Экстракционные лекарственные формы из ЛРС.

1. Настои и отвары.
2. Технологические аспекты изготовления настоев и отваров из ЛРС.
3. Галеновые препараты (настойки, экстракты, эликсиры).
4. ЛРС-источники получения настоек, экстрактов.
5. Номенклатура настоек, экстрактов (жидких, густых, сухих, масляных), эликсиров.

Теоретические основы экстракции

В основе производства экстракционных препаратов лежат процессы экстракций. Химико-фармацевтической промышленностью налажено производство таких лекарственных форм из лекарственного растительного сырья, как настойки, экстракты жидкие, густые и сухие, экстракты-концентраты, максимально очищенные (новогаленовые) препараты, извлечения из свежих растений и др., а из сырья животного происхождения – препараты гормонов, ферментов и препараты неспецифического действия (пантокрин, витогепат и др.).

Процесс экстрагирования относится к массообменным процессам, в основе которых лежат такие явления, как диффузия, осмос, диализ. В результате происходит переход биологически активных веществ из внутренних структур частиц материала в экстрагент и заканчивается при достижении равновесных концентраций. В равновесном состоянии из материала в экстрагент переходит такое же количество молекул, как и из экстрагента в материал, т.е. концентрация остается постоянной. При этом обычно в материале концентрация выше, чем в экстрагенте.

Для получения различных видов фитохимических препаратов применяют преимущественно высушенный растительный материал. Свежие растения используют в небольшом количестве, в основном для получения

соков, из-за сложности их хранения и транспортировки, а также быстро протекающих процессов ферментативного гидролиза действующих веществ.

В процессе сушки растительный материал претерпевает значительные изменения: клеточный сок превращается в сухой остаток, внутренняя часть клетки заполняется воздухом, клеточная стенка и мембраны органоидов клетки после сушки приобретают свойства пористых перегородок.

Поэтому при обработке измельченного растительного материала используемый в процессе получения фитопрепарата экстрагент за счет смачивания и капиллярных сил проникает через поры внутрь клетки, вытесняя воздух. Большое значение в процессе экстрагирования имеют поверхностное натяжение и вязкость растворителя. Впитываясь жидкость должна растекаться по поверхности клетки, что приводит к значительному увеличению поверхности соприкосновения и ускоряет процесс растворения экстрагируемых веществ. Чем больше поверхностное натяжение экстрагента, тем труднее проникает жидкость в растительный материал.

Растворитель внутри клетки вступает в контакт с клеточным содержимым. При этом растворимые вещества растворяются, высокомолекулярные соединения (ВМС) и коллоидные вещества – набухают. Степень набухания сырья зависит от химической природы растворителя (экстрагента). Наиболее сильное набухание вызывает вода, наименьшее – неполярные растворители (масло, бензин и др.). Набухаемость сырья при экстрагировании спиртом зависит от содержания в нем воды.

Из наружных разрушенных в процессе измельчения растительных клеток экстрагент вымывает растворимые и нерастворимые вещества (крахмал, слизь, белки, пектиновые вещества и др.). Через макропоры клеток протекает процесс диффузии, а через микропоры оболочки клеток – процессы осмоса и диализа. Таким образом, в клетку проникает растворитель (процесс осмоса), а через оболочку клетки в извлечение – различные соли и другие соединения (процесс диализа).

В результате проникновения в клетку экстрагента, в ней образуется концентрированный раствор («первичный сок»). За счет разности осмотических давлений растворимые вещества выходят из клетки, а в нее проникает растворитель. Сталкивание процессов осмоса и диализа приводит к набуханию растительного материала.

Основным физико-химическим процессом экстракции является диффузия (перенос вещества из зоны с большей концентрации в зону с меньшей), протекающая до наступления динамического равновесия концентраций растворенных веществ в клетке и вне ее. Следовательно, экстракция веществ никогда не проходит полностью, т.е. в растительной клетке всегда остается часть растворимых веществ. Поэтому для уменьшения потерь действующих веществ извлечение из клеток растительного материала часто осуществляют принудительным путем (прессованием, отжатием обрабатываемого растительного сырья), а также используют методы интенсификации процесса экстракции (например, нагревание, перемешивание и др.) для получения большего выхода биологически активных веществ.

Основным фактором, определяющим скорость массопередачи, является внутренне сопротивление твердой фазы. Уменьшение размера частиц растительного сырья приводит к снижению сопротивления. Чем меньше радиус частиц, тем быстрее протекает диффузия.

Таким образом, на процесс экстрагирования растительного материала оказывает влияние ряд факторов:

- анатомическое (или гистологическое) строение растительного материала;
- размер частиц растительного материала;
- температурный режим и длительность экстракции;
- природа и вязкость экстрагента;
- физико-химические свойства биологически активных соединений.

Данные факторы необходимо учитывать при выборе условий экстрагирования при производстве экстракционных лекарственных форм из ЛРС.

Самыми древними и простыми по технологии приготовления экстракционными лекарственными формами из ЛРС являются *настои* и *отвары* – это водные извлечения из лекарственного растительного сырья, а также растворением в воде стандартизованных сухих или жидких экстрактов-концентратов.

Использование водных извлечений при различных заболеваниях началось в глубокой древности. Еще Клавдий Гален (около 1800 лет назад), отвергший мнение Гиппократов о существовании в природе лекарственных средств в готовом виде, утверждал, что в растениях наряду с действующими веществами есть и балластные, которые могут оказывать вредное влияние на организм. Уже в те времена стремились путем простейшей обработки растительного материала получить более удобную для применения форму. Особенно настойчиво защищал идею замены растительного материала извлечениями из них Парацельс, презрительно именовавший цельную траву «супной приправой».

Преимуществом данной лекарственной формы является простота ее приготовления, и то, что лекарственное растительное сырье используется в неизменном виде, а водные извлечения из сырья действуют мягче, чем синтетические или выделенные из сырья в чистом виде, благодаря комплексу действующих или сопутствующих веществ. Настои и отвары из лекарственного растительного сырья могут быть использованы как для внутреннего (микстуры), так и наружного (полоскания, примочки, промывания и др.) применения.

К недостаткам лекарственной формы относятся:

- нестойкость при хранении (*так как экстрагентом является вода, а лекарственное растительное сырье содержит микроорганизмы и ферменты*);

- неустойчивость некоторых веществ растений к высокой температуре и разложению при нагревании;

- лекарственная форма получается нестандартной;

- сложность количественного определения действующих и сопутствующих веществ;

- невозможность использовать большинство водных извлечений в период интенсивной терапии или для купирования приступов (*настои и отвары в основном применяются при хронических, а также вялотекущих заболеваниях*).

Несмотря на то, что настои и отвары можно приготовить из любого растительного материала, необходимо придерживаться определенным правилам их приготовления. Так, из рыхлого сырья (цветки, листья, травы) обычно готовят настои, из плотного (коры, корни, корневища, плоды) – отвары. Однако есть и исключения: из корневищ с корнями валерианы готовят настой, а из листьев толокнянки, брусники, сенны – готовят отвары.

Перед приготовлением водных извлечений отдельные морфологические группы цельного лекарственного растительного сырья предварительно измельчают. Согласно ОФС 1.4.1.0018 «Настои и отвары» травы измельчают, как правило, до частиц размером не более 7 мм; листья и цветки – до частиц размером, как правило, не более 5 мм (кожистые листья – брусника, толокнянка и др. – до частиц размером не более 3 мм). Кора, корни, корневища должны иметь размер частиц, как правило, не более 3 мм. Плоды и семена используют преимущественно цельные, при необходимости измельчают до частиц размером не более 0,5 мм. Измельченность лекарственного растительного сырья должна быть указана в фармакопейной статье или нормативной документации.

Также следует соблюдать кинетику извлечения (продолжительность процесса извлечения) и температурный режим. Для приготовления водных вытяжек используют методы горячего (настои, отвары, слизи) и холодного экстрагирования (только для изготовления настоя корня алтея).

В случае отсутствия указаний для цветков, листьев, трав время настаивания на водяной бане составляет 15 мин, затем при комнатной температуре – 45 мин (режим настоя). Для коры, плодов, семян, почек, побегов, подземных органов время настаивания на водяной бане составляет 30 мин, при комнатной температуре – 10 мин (режим отвара).

При изготовлении водных извлечений объемом 1000 – 3000 мл время настаивания на водяной бане увеличивается на 10 мин и составляет 25 и 40 мин соответственно.

Водное извлечение	Время настаивания (температура водяной бани)	Время охлаждения (комнатная температура)
Настой		
до 1 литра	15 мин	45 мин
от 1 до 3 литров	25 мин	45 мин
Отвар		
до 1 литра	30 мин	10 мин
от 1 до 3 литров	40 мин	10 мин

Следует учитывать, что для лекарственного растительного сырья, содержащего эфирное масло, время настаивания на водяной бане не зависит от морфологической группы сырья и составляет 15 мин, при комнатной температуре – 45 мин. При этом сосуд для настаивания должен быть плотно закупорен во избежание потерь терпеноидов эфирных масел.

Отвары из листьев толокнянки, брусники и всех видов лекарственного растительного сырья, содержащего дубильные вещества (кора дуба, корневища змеевика, корневища лапчатки, корневища и корни кровохлебки и др.), процеживают немедленно после экстракции, не допуская охлаждения при

комнатной температуре, чтобы избежать осаждения дубильных веществ на лекарственном растительном сырье.

Отвар из листьев сенны процеживают после полного охлаждения при комнатной температуре. При этом смолистые вещества, присутствующие в листьях кассии и вызывающие боли в кишечнике, выпадают в осадок.

При изготовлении водных извлечений из лекарственного растительного сырья, содержащего сильнодействующие и ядовитые вещества (например, травы термопсиса), при отсутствии дополнительных указаний следует брать 1 массовую часть лекарственного растительного сырья для получения 400 объемных частей водного извлечения (1:400).

Водные извлечения из травы горицвета, травы ландыша, побегов багульника, корневищ с корнями валерианы, корней истода готовят в соотношении 1:30.

Настой корней алтея готовят в соотношении 1:20. Для получения настоя корни алтея заливают водой комнатной температуры и настаивают в течение 30 мин при комнатной температуре при частом помешивании. После процеживания сырье не отжимают.

При изготовлении водных извлечений из лекарственного растительного сырья, содержащего алкалоиды, добавляют лимонную, винную или хлористоводородную кислоту (в пересчете на хлористый водород). Кислоты берут по массе столько, сколько содержится алкалоидов во взятом количестве лекарственного растительного сырья.

Из лекарственных растительных препаратов в фильтр-пакетах готовят водные извлечения на один прием в соотношении, указанном в инструкции по применению. Для приготовления водного извлечения фильтр-пакет заливают кипящей водой в фарфоровой или керамической посуде с плотно укупоренной крышкой и настаивают в течение времени, указанного в инструкции по применению, но не менее 15 мин.

Еще одной достаточно древней лекарственной формой из лекарственного растительного сырья является *настойка*. Настойки введены в медицинскую практику Парацельсом (1495-1541 гг) и не утратили свою актуальность.

Настойки – жидкая лекарственная форма, представляющая собой обычно окрашенные спиртовые или водно-спиртовые извлечения, получаемые из лекарственного растительного сырья (высушенного или свежесобранного), а также из сырья животного происхождения без нагревания и удаления экстрагента.

Абсолютное количество настоек, вошедших в Государственный реестр лекарственных средств, составляет 440. Настойки подразделяют на простые, на основе одного вида лекарственного растительного сырья, и сложные (комплексные), представляющие собой извлечения из нескольких видов лекарственного сырья.

Настойки готовят в соотношении **1:5** или **1:10**.

Из одной части ЛРС *по массе* получают 5 или 10 *объемных* частей настойки.

Исключения по соотношению сырья и настойки:

- **1:10** н-ка календулы, боярышника, стручкового перца, пиона, арники;
- **1:2** н-ка софоры японской;
- **1:20** н-ка мяты

Для проведения процесса экстрагирования готовят экстрагент, состоящий из смеси воды и спирта. Концентрация спирта зависит от природы действующих веществ, содержащихся в сырье. Например, если в составе сырья содержатся дубильные вещества или соли алкалоидов, в качестве экстрагента обычно используют 40% этиловый спирт (соли алкалоидов лучше растворяются в разбавленном спирте). При наличии в растительном сырье гликозидов используют 70% этиловый спирт. Вместе с гликозидами в сырье содержатся ферменты, способные катализировать гидролиз гликозидов.

Ферменты не растворимы в спирте, 70% спирт позволяет их изолировать. При наличии в сырье эфирных масел применяют концентрированный (90-95%) этиловый спирт, имеющий большую емкость по растворению эфирных масел.

Большинство настоек получают с использованием 70 % этанола, реже 40% (настойка барбариса, зверобоя) и крайне редко других концентраций: 90 % (настойка мяты, стручкового перца), 95 % (настойка лимонника) и др.

При изготовлении настоек принято массообъемное соотношение, когда из одной весовой части растительного сырья получают 5 объемных частей готового продукта, сильнодействующего сырья – 10 частей. В отдельных случаях настойки готовят в других соотношениях (настойка арники – 1: 5, календулы, боярышника, пиона – 1: 10, мяты – 1: 20, софоры – 1: 2).

Выбор метода и режима настаивания водно-спиртовой лекарственной формы зависит от химического состава и анатомической природы растительного материала. Для получения настоек могут быть использованы такие способы:

1. Экстракционные методы (мацерация и ее разновидности, перколяция).

2. Растворение густых и сухих экстрактов.

Основное количество настоек получают путем экстракции ЛРС, которое перед экстрагированием измельчают до требуемых параметров и просеивают. И только небольшую часть настоек производят путем растворения сухих экстрактов. Например, так получают настойку чилибухи, имеющей ядовитые, трудно измельчаемые в порошок из-за большой твердости, семена. Из густого или сухого экстракта солодки готовят грудной эликсир.

Полученное извлечение отстаивают при температуре 8-10°C, затем фильтруют и подвергают постадийному контролю.

Показатели качества настоек:

- Описание;
- Подлинность;
- Количественное определение;

- Плотность;
- Содержание этанола;
- Содержание метанола и 2-пропанола;
- Сухой остаток;
- Тяжелые металлы;
- Объем содержимого упаковки;
- Микробиологическая чистота

Экстракты представляют собой концентрированные извлечения из ЛРС, реже из сырья животного происхождения.

По консистенции различают:

- экстракты сухие (Extracta sicca);
- экстракты густые (Extracta spissa);
- экстракты жидкие (Extracta fluida).

Экстракты **сухие** – порошкообразные массы, обладающие свойством сыпучести, с содержанием влаги не более 5 %.

Экстракты **густые** – вязкие массы с содержанием влаги не более 25 %.

Экстракты **жидкие** – густые, подвижные, иногда маслянистые жидкости.

В отдельную группу входят **экстракты-концентраты** – экстракты различной консистенции, стандартизованные по отношению к ЛРС в определенных соотношениях, например 1:1 или 1:2. Эти экстракты используются преимущественно для получения настоев и отваров, заменяя в указанных соотношениях лекарственное растительное сырье.

По используемому экстрагенту различают:

- экстракты водные, полученные с использованием в качестве экстрагента воды очищенной (экстракт вахты трехлистной густой);

– экстракты спиртовые, полученные с использованием в качестве экстрагента спирта этилового различных концентраций (экстракт боярышника жидкий, экстракт перца водяного жидкий, экстракт чабреца жидкий и др.);

– экстракты масляные, полученные с использованием в качестве экстрагента растительного масла (масляный экстракт зверобоя);

– экстракты, полученные с использованием различных органических растворителей (четырёххлористого углерода, дихлорэтана и др.) (экстракт полыни густой (экстрагент хлороформная вода));

– экстракты, полученные путем последовательного экстрагирования лекарственного растительного сырья экстрагентами, в том числе различной полярности (экстракт алтейного корня сухой (спирт этиловый 25%, вода)).

Получают экстракты в процессе экстракции лекарственного растительного сырья соответствующим экстрагентом до его полного истощения растительного материала. При получении густых экстрактов дополнительной стадией является сгущение, а для сухих – сгущение и сушка.

Жидкие экстракты нашли широкое распространение в фармацевтической промышленности, т.к. имеют следующие преимущества: 1) одинаковые соотношения между действующими веществами, содержащимися в лекарственном сырье и в готовом препарате; 2) удобство в отмеривании в условиях аптек; 3) возможность получения без применения выпаривания позволяет получить жидкие экстракты, содержащие летучие вещества (эфирные масла).

К недостаткам жидких экстрактов относятся: 1) насыщенность их сопутствующими веществами, извлеченными из растительного сырья; 2) появление осадков при незначительных понижениях температуры или частичном испарении спирта; 3) необходимость в герметической укупорке и хранении при температуре 15-20°C; 4) для получения жидких экстрактов используются большие объемы экстрагента, которые затем упаривают.

Большинство густых экстрактов служит полупродуктами для получения различных лекарственных форм (таблеток, суппозиторий, мазей, сиропов и т.д.) и комбинированных препаратов.

К недостаткам густых экстрактов относится неудобство их использования, требующее определенных приемов отвешивания. К тому же, в сухом воздухе они подсыхают и становятся твердыми; во влажном воздухе – отсыревают и плесневеют. Поэтому они требуют герметичной упаковки.

Наиболее рациональным типом экстрактов являются сухие экстракты. Они удобны в обращении, имеют минимально возможную массу. К недостаткам сухих экстрактов относится их высокая гигроскопичность, вследствие чего они превращаются в комкообразные массы, утрачивающие сыпучесть.

Показатели качества экстрактов

- Описание;
- Подлинность;
- Количественное определение;
- Потеря в массе при высушивании/ для сухих и густых

экстрактов

- Плотность;
- Насыпной объем и гранулометрический состав /для сухих

экстрактов

- Содержание этанола;
- Остаточные органические растворители/в случае

использования при производстве экстрактов органических растворителей

- Сухой остаток;
- Кислотное число, перекисное число, йодное число, число

омыления/ для масляных экстрактов

- Тяжелые металлы;

- Показатель преломления/для масляных экстрактов
- Объем содержимого упаковки;
- Микробиологическая чистота