

*В. Н. Редченко, О. М. Хишова*

## **АНАЛИЗ ТРЕБОВАНИЙ НЕКОТОРЫХ ФАРМАКОПЕЙ, ПРЕДЪЯВЛЯЕМЫХ К ЭКСТРАКТАМ**

Витебский государственный медицинский университет

В статье проведен анализ требований, предъявляемых к экстрактам такими действующими фармакопеями, как ГФ СССР XI издания, Европейская фармакопея 3-го издания, 1997 г. (Eur. Ph. — 1997), Польская фармакопея 5-го издания, 1999 г. (Far. Pol. — 1999). Показаны основные параметры, по которым должна проводиться стандартизация экстрактов.

Экстракты широко используются в мировой фармации и медицине, как самостоятельная лекарственная форма, так и в составе других лекарственных форм.

Экстракты могут быть классифицированы в зависимости от консистенции на экстракты жидкие (*Extracta fluida*), экстракты густые (*Extracta spissa*) и экстракты сухие (*Extracta sicca*). В зависимости от используемого экстрагента экстракты делятся на водные (*E. aquosa*), спиртовые (*E. spirituosa*), эфирные (*E. aetherea*), масляные (*E. oleosa*) и полученные с помощью сжиженных газов. Кроме того, выделяют стандартизованные экстракты (*E. standartisata*) или экстракты-концентраты.

Жидкие экстракты нашли широкое распространение в фармацевтической промышленности, так как они имеют следующие преимущества:

одинаковые соотношения между действующими веществами, содержащимися в лекарственном сырье и в готовом препарате;

удобство отмеривания в условиях аптек бюретками и пипетками;

возможность получения без применения выпаривания позволяет получить жидкие экстракты, содержащие летучие вещества (эфирные масла).

К недостаткам жидких экстрактов относятся:

насыщенность их сопутствующими веществами, извлеченными из растительного сырья;

появление осадков при незначительных понижениях температуры или частичном испарении спирта;

необходимость в герметичной укупорке и хранении при температуре 15 – 20 °С;

жидкие экстракты содержат большие объемы экстрагента, ввиду чего являются малотранспортабельными препаратами.

Густые экстракты вследствие высокой вязкости используют как связывающие и формообразующие вещества. Кроме того, они могут входить в качестве корригентов в составы сиропов, микстур или эликсиров. Густые экстракты используют в качестве полупродуктов для ряда лекарственных форм (настойки, таблетки). К недостаткам густых экстрактов относится неудобство их использования, требующее определенных приемов при взвешивании. Кроме того, в сухом воздухе они подсыхают и становятся твердыми; во влажном воздухе — отсыревают и плесневеют, поэтому требуют герметичной упаковки.

Сухие экстракты следует считать наиболее рациональным типом экстрактов. Они удобны в применении, имеют минимально возможную массу. К недостаткам сухих экстрактов относится их высокая гигроскопичность,

вследствие чего они превращаются в комкообразные массы, утрачивающие сыпучесть.

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

Экстракты с лимитированным верхним пределом действующих веществ получают из сырья, содержащего 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.

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

Нами проведен анализ требований, предъявляемых к экстрактам такими действующими фармакопеями, как ГФ СССР XI издания [1], Европейская фармакопея 3-го издания, 1997 г. (Eur. Ph. — 1997 [2]), Польская фармакопея 5-го издания, 1999 г. (Far. Pol. — 1999 [3]).

В данных фармакопеях приводятся следующие определения экстрактов:

экстракты представляют собой концентрированные извлечения из лекарственного растительного сырья [1];

экстракты — это концентрированные препараты жидкой, твердой или густой консистенции, обычно полученные из высушенного растительного или животного материала [2];

экстракты — это препараты с определенным содержанием действующих веществ, полученные воздействием на измельченное растительное сырье: спиртом этиловым 95°, водой, их смесями или другим, описанным в частной статье, растворителем, методами: мацерацией, перколяцией или другими разрешенными методами для получения препаратов, отвечающих фармакопейным требованиям [3].

Для получения экстрактов лекарственное растительное сырье, как правило, измельчается. Степень измельчения лекарственного растительного сырья должна быть указана в частных статьях [1]. По требованиям [3], если нет дополнительных указаний, сырье измельчают и просеивают через сито: листья, трава и цветы — сквозь сито с диаметром отверстия 5,6 мм; корни и кора — сквозь сито с диаметром отверстий 3,15 мм, а плоды, семена и

особо твердое сырье — сквозь сито с диаметром отверстий 1,6 мм [3].

Для некоторых препаратов материал для экстракции может подвергаться также предварительной инактивации ферментов или обезжириванию [2].

Для получения экстрактов могут быть использованы различные способы: мацерация (настаивание), перколяция (вытеснение), реперколяция, противоточная и циркуляционная экстракция и др. [1]. В [2] приводится краткое описание таких методов получения экстрактов как мацерация и перколяция, а в [3] описывается метод перколяции.

Для экстрагирования лекарственного растительного сырья применяют воду, спирт этиловый различной концентрации и другие экстрагенты, иногда с добавлением кислот, щелочей, глицерина, хлороформа и др. [1].

В [1] указывается, что при изготовлении жидких экстрактов из одной весовой части лекарственного растительного сырья получают одну или две объемные части экстракта, если нет других указаний в частных статьях. Полученные жидкие извлечения отстаивают при температуре не выше 10 °С до получения прозрачной жидкости не менее 2 суток и фильтруют. Жидкие экстракты, содержащие действующие вещества выше норм, указанных в частных статьях, разбавляют соответствующим экстрагентом или одноименным экстрагентом меньшей концентрации [1].

Т а б л и ц а 1

**Требования рассматриваемых фармакопей к анализу жидких экстрактов**

Фармакопей	Требования
ГФ XI изд. [1]	1) <b>Содержание действующих веществ.</b> Определяется по методикам, указанным в частных статьях. 2) <b>Определение тяжелых металлов.</b> Должно быть не более 0,1 % в препарате (вып. 1, с. 165). 3) <b>Определение содержания спирта (вып. 1, с. 26) или плотности (вып. 1, с. 24).</b> 4) <b>Определение сухого остатка</b> (вып. 2, с. 161). Для определения берется 5 мл жидкого экстракта.
Eur. Ph — 1997 [2]	1) <b>Определение относительной плотности (2.2.5.).</b> Жидкий экстракт должен соответствовать нормам, указанным в частных статьях. 2) <b>Определение содержания спирта этилового (2.9.10.).</b> Концентрация спирта этилового должна соответствовать указанной в частных статьях. 3) <b>Определение метанола и 2-пропанола (2.9.11.).</b> Для спиртовых жидких экстрактов не более чем 0,05 % метанола и не более чем 0,05 % 2-пропанола, если нет других указаний в частных статьях. 4) <b>Определение сухого остатка.</b> Для определения берется 2,0 г или 2 мл определяемого экстракта.
Far. Pol. — 1999 [3]	1) <b>Определение плотности</b> (Т. V, с. 70). 2) <b>Определение содержания спирта этилового</b> (Т. V, с. 67). 3) <b>Определение подлинности.</b> Определяется по частным статьям. 4) <b>Определение сухого остатка</b> (Т. I, с. 72). Для определения берется 5,0 г вытяжки. 5) <b>Определение содержания тяжелых металлов.</b> В пересчете на свинец не выше 10 мкг/г. Определение проводится методикой III, берется 0,4 г препарата (Т. I, с. 80). 6) <b>Определение содержания действующих веществ.</b> Проводится по частным статьям.

В [3] отмечается, что жидкие экстракты готовятся экстрагированием сырья смесью спирта этилового (760 г/л) и воды так, чтобы из 1 массовой части сырья получилась 1 объемная часть вытяжки. Обработка сырья обычно осуществляется методом перколяции. Вытяжка отстаивается при температуре ниже 15 °С и процеживается [3].

В [2] дано определение жидких экстрактов как препаратов, в которых, как правило, одна массовая или объемная часть эквивалентна одной массовой части исходного высушенного лекарственного растительного сырья. Жидкие экстракты могут быть приготовлены методами мацерации и перколяции, используя только спирт этиловый подходящей концентрации или воду, или растворением густых или сухих экстрактов в одном из этих растворителей и, если необходимо, фильтруя. Жидкие экстракты могут содержать подходящие антимикробные консерванты [2].

В [2] содержатся также требования к маркировке жидких экстрактов. На этикетке обозначают:

какое сырье использовано — растительное или животное;

если необходимо, обозначают, что был использован свежий растительный или животный материал;

концентрацию спирта, использованного для приготовления жидкого экстракта;

если необходимо, содержание спирта в объемных процентах в конечном экстракте;

содержание действующих веществ и/или отношение исходного материала к приготовленному жидкому экстракту;

наименование и концентрацию добавленных антимикробных консервантов.

Рассматриваемые фармакопей предъявляют следующие требования к хранению жидких экстрактов:

в упаковке, обеспечивающей стабильность препарата в течение указанного срока годности, и, если необходимо, в прохладном, защищенном от света месте. В процессе хранения жидких экстрактов возможно выпадение осадков [1];

в хорошо укупореженных контейнерах, в защищенном от света месте. В процессе хранения возможно образова-

Т а б л и ц а 2

**Требования рассматриваемых фармакопей к анализу густых экстрактов**

Фармакопей	Требования
ГФ XI изд.	1) <b>Содержание действующих веществ.</b> Определяется по методикам, указанным в частных статьях. 2) <b>Определение тяжелых металлов.</b> Должно быть не более 0,01 % в препарате (вып. 1, с. 165). 3) <b>Определение влаги.</b> (вып. 2, с. 161). Для определения берется около 0,5 г препарата (точная навеска).
Eur. Ph. — 1997 [2]	1) <b>Определение сухого остатка.</b> Для определения берется 2,0 г экстракта.
Far. Pol. — 1999 [3]	1) <b>Содержание действующих веществ.</b> Определяется по методикам, указанным в частных статьях. 2) <b>Определение подлинности.</b> Проводится по частным статьям. 3) <b>Определение содержания тяжелых металлов.</b> В пересчете на свинец, не выше 60 мкг/г. Определение проводится по методике III, берется 0,1 г препарата (Т. I, с. 80).

ние незначительного осадка. Этот осадок приемлем до тех пор, пока состав экстракта не изменяется значительно [2];

в закрытых емкостях, при комнатной температуре, в защищенном от света месте [3].

Густые экстракты — это вязкие массы с содержанием влаги не более 25 % [1]. Извлечения для густых экстрактов освобождают от балластных веществ осаждением спиртом, применением адсорбентов, кипячением и другими способами с последующим фильтрованием. Очищенные извлечения сгущают под вакуумом до надлежащей консистенции. Густые экстракты, содержащие действующие вещества выше норм, указанных в частных статьях, разбавляют декстрином, различными сахарами (сахароза, лактоза, фруктоза, глюкоза, маннит, сорбит), патокой и др. Разрешается изготовление растворов густых экстрактов (*Extracta soluta*) в соотношении 1:1 в растворителе, состоящем из 6 частей воды, 3 частей глицерина и 1 части спирта. Растворы густых экстрактов применяют в двойном количестве и хранят не более 15 суток [1].

[1] описывает густые экстракты как препараты промежуточной консистенции между жидкими и сухими экстрактами. Они готовятся путем частичного выпаривания экстрагента. Для приготовления густых экстрактов используют только спирт этиловый подходящей концентрации или воду. Густые экстракты обычно имеют сухой остаток не менее чем 70 % от массы. Они могут содержать подходящие антимикробные консерванты [2].

В Польской фармакопее указывается, что густые экстракты готовятся преимущественно из водных извлечений, из которых растворитель выпаривается до определенной массы или пластичной консистенции экстракта. Содержание воды в препарате не может быть более 30 %. Густые вытяжки липкие, мажутся, темные, вытягиваются в тонкие пласты. Они должны растворяться в использованном для их приготовления растворителе [3].

Европейская фармакопея предъявляет ряд требований к маркировке густых экстрактов. Этикетка содержит следующие сведения:

какое сырье использовано — растительное или животное;

если необходимо, обозначение, что был использован свежий растительный или животный материал;

концентрацию спирта в объемных процентах, использованного для приготовления;

содержание действующих веществ и/или соотношение исходного сырья к приготовленному густому экстракту;

наименования и концентрацию добавленных антимикробных консервантов.

Рассматриваемые фармакопеи предъявляют следующие требования к хранению густых экстрактов:

в упаковке, обеспечивающей стабильность препарата в течение указанного срока годности, и, если необходимо, в прохладном, защищенном от света месте [1];

в хорошо укуренных контейнерах, в защищенном от света месте [2];

в закрытых емкостях, при комнатной температуре, в защищенном от света месте [3].

Сухие экстракты — сыпучие массы с содержанием влаги не более 5 % [1]. Сухие экстракты получают высу-

шиванием густых экстрактов или непосредственно из очищенной вытяжки с использованием методов, обеспечивающих максимальное сохранение действующих веществ: распыление, лиофилизация, сублимация и др. Сухие экстракты, содержащие действующие вещества выше норм, указанных в частных статьях, разбавляют декстрином, сахарами, аэросилом или другими веществами, разрешенными к медицинскому применению [1].

Сухие экстракты — это твердые препараты, полученные удалением растворителя, использованного для их приготовления [2]. Сухие экстракты обычно имеют сухой остаток не менее чем 95 % от массы. В сухие экстракты могут быть добавлены подходящие вспомогательные вещества. Сухие экстракты доводятся до определенного содержания действующих веществ при помощи подходящих вспомогательных веществ, или используя сухой экстракт иной концентрации, приготовленный из того же растительного или животного сырья. В ряде частных статей ограничивается количество растворителя, используемого для экстракции [2].

Польская фармакопея отмечает, что сухие экстракты готовятся полным удалением растворителя, использованного для экстрагирования сырья. Растворитель удаляется в дистилляционном аппарате или установке для распылительной сушки. Если нет иных указаний в частных статьях, сухие экстракты должны содержать не более 5 % влаги. Для получения препаратов с определенным содержанием действующих веществ дополнительно можно вводить определенные количества индифферентных веществ, например, лактозу, сахар и т.д. [3].

Европейская фармакопея описывает требования к маркировке сухих экстрактов. Этикетка должна содержать следующие сведения:

наименование и количество каждого использованного вспомогательного вещества;

какое сырье использовано — растительное или животное;

если необходимо, обозначают, что использовалось свежее растительное или животное сырье;

Таблица 3

**Требования рассматриваемых фармакопей к анализу сухих экстрактов**

Фармакопея	Требования
ГФ XI изд. [1]	1) <b>Содержание действующих веществ.</b> Определяется по методикам, указанным в частных статьях. 2) <b>Определение тяжелых металлов.</b> Должно быть не более 0,01 % в препарате (вып. 1, с. 165). 3) <b>Определение влаги</b> (вып. 2, с. 161). Для определения берется около 0,5 г препарата (точная навеска).
Eur. Ph. — 1997 [2]	1) <b>Определение потери в массе при высушивании.</b> Значения потери в массе при высушивании должны соответствовать пределам, описанным в частной статье. Для определения берут 0,5 г препарата.
Far. Pol. — 1999 [3]	1) <b>Определение подлинности.</b> Проводится по частным статьям. 2) <b>Определение золы</b> (Т. I, с. 73). 3) <b>Определение содержания тяжелых металлов.</b> В пересчете на свинец, не выше 60 мкг/г. Определение проводится по методике III, берется 0,1 г препарата (Т. I, с. 80). 4) <b>Определение потери в массе при высушивании</b> (Т. I, с. 72).

наименование и концентрацию спирта этилового в объемных процентах в растворителе, использованном для приготовления;

содержание действующих веществ и/или соотношение исходного сырья к полученному сухому экстракту.

Рассматриваемые фармакопеи предъявляют следующие требования к хранению сухих экстрактов:

в упаковке, обеспечивающей стабильность препарата в течение указанного срока годности, и, если необходимо, в прохладном, защищенном от света месте [1];

в герметичных контейнерах, в защищенном от света месте [2];

закрытых емкостях, при комнатной температуре, в защищенном от света месте [3].

Таким образом, можно проследить как сходства, так и различия в требованиях, предъявляемых к экстрактам рассматриваемыми фармакопеями.

Мы считаем, что стандартизация экстрактов должна, прежде всего, проводиться по содержанию биологически активных веществ. Для этого особое внимание следует уделять подбору экстрагента для извлечения биологически активных веществ.

Большой интерес представляют попытки использовать сжиженные газы (углекислота, фреоны, жидкий аммиак и др.) для экстрагирования из лекарственного сырья. Процесс экстрагирования в этом случае проводится под большим давлением. Сжиженные газы являются удобным экстрагентом, так как при снятии давления экстрагент полностью улетучивается и в итоге остается только сумма проэкстрагированных веществ. Среди сжиженных газов имеются как полярные, так и неполярные, поэтому их можно использовать для избирательной экстракции природных соединений различной полярности.

Наибольшее внимание среди сжиженных газов было уделено углекислоте. Сжиженная углекислота может быть использована для экстрагирования растительного сырья, содержащего эфирные масла, жирные масла и другие гидрофобные вещества, в том числе корневищ с корнями валерианы.

Повышение эффективности экстрагирования может быть достигнуто с помощью использования сатураций — растворов газов под давлением. При применении сатураций возникает эффект вытеснения экстракта из клеток после снятия давления вследствие выделения пузырьков газа из сатураций внутри клетки.

Растворенный в экстрагенте газ легко выделяется в виде пузырьков при снятии давления и вытесняет экстракт из клеток. Вследствие этого внутри частиц сырья резко уменьшается количество внутреннего сока, что повышает эффективность экстрагирования.

Интенсифицировать процесс экстрагирования маслянистых семян можно с помощью кипящего экстрагента.

Помимо нагрева, процесс экстрагирования ускоряется также при предварительном замораживании сырья. При этом происходит разрушение структуры кристалликами льда, которые рвут клеточные оболочки.

В последнее время практический интерес вызывает получение полиэкстрактов.

Получение полиэкстрактов впервые было предложено Г. Я. Коганом. В основе их производства лежит предположение, что обычно галеновые средства не могут содержать все биологически активные вещества лекарственного растения, поскольку один экстрагент не может извлечь вещество любой природы. Если же данное растительное сырье последовательно будет обрабатываться разными экстрагентами, то из каждого полученного извлечения будут получаться после удаления экстрагента сухие вещества, которые после химической, фармакологической и клинической проверки можно соединить и получить лекарственное средство, содержащее комплекс веществ, возможно более близкий к имевшемуся в растении.

В основе представлений о полиэкстрактах лежит также мысль о том, что балластных веществ по существу нет. Имеются только комплексы сопровождающих веществ разного качественного и количественного состава, изучив которые можно создавать лекарственные средства с удлиненным действием — дюрантные галеновые средства. Вообще дюрантность свойственна галеновым лекарственным средствам, но в полиэкстрактах это свойство может быть усилено.

Успешное решение проблемы качества экстракционных лекарственных средств возможно только на базе надежных и объективных подходов к их стандартизации, позволяющих реализовать механизм, гарантирующий их высокое качество и постоянство состава.

При создании и производстве экстрактов очень важно учитывать принцип унификации методов анализа в ряду лекарственного растительного сырья — лекарственная форма.

Следует стремиться к более широкому использованию современных методов анализа, к которым относятся хроматографические и хроматоспектрофотометрические.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Государственная фармакопея СССР: Вып. 2. Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье, 11-е изд., Медицина, Москва (1990), сс. 160 – 161.
2. *European Pharmacopoeia*, III ed. (1997).
3. *Farmacopea Polska*, V wyd., Warszawa (1999).

Поступила 03.02.04

## COMPARATIVE ANALYSIS OF THE REQUIREMENTS OF SOME PHARMACOPOEIAS TO MEDICINAL EXTRACTS

V. N. Redchenkova and O. M. Khishova

Vitebsk State Medical University, Vitebsk, Belarus

The requirements to medicinal extracts according to the Russian (USSR) State Pharmacopoeia (edition XI, 1989), European Pharmacopoeia (Edition 3, 1997), and Polish Pharmacopoeia (Edition 5, 1999) are comparatively analyzed. The main parameters used for the standardization of extracts are considered.