2-х томах. Том 2/ Р. В. Бобылев, Г. П. Грядунова, Л. А. Иванова и др., Под ред. Л. А. Ивановой. – М.: Медицина, 1991. – 544 с.