

НАСТОИ И ОТВАРЫ

Фармацевтическая технология

Лекция № 20

Черешнева Наталья Дмитриевна

кандидат фармацевтических наук



Настои и отвары — официальная лекарственная форма.

Приготовление их регламентируется общей статьей ГФ XI. Настои и отвары — жидкие лекарственные формы, представляющие собой водные извлечения из лекарственного растительного сырья, а также водные растворы сухих и жидких экстрактов (концентратов).



Водные извлечения могут быть как для внутреннего (микстуры), так и наружного (полоскания, примочки, промывания и др.) применения. По физико-химической природе водные извлечения представляют собой комбинированные системы с жидкой дисперсионной средой. В большинстве случаев они являются сочетанием истинных, ВМС и коллоидных растворов веществ, извлеченных из растительного сырья, иногда содержащих в небольших количествах эмульгированные и суспендированные компоненты, не растворимые в воде.



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».



В настоящее время существуют три направления переработки лекарственного растительного сырья:

1) выделение из растений чистых химически индивидуальных действующих веществ или их смесей, полностью освобожденных от сопутствующих им в растениях различных веществ. Эти чистые действующие вещества получают путем сложной обработки растительного сырья, очистки извлечений с применением адсорбентов, несмешивающихся растворителей, химических реакций и т. д. В результате получают алкалоиды, гликозиды, эфирные масла, дубильные и другие вещества. Это направление переработки растений принято называть фитохимическим;



2) получение из растений
новогалаиновых препаратов, т. е.
продуктов, освобожденных от
балластных веществ, но сложных
по составу, содержащих
комплекс действующих веществ,
имеющихся в растении. Для
приготовления новогалаиновых
препаратов используют мягкие
бережные методы обработки
растительного материала,
стремясь сохранить действующие
вещества растений в
неизмененном состоянии;



3) приготовление галеновых препаратов — это наиболее старый прием переработки растений, при котором получают препараты, содержащие весь комплекс экстрактивных веществ, растворимых в данном растворителе. Наряду с ценными действующими веществами галеновые препараты всегда содержат большое количество балластных веществ. К галеновым препаратам (настойки, экстракты) по способу получения весьма близки экстемпоральные водные извлечения из растительных материалов,готавливаемые в условиях аптек



Сохранение применения до настоящего времени галеновых препаратов, в частности водных извлечений, несмотря на большое количество химически индивидуальных, фитохимических препаратов, объясняется следующими причинами.

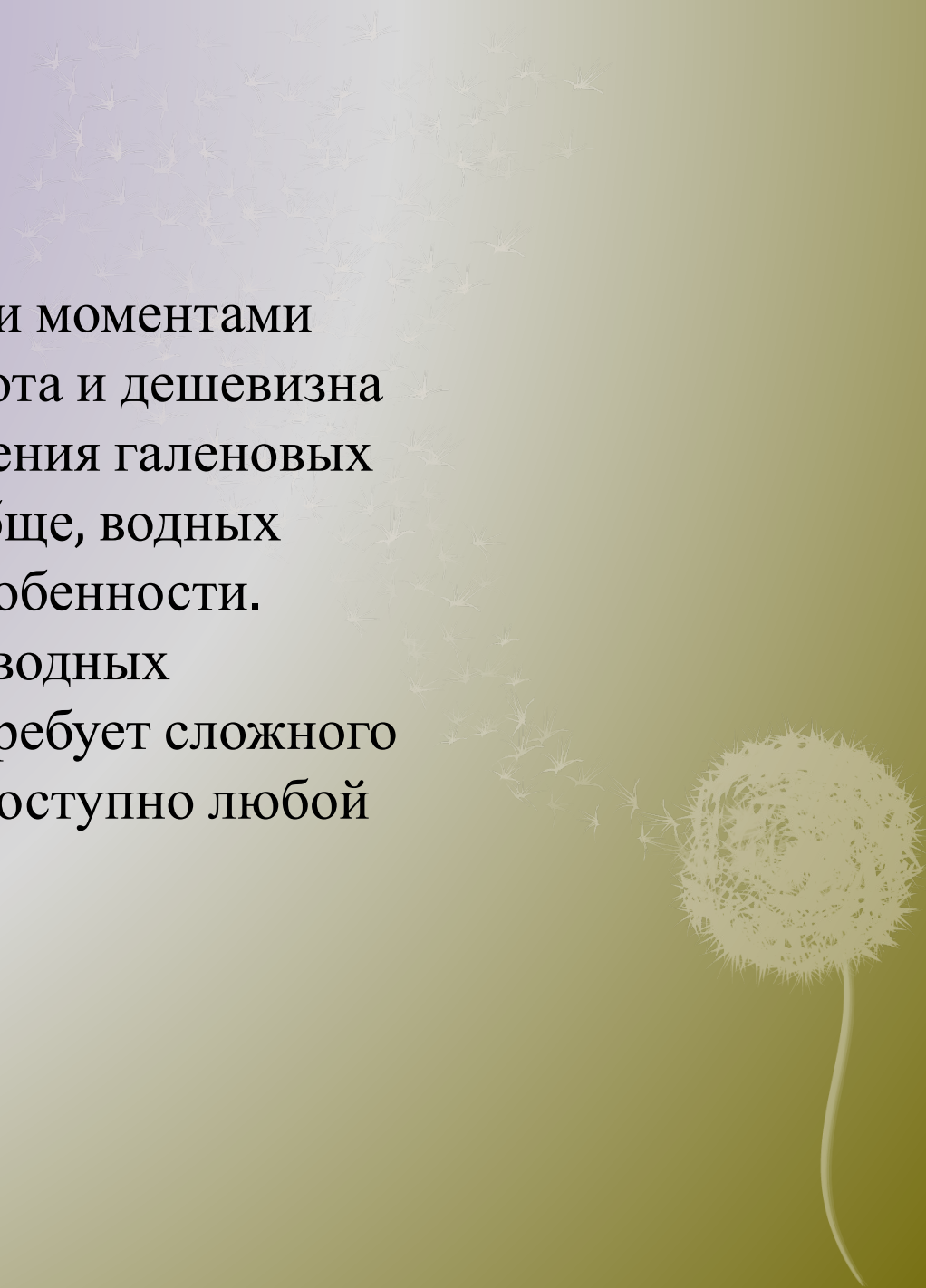
Действующие вещества некоторых растений до сих пор еще не установлены. Например, неизвестно, какие вещества обуславливают лечебное действие коры калины, травы пастушьей сумки и др.



Для других растений не разработаны технические способы выделения чистых действующих веществ или же способы выделения экономически невыгодны. В ряде случаев лечебное действие галеновых препаратов и водных извлечений зависит не от одного вещества, а от целого комплекса действующих веществ, содержащихся в растениях и переходящих в извлечения.



Весьма важными моментами являются простота и дешевизна способов получения галеновых препаратов вообще, водных извлечений в особенности. Приготовление водных извлечений не требует сложного оборудования, доступно любой аптеке.



К недостаткам этой лекарственной формы следует отнести нестойкость при хранении. В водных извлечениях возможны явления химического превращения веществ — гидролиз, окисление или восстановление, которые протекают в 2—3 раза быстрее при повышении температуры. Наиболее легко гидролизуются сложные эфиры и амиды, особенно в слабощелочной среде.



При хранении водные извлечения подвержены микробной порче (плесневые и дрожжевые грибы). Это приводит к активизации ферментативных процессов, причем активность их также зависит от температуры. Нестандартность водных извлечений объясняется особенностями лекарственного растительного сырья и несовершенством существующих аптечных методов изготовления. Это возлагает особую ответственность на фармацевта.



В качестве извлекателя для настоев и отваров используют воду очищенную, которая имеет ряд положительных сторон и недостатков. Вода очищенная достаточно хорошо извлекает большинство действующих веществ из лекарственного растительного сырья (кроме алкалоидов). Она фармакологически индифферентна. Обладает большой диффузионной способностью и хорошими десорбирующими свойствами. Вода дешева и доступна.

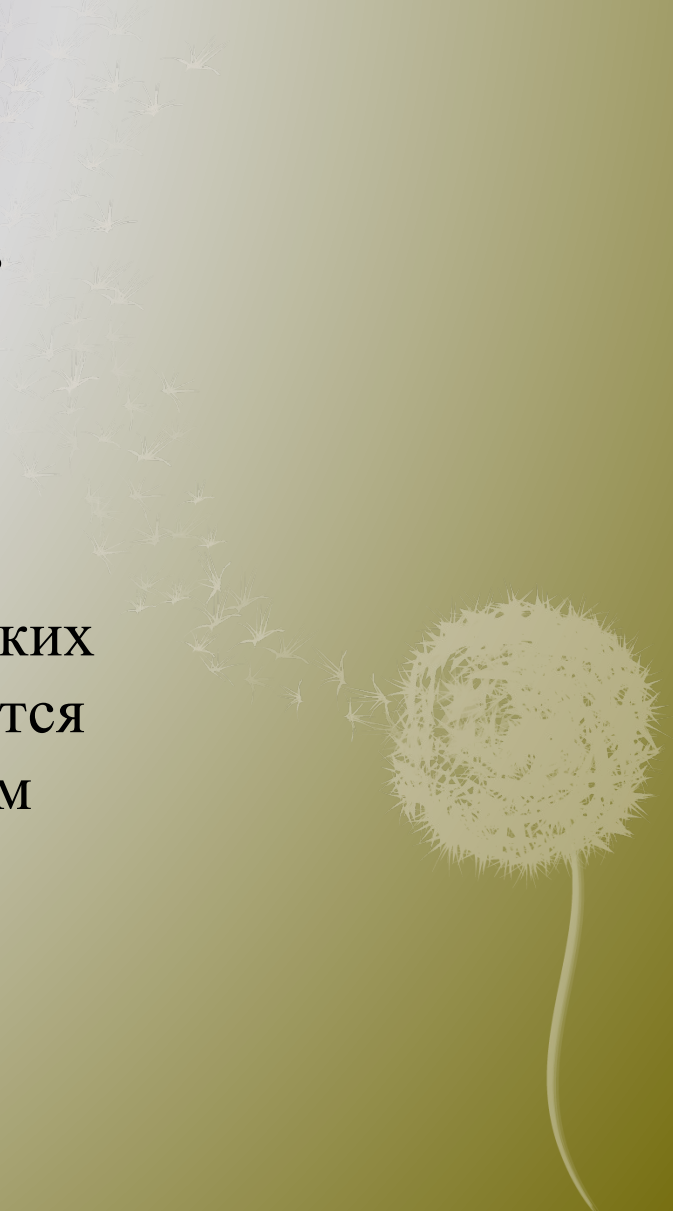
Недостатки: может вызвать гидролиз некоторых веществ (в присутствии ферментов), подвержена микробному загрязнению.



ПРОЦЕСС ИЗВЛЕЧЕНИЯ. ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА КАЧЕСТВО ВОДНЫХ ИЗВЛЕЧЕНИЙ

Процесс изготовления водных извлечений довольно сложен.

Извлечение действующих веществ водой осуществляется из различных частей растений, которые имеют клеточную структуру. Клетки соединены друг с другом порами, размеры которых достигают нескольких микрометров, между клетками имеются межклеточные пространства. В целом это губчатая структура.



Поскольку в клетчатку оболочки вкраплены гидрофильные вещества, вода пропитывает, смачивает растительное сырье (т. е. имеется химическое сродство воды и растительного материала). Вещества, включенные в клетку, обладают различными физико-химическими свойствами: растворимостью, термоустойчивостью и т. д., что следует учитывать при изготовлении водных извлечений. Кроме того, растительное сырье может иметь различное гистологическое строение, на что также следует обращать внимание.



Исходным сырьем служат высушенные и измельченные части растений (травы, коры, корни, листья, цветки), т. е. материал, имеющий различную клеточную структуру и состоящий из растворимых и нерастворимых веществ.

Извлечение представляет собой сложный процесс. Оно затрудняется тем, что растворимые вещества заключены в клетках, через оболочки которых должен сначала пройти извлекатель, а затем должно выйти обратно образовавшееся извлечение.



ПРОЦЕСС ИЗВЛЕЧЕНИЯ ПРОХОДИТ В ТРИ СТАДИИ

Первая стадия — смачивание растительного материала и проникновение извлекателя внутрь него. В связи с тем, что растительные материалы богаты гидрофильными веществами, они хорошо смачиваются водой. Под действием капиллярных сил вода пропитывает растительное сырье, заполняет межклеточные пространства, а затем через поры в клеточных стенках и отчасти сквозь стенки проникает внутрь клеток. Проникновение извлекателя внутрь клетки носит название эндосмоса, т. е. движение воды через пористую перегородку. После проникновения воды внутрь растительной клетки первая стадия заканчивается.



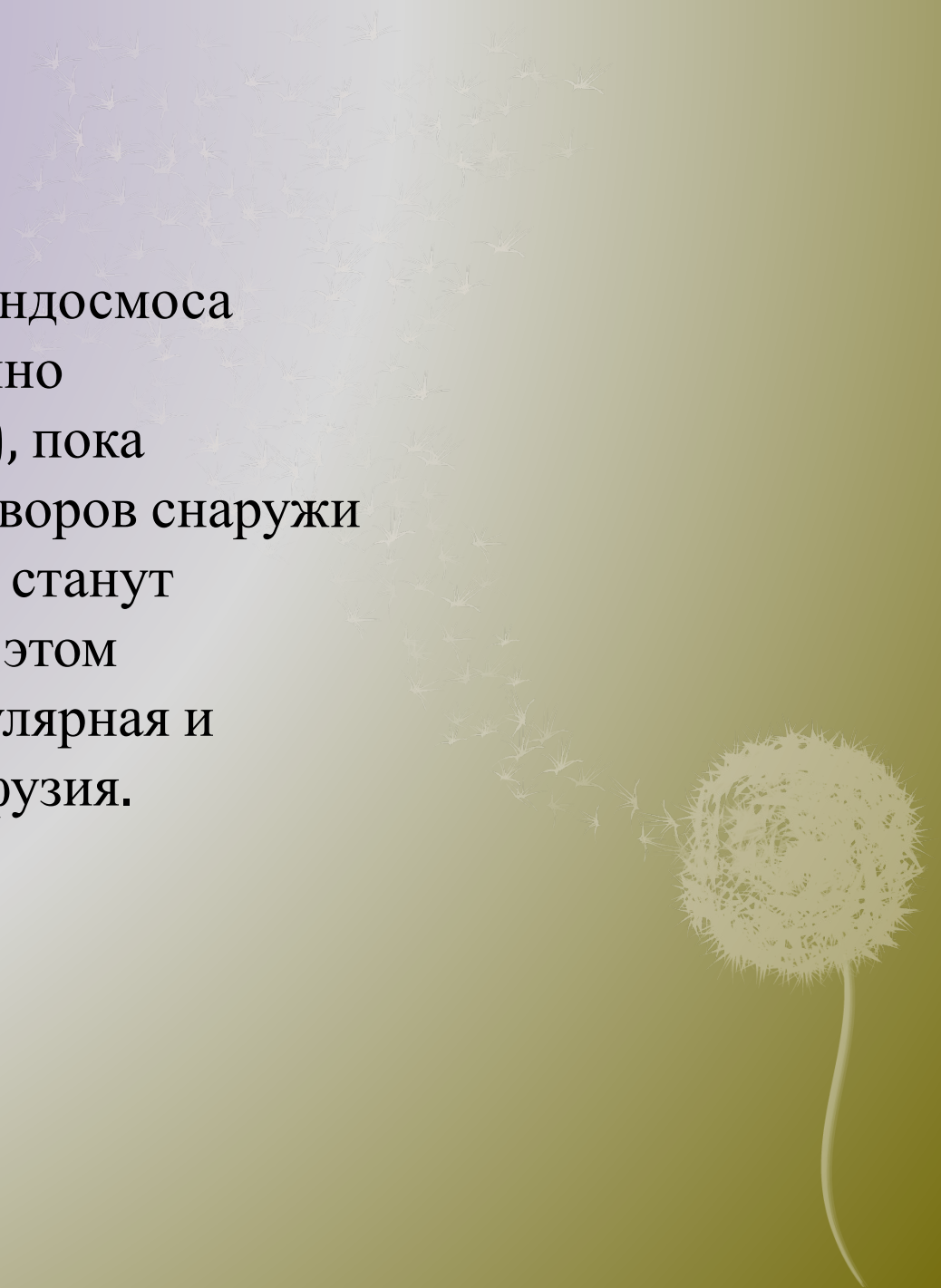
Вторая стадия — образование «первичного сока». Внутри клеток извлекатель взаимодействует с находящимися в них веществами: вещества способные образовывать истинные растворы, растворяются; неограниченно набухающие ВМС набухают и пептизируются; ограниченно набухающие ВМС набухают, образуя гели. Процесс растворения осложняется тем, что некоторые растворимые соединения адсорбционно связаны с нерастворимыми компонентами внутриклеточного содержимого. Образованием внутри клеток концентрированного раствора растворимых веществ — «первичного сока» — заканчивается вторая стадия извлечения.



Третья стадия — переход веществ из растительного материала в жидкую среду — называется массообменом. В результате высокой концентрации «первичного сока» внутри клеток создается значительное осмотическое давление, вызывающее диффузионный обмен между содержимым клеток и окружающей их жидкостью с меньшим осмотическим давлением. Этот обмен идет до момента уравнивания осмотического давления по обе стороны клеточных оболочек. В первую очередь из клеток диффундируют вещества с более подвижными молекулами, т. е. вещества, имеющие меньшую молекулярную массу. Медленнее диффундируют более сложные высокомолекулярные вещества. Наименьшей скоростью диффузии обладают коллоидные компоненты.



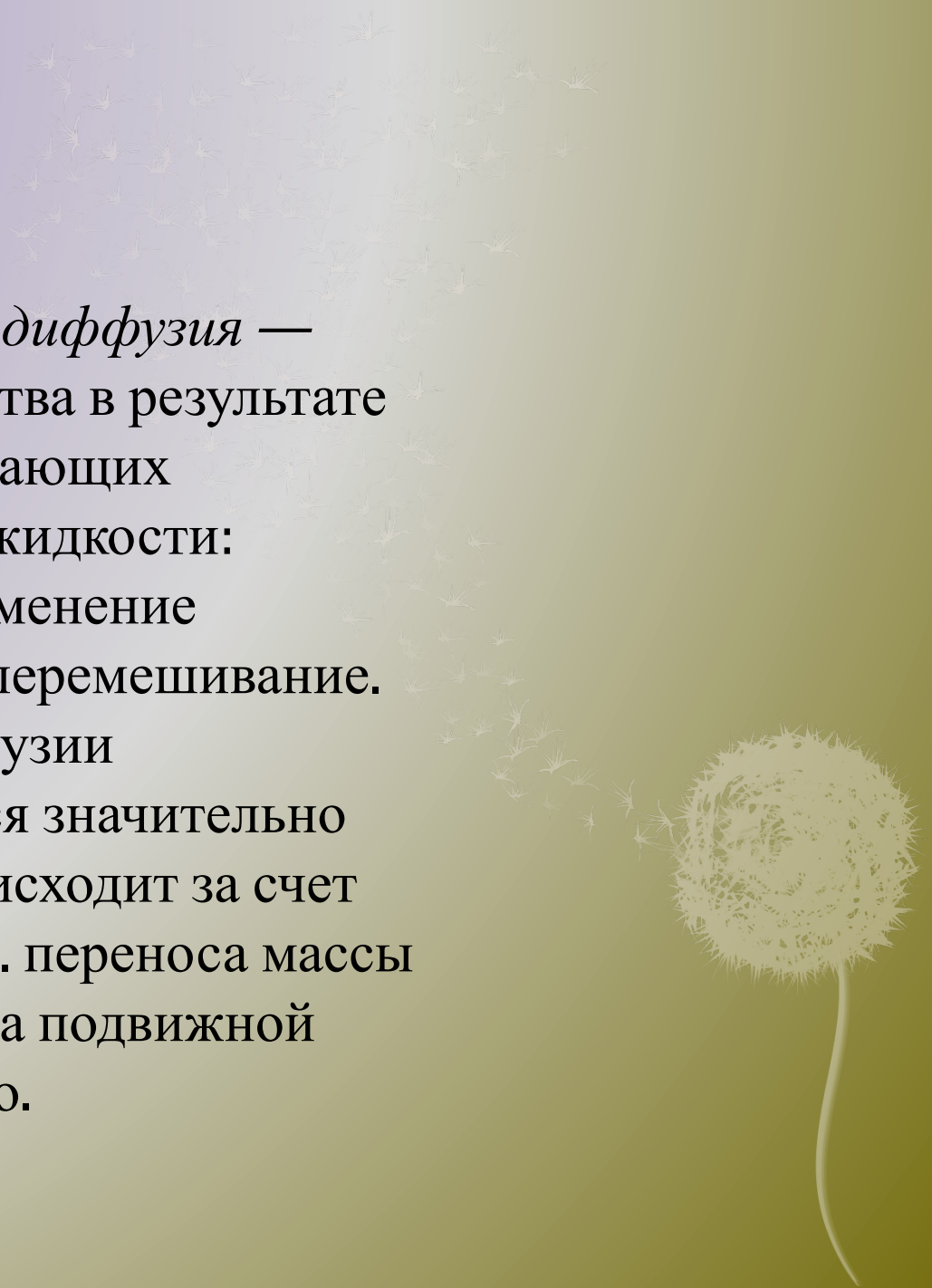
Процессы экзо- и эндосмоса протекают спонтанно (самопроизвольно), пока концентрации растворов снаружи и внутри клетки не станут одинаковыми. При этом происходит молекулярная и конвективная диффузия.



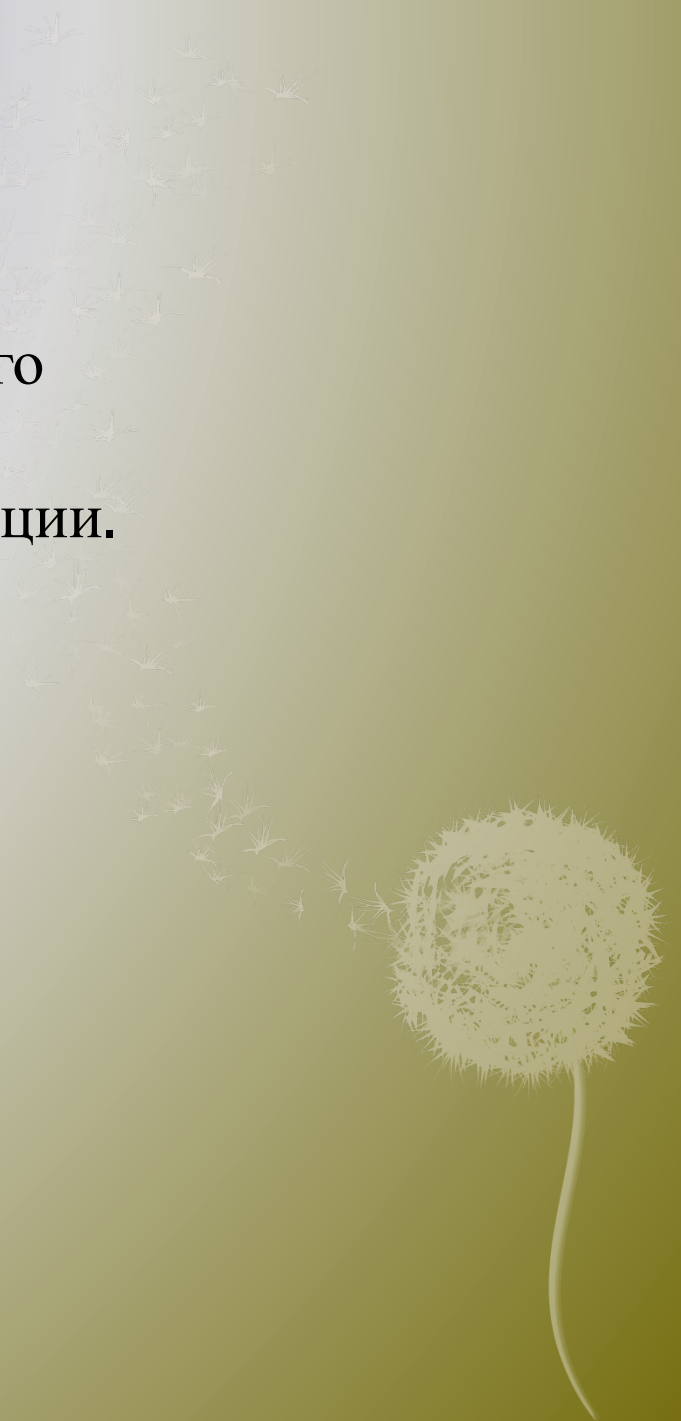
Молекулярная диффузия осуществляется за счет хаотического движения молекул и зависит от запаса кинетической энергии частиц (молекул). Скорость молекулярной диффузии зависит от температуры извлечения (при ее увеличении возрастает скорость движения молекул), величины поверхности разделяющей вещества, толщины слоя, через который приходит диффузия. Наконец, перемещение вещества требует определенного времени (чем дольше диффузия, тем большее количество вещества переходит из одной среды в другую).



Конвективная диффузия —
перенос вещества в результате
причин, вызывающих
перемещение жидкости:
сотрясение, изменение
температуры, перемешивание.
Этот вид диффузии
осуществляется значительно
быстрее и происходит за счет
конвенции, т. е. переноса массы
из одного места подвижной
среды в другую.



Таким образом, извлечение действующих веществ из лекарственного растительного сырья происходит за счет процессов диффузии, десорбции, растворения, диализа и вымывания, которые идут самопроизвольно и одновременно.



Качество извлечения из лекарственного растительного сырья зависит от ряда условий:

- ❖ стандартности растительного сырья;
- ❖ измельченности сырья;
- ❖ соотношения количества сырья и извлекателя;
- ❖ кинетики экстракции;
- ❖ химической природы лекарственных веществ;
- ❖ применяемой аппаратуры.



СТАНДАРТНОСТЬ СЫРЬЯ

Состав и концентрация водных извлечений, сила и характер их действия на организм зависят прежде всего от исходного сырья и, в частности, содержания в нем действующих веществ. Количество последних в растительных материалах колеблется в зависимости от условий и места произрастания растения, времени сбора, режима сушки и других причин. Поэтому большое значение имеет стандартность сырья.



Стандартным называется сырье, соответствующее требованиям нормативно-технической документации. Для приготовления водных извлечений должно использоваться только стандартное сырье или сырье повышенной кондиции.



Растительные материалы, поступающие на склады, должны сопровождаться аналитическим паспортом, в котором имеются данные о количестве содержащихся в данном сырье действующих веществ. Эти сведения указываются или в процентном отношении (алкалоиды), или числом биологических единиц (ЕД) на 1,0 г сырья. Растительные материалы, поступающие в аптеки, должны иметь соответствующие указания на этикетке.



При использовании сырья с повышенным содержанием действующих веществ его следует брать в меньших количествах по формуле:

$$x = \frac{a * c}{b}$$

где x — количество сырья с повышенной кондицией, которое следует взять вместо назначенного количества стандартного сырья; a — количество стандартного сырья, требуемое по рецепту, г; c — концентрация действующих веществ в данном сырье, выраженная в процентах или числом ЕД на 1 г; b — стандартная концентрация действующих веществ в тех же единицах.

Rp.: Infusi herbae Adonidis vernalis ex 6,0 200 ml

D. S. По столовой ложке 3 раза в день

Согласно фармакопее, стандартная трава горицвета должна содержать не менее 50 ЕД в 1,0 г сырья. Травы, содержащей 70 ЕД в 1,0 г, следует взять меньше, а именно:

$$x = \frac{6,0 * 50}{70} = 4,29 = 4,3 \text{ г.}$$

Обычно расчет упрощают, пользуясь заранее установленным соотношением между 1,0 г имеющимся и стандартным сырьем в пересчете на 1,0 г. В данном случае 1,0 г имеющейся травы горицвета содержит 70 ЕД, положенные 50 ЕД будут содержаться в x г травы.

т. е. 0,71 г будет соответствовать 1,0 стандартной травы.

На этикетке делается надпись: «0,71 г соответствует 1,0 г стандарта».

Вместо 6,0 г стандартной травы горицвета, назначенных в рецепте, имеющейся травы нужно взять: $0,71 \text{ г} \cdot 6 = 4,28 \text{ г} = 4,3 \text{ г}$.

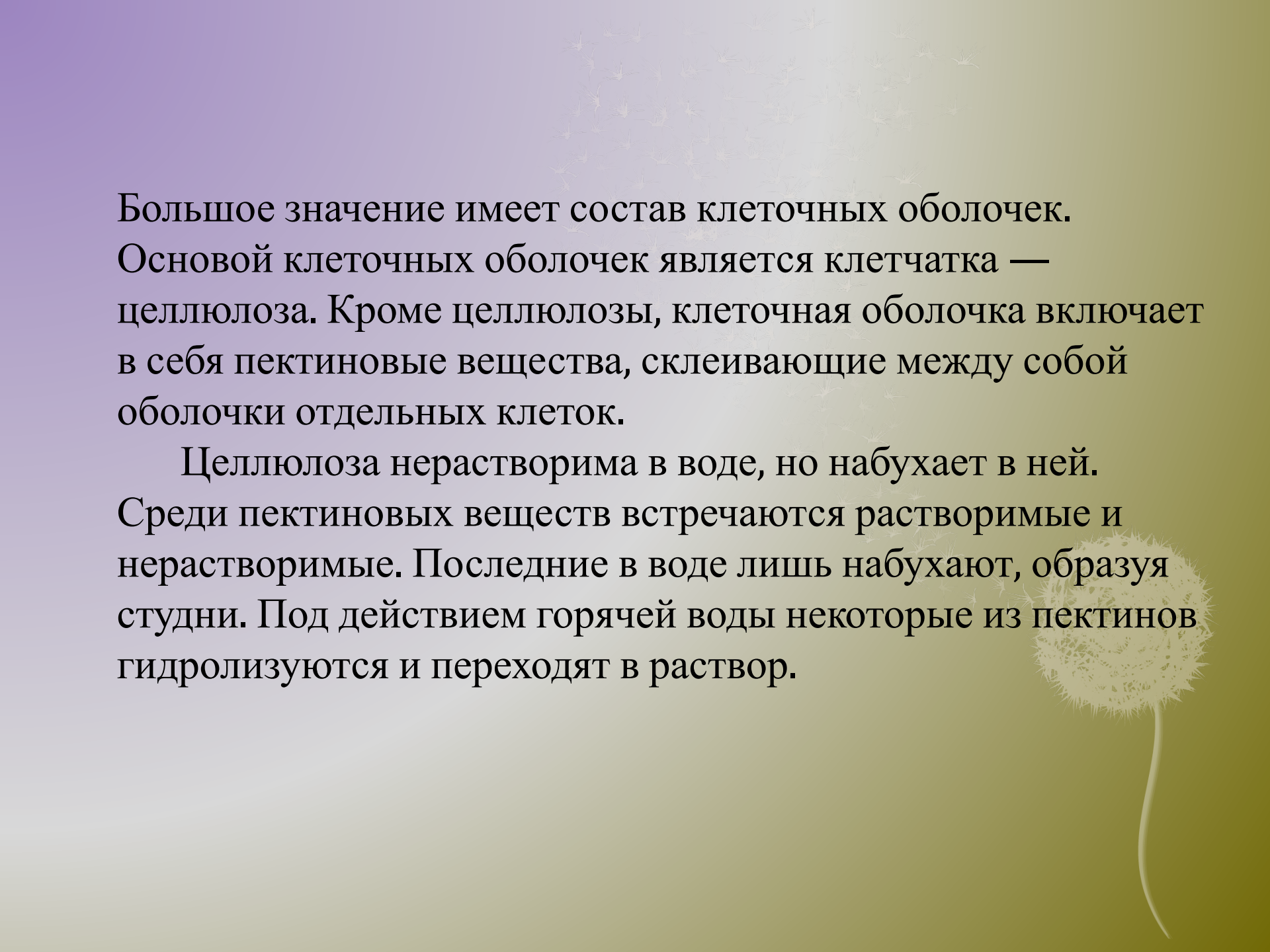
Сырье с меньшим содержанием действующих веществ, чем положено по стандарту, для приготовления водных извлечений применять не разрешается.



ИЗМЕЛЬЧЕННОСТЬ ЛЕКАРСТВЕННОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ

Необходимость измельчения растительного сырья, подлежащего извлечению, вызывается стремлением облегчить проникновение извлекателя в толщу материала, имеющего клеточную структуру. Клеточные оболочки являются тем более значительным препятствием для прохождения экстрагента, чем они толще и плотнее. Клеточные оболочки кор и корней толще и грубее, чем у цветков и листьев, поэтому коры и корни нуждаются в более тонком измельчении, чем травы, листья и цветки.





Большое значение имеет состав клеточных оболочек. Основой клеточных оболочек является клетчатка — целлюлоза. Кроме целлюлозы, клеточная оболочка включает в себя пектиновые вещества, склеивающие между собой оболочки отдельных клеток.

Целлюлоза нерастворима в воде, но набухает в ней. Среди пектиновых веществ встречаются растворимые и нерастворимые. Последние в воде лишь набухают, образуя студни. Под действием горячей воды некоторые из пектинов гидролизуются и переходят в раствор.

По ГФ XI растительное сырье должно быть измельчено в соответствии с требованиями нормативно-технической документации. Как правило, в аптеки оно поступает в измельченном виде.

Оптимальной измельченностью для листьев, цветков, трав считают измельчение частиц не более 5 мм (сито № 50) ; исключение составляют листья толокнянки, эвкалипта, брусники — не более 1 мм (сито № 10). Стебли, коры, корневища и корни измельчают до 3 мм (сито № 30), плоды и семена не более 0,5 мм (сито № 5).



Измельчение растительного сырья должно быть полным без остатка, так как в различных частях содержится различное количество действующих веществ (например, лист красавки). Сырье должно быть отсеяно от пыли, так как в воде балластные вещества набухают, масса будет склеиваться, обволакиваться воздухом и плохо смачиваться. Это создаст препятствия для проникновения извлекателя в клетку.



СООТНОШЕНИЕ КОЛИЧЕСТВ СЫРЬЯ И ЭКСТРАГЕНТА

Rp.: Infusum foliorum Uvae ursi ex 15,0 200 ml

D.S. По 1 столовой ложке 2 раза в день

Данный рецепт обозначает, что из 15 г листьев толокнянки должно быть изготовлено 200 мл настоя.



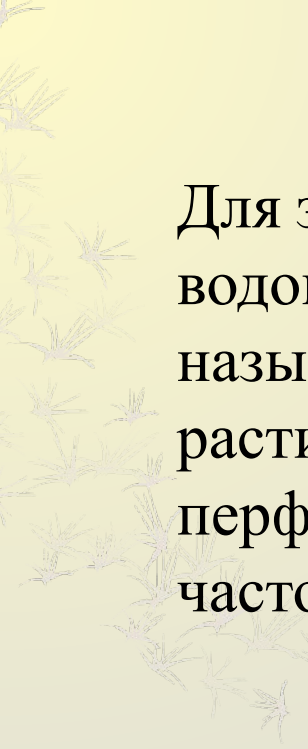
В соответствии с ГФ XI при отсутствии указаний в рецепте о количестве лекарственного растительного сырья настои и отвары готовят в соотношении 1:10; из травы горицвета, корневищ. с корнями валерианы — 1:30. Извлечения из лекарственного растительного сырья, содержащего сильнодействующие вещества, готовят из экстрактов (концентратов) в соотношении 1:400. При изготовлении настоя или отвара с использованием экстракта (концентрата) последний берут в количестве, соответствующем количеству лекарственного растительного сырья.

Rp.: Decocti cortices Quercus 150 ml

D. S. Полоскание (2 раза в день)

Масса коры дуба 15 г

Потеря воды происходит и в результате испарения, а также смачивания сосуда, в котором происходит настаивание. Если все потери принять за 100 %, то за счет абсорбции теряется 84 % воды, за счет испарения и смачивания сосуда— 16 %. Основная потеря воды зависит от свойств сырья и для различных видов является индивидуальной. Эти потери можно снизить путем увеличения в пределах возможного количества экстрагента.



Для этого следует пользоваться коэффициентом водопоглощения. Коэффициентом водопоглощения K_v называется количество извлечения, удерживаемое 1 г растительного сырья после его отжатия в перфорированном стакане инфундирки. K_v для наиболее часто применяемых видов сырья представлены в ГФ XI.

Rp.: Infusi foliorum Menthae ex 20,0 200 ml

D. S. Полоскание 3 раза в день

Воды очищенной для настаивания следует взять:
 $200 + (20,0 \times 2,4) = 248$ мл (2,4—Кв, листьев мяты).

Если в ГФ XI Кл не обозначен, то следует руководствоваться условно принятыми коэффициентами: для корней— 1,5; для коры, цветков и трав — 2,0; для семян — 3,0.



При изготовлении извлечений с учетом Кв, объем извлечения все равно получится несколько меньшим (испарение, смачивание). Поэтому ГФ XI требует после отжата сырья объем извлечения измерить и добавить воду до предписанного объема извлечения. Количество воды для получения качественного извлечения нельзя уменьшать, так как это приведет к уменьшению извлечения действующих веществ из клетки. В связи с этим при изготовлении водных извлечений из растительного сырья нельзя пользоваться концентратами солей из бюреточной установки.

КИНЕТИКА ИЗВЛЕЧЕНИЯ

Режим настаивания играет важную роль при получении водных извлечений. Все водные извлечения (за небольшим исключением) получают путем настаивания на кипящей водяной бане или в инфундирном аппарате, причем настои в течение 15 мин, отвары — 30 мин. При этом повышается растворимость дубильных веществ, алкалоидов, крахмала, пектиновых веществ и др., увеличивается диффузия. Воздействие температуры приводит к гибели микроорганизмов.



Очень важно, что при настаивании температура в инфундирке повышается постепенно. Это приводит к тому, что пектиновые вещества, камеди, протеины успевают раствориться и продиффундировать раньше, чем свернутся или набухнут. Но длительное нагревание имеет и отрицательные стороны: возможно разрушение термолабильных веществ (гликозидов, эфирных масел) и увеличение выхода балластных веществ.



Как правило, из рыхлого растительного сырья (листья, трава, цветки) готовят настои, т. е. настаивают в инфундирке 15 мин. Исключение составляет лист толокнянки. Из более плотного растительного сырья (корни, корневища, коры, а также лист толокнянки) готовят отвары (30 мин), так как диффузия идет медленно.



Исключение составляют корни с корневищами валерианы (эфирное масло); из них готовят настой. После настаивания на кипящей водяной бане следует продолжить настаивание при комнатной температуре. Настой настаивают не менее 45 мин, отвары — 10 мин. При охлаждении происходит дальнейшее извлечение. В это время настои и отвары обогащаются веществами с крупными молекулами, которые медленно диффундируют (ВМС). Гликозиды наперстянки коагулируют при нагревании и растворяются при охлаждении.



При изготовлении водных извлечений в больших объемах от 1 до 3 л увеличивают настаивание на водяной бане для настоев до 25 мин, для отваров до 40 мин. Готовить водные извлечения объемом более 3 л нерационально, так как не происходит полного извлечения действующих веществ.

