

М. І. Федоровська¹, А. В. Сініченко², Н. П. Половко³

¹ Волинський національний університет імені лесеї України, Україна

² Івано-Франківський національний медичний університет Міністерства охорони здоров'я України

³ Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України

Порівняльний аналіз виготовлення водних витяжок із лікарської рослинної сировини відповідно до вимог нормативно-правових актів України і Європейського Союзу

У світовій фармацевтичній практиці існують суттєві розбіжності, що стосуються вимог до технологічних параметрів виготовлення водних витяжок з лікарської рослинної сировини (ЛРС).

Мета роботи – провести порівняльний аналіз вимог нормативних документів України, Європейського Союзу і Польщі щодо виготовлення водних витяжок з ЛРС.

Матеріали та методи. Нормативні документи порівнювали, використовуючи системний і структурно-логічний аналіз. Об'єктом дослідження були: нормативно-правові акти, які регламентують виготовлення ліків в Україні, Європейська фармакопея (ЄФ) XI вид., European Medicines Agency (EMA), Фармакопея Польщі (ФП) VI і IX вид., підручник «Farmacja stosowana, Technologia postaci leku; podręcznik dla studentów farmacji» та ін.

Результати та їх обговорення. У результаті проведеного аналізу було виявлено низку відмінних ознак у технології водних витяжок із ЛРС відповідно до вимог України, ЄС і Польщі. Згідно з вимогами ЄФ і Європейського агентства ліків водні витяжки з ЛРС, так звані рослинні чаї, готують методами мацерації, настоювання і відварювання. Мацерати готують зі слизовмісної ЛРС методом холодного настоювання за кімнатної температури протягом 30 хв. Настої зазвичай готують з нижніх частин рослини, ЛРС заливають гарячою водою з початковою температурою 90-100 °С і настоюють шляхом поступового охолодження витяжки за кімнатної температури протягом 5-15 хв. Відвари зазвичай готують з коренів, кореневищ і кори шляхом відварювання ЛРС на киплячій водній бані 15-30 хв, сировину початково заливають екстрагентом кімнатної температури, а після відварювання витяжку зразу ж проціджують. Особливості технології водних витяжок з ЛРС в Польщі полягають у такому: співвідношення ЛРС до екстрагента з неслизодійними біологічно активними речовинами становить 1:10, зі слизовмісною ЛРС – 1:20; з ЛРС з кардіоглікозидами і алкалоїдами – 1:100; водні витяжки готують за масою, із цим не враховують коефіцієнти водопоглинання чи витратний коефіцієнт; для підкислення до витяжок з алкалоїдовмісної сировини додають 0,5 г кислоти цитратної на 100 г екстрагента; зі слизовмісної сировини готують мацерати тільки методом холодного настоювання (наприклад, мацерат насіння льону); настої готують тільки з ЛРС, що вміщують кардіоглікозиди (конвалії трава, адонісу трава), де сировину заливають окропом, настоюють на водній бані 15 хв і охолоджують за кімнатної температури 15 хв; з інших видів ЛРС завжди готують відвари, де сировину заливають екстрагентом кімнатної температури, нагрівають і відварюють на киплячій водній бані 30 хв, проціджують без охолодження.

Висновки. Проведено порівняльний аналіз технологічних параметрів виготовлення водних витяжок з ЛРС відповідно до вимог нормативних документів України, Європейського Союзу і Республіки Польща. Виявлено певні відмінності, зокрема у способах прописування рецептів, особливостях проведення розрахунків, у співвідношенні ЛРС до екстрагента, температурних режимах, часі екстрагування, створенні рН середовища, поняттях процесів мацерації, настоювання і відварювання. Виявлено, що проти вітчизняних правил, технологічний процес у ЄС і Польщі є оптимізованим щодо затрат часу, енергії, а в деяких випадках і сировини. Отримані результати мають практичне значення, бо постають основою для подальших наукових досліджень з обґрунтування впливу технологічних чинників на кількісний вміст основних груп БАР у виготовлених водних витяжках.

Ключові слова: лікарська рослинна сировина; відвари; настої; мацерати; аптечна технологія ліків; технологічні параметри; фармакопейні статті; аналіз

M. I. Fedorovska¹, A. V. Sinichenko², N. P. Polovko³

¹ Lesya Ukrainka Volyn National University, Ukraine

² Ivano-Frankivsk National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine

³ National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine

A comparative analysis of compounding aqueous extracts from the medicinal plant raw material in accordance with the requirements of the regulatory legal acts of Ukraine and the European Union

In the world pharmaceutical practice, there are significant differences regarding the requirements for the technological parameters of aqueous extracts from the medicinal plant raw material.

Aim. To conduct a comparative analysis of the requirements of regulatory documents of Ukraine, the European Union and Poland regarding the compounding of water extracts from the medicinal plant raw material.

Materials and methods. A comparative analysis was carried out using the systemic and structural-logical analysis. The study object was normative legal acts regulating the manufacture of medicines in Ukraine, European Pharmacopoeia (EP) XI ed., European Medicines Agency (EMA), Pharmacopoeia of Poland (PP) VI and IX ed., the textbook "Farmacja stosowana, Technologia formacji leku; podręcznik dla studentów farmacji", etc.

Results and discussion. As a result of the analysis, a number of distinctive features in the technology of water extracts from the medicinal plant raw material were identified compared to the requirements of the EU and Poland. According to the requirements of the EP and EMA, aqueous extracts from the medicinal plant raw material, the so-called herbal teas, are prepared by the methods of maceration, infusion and decoction. Macerates are prepared from the mucilaginous medicinal plant raw material using the method of cold infusion at room temperature for 30 min. Infusions are usually prepared from delicate parts of the plant, while the medicinal plant raw material is poured with hot water with an initial temperature of 90-100 °C and infused by gradually cooling the extract at room temperature for 5-15 min. Decoctions are usually prepared from roots, rhizomes and bark by boiling the medicinal plant raw material in a boiling water bath for 15-30 min, while the raw material is initially poured with an extractant at room temperature, and after boiling, the extract is immediately filtered. The peculiarities of the technology of water extracts from the medicinal plant raw material in Poland are as follows: the ratio of the medicinal plant raw material to the extractant with weak biologically active substances is 1:10, with mucus-containing medicinal plant raw material – 1:20; for the medicinal plant raw material with cardiac glycosides and alkaloids – 1:100; water extracts are prepared by mass, and water absorption coefficients or consumption coefficients are not taken into account; for acidification, 0.5 g of citric acid per 100 g of the extractant is added to extracts from the alkaloid-containing raw material; macerates are prepared from the mucilage-containing raw material only by the cold infusion method (for example, flax seed macerate); infusions are prepared only from the medicinal plant raw material containing cardiac glycosides (lily-of-the-valley herb, *Adonis vernalis* herb), the raw material is poured with boiling water, infused in a water bath for 15 min and cooled at room temperature for 15 min; decoctions are always prepared from other types of the medicinal plant raw material, in which the raw material is poured with an extractant at room temperature, heated and boiled in a boiling water bath for 30 min, filtered without cooling.

Conclusions. A comparative analysis of the technological parameters of compounding water extracts from the medicinal plant raw material in accordance with the requirements of regulatory documents of Ukraine, the European Union and the Republic of Poland has been carried out. A number of differences have been determined, particularly in the methods of drug prescribing, features of calculations, in the ratio of the medicinal plant raw material to the extractant, temperature conditions, extraction time, pH medium, the concepts of the maceration processes, infusion and decoction. It has been found that, compared to domestic regulations, the technological process in the EU and Poland is optimized in terms of time, energy and in some cases, the raw material cost. The results obtained are of practical importance since they are the basis for further scientific research to substantiate the influence of technological factors on the quantitative content of the main groups of biological active substances in the water extracts prepared.

Keywords: medicinal plant raw material; decoctions; infusions; macerates; pharmaceutical compounding; technological parameters; pharmacopoeial articles; analysis

Вступ. Водні витяжки з лікарської рослинної сировини (ЛРС), такі як відвари і настої, є одними з найдавніших лікарських форм (ЛФ), що мають тисячолітню історію застосування в різних куточках світу [1]. Тривалий час, до інтенсивного розвитку промислового виробництва ліків у ХХ столітті, водні витяжки широко виготовляли в умовах виробничих аптек. Проте в сучасних умовах різко скоротилась кількість екстемпорально виготовлених водних витяжок через трудомісткий виробничий процес, який вимагає затрат часу, енергії і людської праці. З іншого боку, у світовій фармацевтичній практиці існують суттєві розбіжності щодо вимог до технологічних параметрів, які впливають на якість водної витяжки, а саме: ступеня подрібнення ЛРС, співвідношення ЛРС до екстрагента, стандартності ЛРС і її гістологічної будови, виду біологічно активних речовин (БАР) у ЛРС, часу і температури екстрагування на водяній бані і за кімнатних умов, рН середовища тощо [2].

У нормативних документах, а також у світових наукових джерелах є розбіжності щодо визначення водних витяжок з ЛРС. Так, у Японській фармакопеї зазначено, що настої і відвари – це рідкі ліки, отримані переважно методом мацерації ЛРС у воді. У країнах колишнього Радянського Союзу, зокрема й в Україні, використовують визначення ДФ XI видання:

«Настої і відвари – це рідкі ЛФ, що є водними витяжками з ЛРС, а також водними розчинами сухих чи рідких екстрактів-концентратів» [2-4]. У Європейській фармакопеї у монографії «Рослинні чаї (Plantae ad ptisanam)» наведено таке визначення: «Рослинні чаї складаються виключно з одного або кількох рослинних лікарських засобів, призначених для приготування пероральних водних препаратів шляхом відварювання, настоювання або мацерації» [5].

У науковій літературі описано різні технологічні підходи до виготовлення як настоїв, так і відварів. Для відварів відрізняється час екстрагування на водяній бані; в окремих випадках використовують подальше витримання за кімнатної температури, а в інших – цю процедуру оминають. Для виготовлення настоїв часто ЛРС заливають окропом і залишають настоюватись за кімнатної температури, оминаючи екстрагування на водяній бані. Також є різні підходи до співвідношення ЛРС і екстрагента, а також ступеня подрібнення ЛРС [6-10].

Згідно з даними публікації [1] для виготовлення відварів у більшості випадків параметри відварювання вибирають або рандомно, або традиційним методом. Як приклад традиційного методу, корені і кореневища відварюють протягом 30 хв, а траву / листя і квітки відварюють 20 і 15 хв відповідно; за

публікацією [11], «настої готують шляхом додавання 200 мл киплячої дистильованої води до зразка ЛРС (1 г) і залишають настоюватись за кімнатної температури протягом 5 хв, а потім фільтрують за зниженого тиску; відварювання проводять шляхом додавання 200 мл дистильованої води до зразка ЛРС (1 г), нагрівають і кип'ятять протягом 5 хв, після цього суміші залишають настоюватись протягом 5 хв і потім фільтрують за зниженого тиску». Стандартна процедура, згадана в Ayurveda для приготування відвару, вимагає, щоб рослинний матеріал кип'ятили, поки початковий об'єм не зменшиться до однієї четвертої; використовують альтернативні методи, такі як холодне настоювання чи нагрівання за нижчої температури (наприклад, 60 °C) [12]. Настій і відвар виготовляють, використовуючи той же принцип, що і для мацерації – в обох випадках ЛРС замочують у кип'яченій чи холодній воді відповідно. Однак період екстрагування для настою коротший, а для відвару зразок кип'ятять у визначеному об'ємі води (наприклад, 1:4, 1:8 або 1:16) протягом визначеного часу до кінцевого об'єму 1:4 [13].

Переваги прискореного методу приготування водної витяжки із суміші ЛРС проти традиційних було обґрунтовано шляхом визначення кількісного вмісту основних груп БАР. Традиційний метод отримання відвару полягав у використанні грубо порізаної ЛРС, яку поміщали у хімічну склянку, заливали холодною водою, щільно закривали фольгою, тоді нагрівали і відварювали на киплячій водяній бані впродовж 30 хв з подальшим проціджуванням (без настоювання за кімнатної температури). Інноваційний метод полягав у використанні подрібненої до порошкового стану ЛРС, яку поміщали в попередньо нагрітий побутовий чайник (tea server за типом «французького пресу», який дозволяє якісно відцідчувати тонко подрібнену ЛРС), заливали кип'яченою водою (температура вище 90 °C); із цим враховували різні умови перемішування і час настоювання за кімнатної температури. Було підтверджено, що приготування рослинного чаю (настою) інноваційним методом дозволяє за 4 хв настоювання досягнути однакового чи більшого в 1/3-1/4 раза (за інтенсивного перемішування) вмісту контрольних БАР, якщо порівнювати з традиційним відваром [14].

Згідно з Японською фармакопеею приготування водних витяжок повністю відрізняється від інших описаних методів: «... Подрібнюють сировину, як зазначено нижче, і використовують відповідні кількості ЛРС для отримання настою або відвару: листя, квіти та цілі рослини – грубе нарізання; деревина, стебла, кора, коріння та кореневища – помірно тонке нарізання; насіння і плоди – дрібне нарізання. Приготування настою: зазвичай 50 г ЛРС замочують 50 мл води приблизно на 15 хвилин, тоді заливають 900 мл гарячої води і нагрівають 5 хвилин за кількарізного помішування. Після охолодження фільтрують через тканину. Приготування відвару: зазвичай одноденну дозу ЛРС нагрівають з 400-600 мл води до втрати приблизно половини цієї кількості води,

витрачаючи більше ніж 30 хвилин, і фільтрують через тканину в теплому стані» [15]. Тож співвідношення ЛРС/екстрагент становить: для настоїв – 50 г ЛРС до 950 мл води (1:19); для відварів – масу ЛРС не зазначено, а наведено добову дозу; початковий об'єм екстрагента становить 400-600 мл, кількість якого після процесу відварювання має зменшитись удвічі шляхом випаровування.

Описаний вище матеріал доводить, що в різних країнах застосовують свої специфічні технологічні підходи до виготовлення водних витяжок з ЛРС, які, ймовірно, враховують давній традиційний досвід аптечної технології. Переваги того чи іншого методу можна чітко обґрунтувати тільки порівнявши, як впливає конкретна технологія (необхідно враховувати кількість ЛРС, затрати енергії і часу) на вміст основних вилучених БАР.

В Україні правила приготування водних витяжок, описані в чинній нормативній документації (Стандарті МОЗ України «Вимоги до виготовлення нестерильних лікарських засобів в умовах аптек» СТ-Н МОЗУ 42-4.5 : 2015 та в Наказі МОЗ України № 197 від 7.09.93 р.) залишилися тими, які були у Фармакопеех Радянського Союзу [4, 16, 17]. Процес приготування настоїв і відварів із ЛРС є тривалим; для прискорення технології можна використовувати екстракти-концентрати, проте на сьогодні їх асортимент є обмежений. Тому актуальним є вивчення вимог нормативних документів країн Європейського Союзу до виготовлення водних витяжок з ЛРС, а також ознайомлення із досвідом аптечного виготовлення цих ЛФ у Республіці Польща.

Мета дослідження – провести порівняльний аналіз вимог нормативних документів України, Європейського Союзу і Польщі щодо виготовлення водних витяжок з ЛРС.

Матеріали та методи. Визначеної мети досягали, використовуючи системний і структурно-логічний аналіз. Об'єктом дослідження були: нормативно-правові акти, які регламентують виготовлення ліків в Україні, Європейська фармакопея (ЄФ) XI вид., European Medicines Agency (EMA), Фармакопея Польщі (ФП) VI і IX вид., підручник «Farmacja stosowana, Technologia postaci leku; podręcznik dla studentów farmacji» та ін. [5, 18-21].

Результати та їх обговорення. Вимоги до виготовлення водних витяжок у ЄФ описано в монографії «Трав'яні чаї (Plantae ad ptisanam)», а також матеріалах EMA Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC) [5, 18]. Трав'яні чаї складаються з однієї або кількох видів ЛРС, призначених для приготування водних витяжок (оральних, оромукозних, на шкірних чи для інших шляхів введення), що їх готують методами настоювання, відварювання або мацерації. Препарат готують безпосередньо перед використанням. Трав'яні чаї зазвичай відпускають у розфасованій формі або в пакетиках (Ph. Eur.). Рослина сировина, використовувана для трав'яних чаїв, може бути заздалегідь оброблена (наприклад, грубо чи тонко подрібнена тощо) [5, 18].

Зазвичай настоювання застосовують для листя, квіток, суцвіть та інших нижніх частин рослини (наприклад, плодів, насіння), тоді як відварювання або мацерація підходять для коренів, кореневищ і кори [18].

Настої (*infusa*) – це рідкі ЛЗ, виготовлені екстемпорально шляхом заливання киплячою водою цілої або подрібненої до відповідного розміру ЛРС з подальшим настоюванням протягом певного періоду часу, зазвичай від 5 до 15 хвилин, якщо не зазначено інше. Відповідну технологічну операцію називають «настоюванням» («*infusion*»). Використання окропу є важливим для зниження мікробного біонавантаження рослинного засобу. Це визнано Європейською фармакопеею у визначенні різних рекомендацій щодо мікробіологічної якості лікарських засобів, які містять рослинні субстанції та/або рослинні препарати [18].

Відвари (*decocta*) – це рідкі ЛЗ, виготовлені екстемпорально шляхом заливання холодною водою подрібненої ЛРС з подальшим нагріванням до кипіння і кип'ятіння протягом певного періоду часу залежно від типу і розміру ЛРС, зазвичай протягом 15-30 хвилин, якщо не зазначено інший час. Відповідну операцію називають «відварюванням» («*decoction*»). Відварювання, як правило, не застосовують до ЛРС, що містить леткі БАР [18].

Мацерати (*macerata*) – це рідкі ЛЗ, виготовлені екстемпорально шляхом замочування подрібненої ЛРС у воді кімнатної температури протягом визначеного періоду часу, як правило, протягом 30 хвилин, якщо не зазначено інший час. Таку операцію називають «намочуванням» («*maceration*»). Коли мацерацію виконують з м'яким нагріванням за температури, вищої за кімнатну, але не до кипіння, процес називають «проварюванням» («*digestion*») [18].

Характеристику методів екстрагування для отримання водних витяжок з ЛРС наведено в табл. 1.

У ДФУ 2.0 на сьогодні відсутні вимоги до виготовлення водних витяжок з ЛРС, проте правила технології затверджено в Настанові 42-4.5 : 2015 і Наказі МОЗ № 197 [16, 17]. У Республіці Польща правила

приготування цих ЛФ описано у Фармакопії Польщі VI і IX видання [19, 20]. Особливості процесу екстрагування ЛРС для отримання водних витяжок згідно з вимогами нормативних документів України [16, 17], Польщі [21, 22], ЄС [5] наведено в табл. 2-4.

У європейських нормативних документах не зазначено конкретного співвідношення ЛРС до екстрагента. Порівняльну характеристику щодо врахування співвідношення ЛРС до екстрагента в нормативних документах України і Польщі наведено в табл. 5.

Досліджувані матеріали свідчать, що відповідно до вимог нормативних документів у Польщі для виготовлення водних витяжок взагалі не використовують такі співвідношення сировина/екстрагент, як 1:30 та 1:400. Окрім того, для одержання витяжок з ЛРС, що вміщує сильнодіючі БАР, користуються співвідношенням 1:100, тоді як в Україні – 1:400.

Виписування рецептів мікстур з водними витяжками у Польщі має також низку особливостей, що полягають у такому:

- водні витяжки виписують за масою, а не за об'ємом;
- рідини, такі як настойки, рідкі екстракти, еліксири, ароматні води, сиропи, нашатирно-анісові краплі, водні розчини виписують за масою;
- виписуючи водні витяжки з ЛРС, спочатку зазначають назву рослини, тоді сировини, а вкінці – назву ЛФ (настій, відвар, мацерат) [21, 22].

Rp. *Primulae rad. decocti* 3,0/ 100,0
Ammonii anisati spir. 2,5
Codeini phosphatis 0,1
Sir. simplicis ad 120,0

Mf mixt.

D.S. 4 x dziennie łyżkę

Rp. *Salviae fol. decocti* 200,0
Gallae tinct. 15,0

Mf mixt.

M.D.S. Do płukania jamy ustnej

Таблиця 1

Методи екстрагування в технології водних витяжок з ЛРС згідно з вимогами ЄФ і Європейського агентства ліків [5, 18]

Метод екстрагування/ водна витяжка	Вид ЛРС	Початкова температура екстрагента	Особливості екстрагування/ робоча температура	Час робочого екстрагування
Настоювання/ настій	Листя, квітки, суцвіття, плоди, насіння	90-100 °С	Настоювання шляхом поступового охолодження витяжки за кімнатної температури	5-15 хв
Відварювання/ відвар*	Корені, кореневища, кора	Кімнатна	Відварювання на киплячій водяній бані	15-30 хв
Намочування, чи мацерація / мацерат	Корені, кореневища	Кімнатна	Настоювання за кімнатної температури	30 хв
Проварювання / мацерат	Не зазначено	Кімнатна	Нагрівання на водяній бані за 40-50 °С	Не зазначено

Примітка: * – відварювання, як правило, не застосовують до ЛРС, що містять леткі БАР.

Таблиця 2

Технологічні параметри приготування водних витяжок з ЛРС в Україні

Технологічні параметри		Назва водної витяжки		
		Відвари	Настої	Слизи*
Види ЛРС		Кора, корені, кореневища; рідше листя**	Трава, листя, квітки, плоди, насіння	Корені (алтеї корені), насіння
Вид БАР		Алкалоїди, сапоніни, таніни, антраглікозиди та ін.	Ефірні олії, серцеві глікозиди та ін.	Слизи
Початкова температура екстрагента		Кімнатна	Кімнатна	Кімнатна
Час екстрагування	на киплячій водяній бані***	30 хв	15 хв	–
	за кімнатної температури****	10 хв	45 хв	30 хв

Примітки: * – слизи льону насіння, айви насіння готують за специфічною технологією;

** – мучниці листя, брусниці листя, бадану листя, сени листя;

*** – тривалість настоювання витяжок на водяній бані об'ємом 1000-3000 мл збільшується на 10 хв і відповідно становить: для настоїв – 25 хв, відварів – 40 хв;

**** – відвари з ЛРС, яка містить таніни й антраглікозиди, проціджують негайно після виготовлення; відвари з листя сени проціджують після повного охолодження.

Таблиця 3

Технологічні параметри приготування водних витяжок з ЛРС в Польщі

Технологічні параметри		Назва водної витяжки		
		Відвари	Настої (напари)	Мацерати
Вид БАР		Алкалоїди, сапоніни, таніни та ін.	Серцеві глікозиди (конвалії трава, горицвіту трава)	Слизи (алтеї корені, льону насіння)
Початкова температура екстрагента		Кімнатна	90-100 °C	Кімнатна
Час екстрагування	на киплячій водяній бані*	30 хв	15 хв	–
	за кімнатної температури	–	15 хв	30 хв

Примітки: * – якщо в інфундирці кількість екстрагента становить 100-200 г, то тривалість процесу від заливання водою до кінця настоювання становить 45 хв без контролю температури, а якщо маса води в інфундирці менше 100 г і більше 200 г, – необхідно контролювати температуру і після досягнення 90 °C фіксувати 30 хв.

Таблиця 4

Технологічні параметри приготування водних витяжок з ЛРС в ЄС

Технологічні параметри		Назва водної витяжки		
		Відвари*	Настої (напари)	Мацерати
Вид ЛРС		Корені, кореневища, кора та ін.	Листя, квітки, суцвіття, плоди, насіння	Корені, кореневища
Початкова температура екстрагента		Кімнатна	90-100 °C	Кімнатна
Час екстрагування	на киплячій водяній бані	15-30 хв	–	–
	за кімнатної температури	–	5-15 хв	30 хв

Примітка: * – відвари можна готувати із всіх видів сировини, крім тих, що вміщують ефірні олії і слизи.

Порівняльна характеристика співвідношення ЛРС і екстрагента

Країна	Співвідношення ЛРС і екстрагента / Вид ЛРС залежно від складу БАР				
	1:10	1:20	1:30	1:100	1:400
Україна	Усі види рослин, крім ЛРС із сильнодіючими БАР і винятків	Алтеї корінь	Валеріани кореневища з коренями; горицвіту трава; конвалії трава; споришу трава; китяток сенегі корені; синюхи кореневища з коренями; мильнянки кореневища з коренями; луківки надморської бульби; льону насіння; маткові ріжки	–	ЛРС, що вміщує сильнодіючі БАР – алкалоїди і кардіоглікозиди (термопису трава; беладонни листя; наперстянки листя та ін.)
Польща	Усі види рослин, крім ЛРС із сильнодіючими БАР і слизами	ЛРС, що вміщує слизи (алтеї корінь, льону насіння)	–	ЛРС, що вміщує сильнодіючі БАР – алкалоїди і кардіоглікозиди*	–

Примітка: * – через високу токсичність настої з наперстянки пурпурової чи наперстянки шерстистої не готують.

Під час виготовлення водних витяжок не враховують коефіцієнт водопоглинання, а після екстрагування ЛРС промивають додатково кількістю води, доводячи витяжку до необхідної маси [21, 22].

Відмінності є і в приготуванні витяжок з ЛРС, що вміщують алкалоїди. Технологія спрощена, бо ЛРС підкислюють кислотою цитратною. Приклад: *Iresacanthae desocoti* 100,0. Сировину (1,0 г) заливають в інфундирці розрахованою кількістю води (100 г), до якої додають кислоту цитратну в кількості 0,5 г на 100,0 г води. Після відварювання гарячу витяжку нейтралізують 10 % розчином аміаку в кількості 25 крапель на кожні 100,0 г використаної води. Нейтралізація відвару спрямована на підвищення його стабільності й уникнення несумісності [23].

У вітчизняній же практиці ЛРС підкислюють 0,83 % розчином кислоти хлоридної розведеної, кількість якого має бути еквівалентною за масою вмісту

алкалоїдів і чистого HCl. Проведення відповідних розрахунків вимагає часу і необхідних знань.

Специфічний підхід до аптечного виготовлення слизів в Україні наведено в табл. 6 [16, 17]. У Польщі водні витяжки з ЛРС, що вміщують слизи (алтеї корені, льону насіння), характеризуються певними відмінностями: витяжки називають мацератами; співвідношення ЛРС/екстрагент становить 1:20, витяжки готують тільки методом холодної мацерації протягом 30 хв.

Порівняльну характеристику приготування водних витяжок з алтеї коренів в Україні і Польщі наведено в табл. 7.

Проведений аналіз свідчить, що важливим аспектом в екстемпоральній технології водних витяжок у Польщі є оптимізація технологічного процесу, а саме:

- уніфікований підхід до співвідношення маси ЛРС і екстрагента;

Таблиця 6

Особливості екстемпорального виготовлення водних витяжок зі слизовмісної ЛРС відповідно до вітчизняних технологічних правил

Найменування ЛРС, що містить слизи	Місце локалізації слизу в ЛРС	Особливості технології	Співвідношення ЛРС до екстрагента
Алтеї корінь	Всередині клітини	Настояють за кімнатної температури 30 хв	1:20
Льону насіння	У поверхневому шарі насіння	Збовтують з гарячою водою 15 хв	1:30
Айви насіння	В епідермісі	Струшують з холодною водою 5 хв	1:50
Подорожника насіння	У поверхневому шарі насіння	Збовтують з гарячою водою 15 хв	1:10
Салепу бульби	Всередині клітини	Додають етанол, холодну та кип'ячену воду, збовтують до охолодження	1:100

Таблиця 7

Відмінності приготування водної витяжки з алтеї коренів в Україні і Польщі

Україна	Польща
Назва ЛФ	
Настій /слиз кореня алтеї	Кореня алтеї мацерат
Зразок рецепта	
Rp: Inf. rad. Althaeae 100 ml Sirupi simplices ad 150 ml	Rp: Althaeae rad. mac. 100,0 Sirupi simplices ad 150,0
Розрахунки	
Для розрахунку маси ЛРС і об'єму води враховують витратний коефіцієнт, який для співвідношення 1:20 (5 % ЛРС) становить 1,3: $m(\text{ЛРС}) = 5 \cdot 1,3 = 6,5 \text{ г}$ $V(\text{води}) = 100 \cdot 1,3 = 130 \text{ мл}$	Витратний коефіцієнт не враховують, воду дозують за масою: $m(\text{ЛРС}) = 5,0 \text{ г}$ $m(\text{води}) = 100,0 \text{ г}$
Особливості технології	
Для запобігання потраплянню у витяжку крохмалю: • для розрахунку маси інгредієнтів враховують витратний коефіцієнт, а отже, використовують більшу кількість ЛРС і води, для забезпечення відповідного вмісту БАР і об'єму витяжки; • після процесу мацерації ЛРС не відтискають; • після холодного настоювання ЛРС повторно промивають водою, доводячи до необхідного об'єму 100 мл	Для запобігання потраплянню у витяжку крохмалю використовують ЛРС з відповідним ступенем подрібнення і попередньо промиту водою: • ЛРС має проходити через сито діаметром 3,15 мм; • попередньо ЛРС промивають водою, помістивши її у лійку на марлевій серветці; • після холодного настоювання протягом 30 хв мацерат проціджують у контейнер для відпуску, ЛРС повторно промивають водою, злегка відтискають (за потреби на вагах доводять витяжку до маси 100,0 г)
Переваги методу	
Скорочений технологічний цикл – відсутня стадія додаткового подрібнення і просіювання ЛРС; відсутня стадія попереднього промивання ЛРС	Не потрібно проводити додаткові розрахунки з використанням витратного коефіцієнта; не потрібно збільшувати кількість вихідних інгредієнтів, а отже, і вартість ЛЗ

- спрощення розрахунків: відсутній коефіцієнт водопоглинання, витратний коефіцієнт, використання кислоти цитратної для підкислення витяжок із ЛРС з алкалоїдами;
- для більшості ЛРС, за винятком сировини із вмістом слизу і кардіоглікозидів, готують відвари;
- уніфікована технологія мацератів із сировини, що вміщує слизи;
- настої (так звані «напари») готують тільки із сировини, що вміщує кардіоглікозиди;
- скорочений час екстрагування – максимум до 45 хв, зокрема враховують час, необхідний для нагрівання водяної бані.

Аналізуючи підхід ЄС, можемо назвати позитивними аспектами те, що тут чітко розмежовано технологічні процеси під час виготовлення водних витяжок з ЛРС, а саме:

- мацерація (maceration) – екстрагування за кімнатної температури впродовж 30 хв;
- настоювання (infusion) – заливання ЛРС окропом і настоювання за кімнатної температури впродовж 5-15 хв;
- відварювання (decotion) – екстрагування ЛРС на киплячій водяній бані 15-30 хв;
- проварювання (digestion) – екстрагування ЛРС на водяній бані за температури 40-50 °C впродовж часу, зазначеного для конкретного випадку.

Технологічний процес водних витяжок є оптимізованим і вимагає менших затрат часу, енергії і кількості застосованих технологічних операцій, якщо порівнювати з вимогами вітчизняних нормативних документів.

Висновки та перспективи подальших досліджень. Проведено порівняльний аналіз технологічних параметрів виготовлення водних витяжок з ЛРС згідно з вимогами нормативних документів України, Європейського Союзу і Республіки Польща. Виявлено певні відмінності, зокрема у способах прописування рецептів, особливостях проведення розрахунків, у співвідношенні ЛРС та екстрагенту, температурних режимах, часі екстрагування, створенні рН середовища, поняттях процесів мацерації, настоювання і відварювання. Виявлено, що проти вітчизняних правил технологічний процес у ЄС і Польщі є оптимізованим щодо затрат часу, енергії, а в деяких випадках і сировини. Отримані результати мають практичне значення, бо постають основою для подальших наукових досліджень з обґрунтування впливу технологічних чинників на кількісний вміст основних груп БАР у виготовлених водних витяжках. Тільки на підставі науково обґрунтованих результатів можна пропонувати зміни до чинних нормативних документів і теоретичних матеріалів.

Конфлікт інтересів: відсутній.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Dekebo A. Plant Extracts. 2019. DOI: 10.5772/intechopen.79069.
2. Melnyk H., Yarnykh T., Buryak M. Pharmacopeial aspects of preparation of infusions and decoctions in pharmacies. *EUREKA: Health Sciences*. 2021. Vol. 4. P. 87-93. DOI: 10.21303/2504-5679.2021.001971.
3. Тихонов О. І., Ярних Т. Г. Аптечна технологія ліків : підруч. для студентів вищ. навч. закл. 5-е вид. Вінниця : Нова книга, 2019. 536 с.
4. Государственная Фармакопея СССР. Вып. 2. Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье / МЗ СССР. 11-е изд., доп. Москва : Медицина, 1989. 400 с.
5. Council of Europe. European Pharmacopoeia XI. Strasbourg : Council of Europe. URL: <https://www.edqm.eu/en/european-pharmacopoeia-ph-eur-10th-edition>.
6. Han S., Zhang H., Wang Y. Investigation of Chinese Herbal Decoctions with Enzymatic Hydrolysis and Sequential Fermentation as Potential Nutrient Supplements. *Applied Sciences*. 2023. Vol. 13. P. 2154-2170. DOI: 10.3390/app13042154.
7. Tomou E. M., Peppas E., Trichopoulou A. Consumption of herbal infusions/decoctions and tea in Greece: a Planeterranean perspective on the results of Hydria survey. *Journal of Translational Medicine*. 2023. Vol. 21. P. 899 DOI: 10.1186/s12967-023-04781-5.
8. Bitwell C., Indra S. S., Lukec C., Kakoma M. K. A review of modern and conventional extraction techniques and their applications for extracting phytochemicals from plants. *Scientific African*. 2023. Vol. 19. e01585 DOI: 10.1016/j.sciaf.2023.e01585.
9. Abubakar A. R., Haque M. Preparation of medicinal plants: Basic extraction and fractionation procedures for experimental purposes. *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences*. 2020. Vol. 12. P. 1-10. DOI: 10.4103/jpbs.JPBS_175_19.
10. Zayapor M. N., Syahida M. Herbal infusion – processing techniques, bioactivity, quality, and safety. *Food Research*. 2023. Vol. 6 (Suppl. 2). P. 134-154. DOI: 10.26656/fr.2017.6(S2).019.
11. Decoction, infusion and hydroalcoholic extract of cultivated thyme: Antioxidant and antibacterial activities, and phenolic characterisation / N. Martins et al. *Food Chemistry*. 2015. Vol. 167. P. 131-137. DOI: 10.1016/j.foodchem.2014.06.094.
12. Daswani P. G., Ghadge A. A., Brijesh S., Birdi T. J. Preparation of Decoction of Medicinal Plants: A Self-Help Measure? *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*. 2011. Vol. 17 (12). P. 1099-1100. DOI: 10.1089/acm.2011.0217.
13. Azwanida N. N. A Review on the Extraction Methods Use in Medicinal Plants, Principle, Strength and Limitation. *Medicinal & Aromatic Plants*. 2015. Vol. 4 (3). P. 196-202. DOI: 10.4172/2167-0412.1000196.
14. Quick and easy preparation method for decoction of Kampo formula inspired by the method of boiling powdered crude drugs in the Song period of China / T. Fueki et al. *Traditional & Kampo Medicine*. 2015. Vol. 2 (2). P. 67-73. DOI: 10.1002/tkm2.1023.
15. The Japanese Pharmacopoeia. XVII ed. (2016). Available at: <https://www.pmda.go.jp/english/rs-sb-std/standards-development/jp/0019.html>.
16. Стандарт МОЗ України «Вимоги до виготовлення нестерильних лікарських засобів в умовах аптеки» СТ-Н МОЗУ 42-4.5:2015 / за ред. проф. О. І. Тихонова і проф. Т. Г. Ярних. Київ, 2015. 109 с.
17. Про затвердження Інструкції по приготуванню в аптеках лікарських форм з рідким дисперсійним середовищем : наказ МОЗ України від 07.09.93 № 197. *Відомості Верховної Ради України*. 1993.
18. Committee on Herbal Medicinal Products- HMPC. EMA/HMPC/5829/2010 Rev.1. Glossary On Herbal Teas. 2010. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/glossary-herbal-teas_en.pdf.
19. Farmakopea Polska VI. Polskie Towarzystwo Farmaceutyczne, Warszawa, 2002. 1176 s.
20. Farmakopea Polska IX. Polskie Towarzystwo Farmaceutyczne, Warszawa, 2011. 3738 s.
21. Sznitowska M. Farmacja stosowana, Technologia postaci leku; podręcznik dla studentów farmacji. PZWL, Warszawa, 2017. 730 s.
22. Jachowicz R. Receptura apteczna – podręcznik dla studentów farmacji. PZWL, Warszawa, 2021. 640 s.
23. Zhang X. F., Yang J. L., Chen J. Y. P. Optimization of a Decoction Process for an Herbal Formula Using a Response Surface Methodology. Shi. *Journal of AOAC International*. 2017. Vol. 100 (6). P. 1776-1784. DOI: 10.5740/jaoacint.17-0022.

REFERENCES

1. Dekebo, A. (2019). Plant Extracts. doi: 10.5772/intechopen.79069.
2. Melnyk, H., Yarnykh, T., Buryak, M. (2021). Pharmacopeial aspects of preparation of infusions and decoctions in pharmacies. *EUREKA: Health Sciences*, 4, 87-93. doi: 10.21303/2504-5679.2021.001971.
3. Tikhonov, O., Yarnykh, T. (2019). Chemist's technology of drugs: The manual for students of higher schools. V vydannia. Vinnytsia.
4. Gosudarstvennaya Farmakopeya SSSR (1989). Vip. 2. Obshchie metodi analiza. Lkarstvennoe rastitelnoe sire. MZ SSSR. 11-e izd., dop. Moscow.
5. Council of Europe. European Pharmacopoeia XI. Strasbourg: Council of Europe. Available at: <https://www.edqm.eu/en/european-pharmacopoeia-ph-eur-10th-edition>.
6. Han, S., Zhang, H., Wang, Y. (2023). Investigation of Chinese Herbal Decoctions with Enzymatic Hydrolysis and Sequential Fermentation as Potential Nutrient Supplements. *Applied Sciences*, 13, 2154-2170. doi: 10.3390/app13042154.
7. Tomou, E. M., Peppas, E., Trichopoulou, A. (2023). Consumption of herbal infusions/decoctions and tea in Greece: a Planeterranean perspective on the results of Hydria survey. *Journal of Translational Medicine*, 21, 899. doi: 10.1186/s12967-023-04781-5.
8. Bitwell, C., Indra, S. S., Lukec, C., Kakoma, M. K. (2023). A review of modern and conventional extraction techniques and their applications for extracting phytochemicals from plants. *Scientific African*, 19, e01585. doi: 10.1016/j.sciaf.2023.e01585.
9. Abubakar, A. R., Haque, M. (2020). Preparation of medicinal plants: Basic extraction and fractionation procedures for experimental purposes. *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences*, 12, 1-10. doi: 10.4103/jpbs.JPBS_175_19.
10. Zayapor, M N, Syahida, M. (2023). Herbal infusion – processing techniques, bioactivity, quality, and safety. *Food Research*, 6 (2), 134-154. doi: 10.26656/fr.2017.6(S2).019.

11. Martins, N., Barros, L., Santos-Buelga, C., Silva, S., Henriques, M., Ferreira, I. (2015). Decoction, infusion and hydroalcoholic extract of cultivated thyme: Antioxidant and antibacterial activities, and phenolic characterisation. *Food Chemistry*, 167, 131-137. doi: 10.1016/j.foodchem.2014.06.094.
12. Daswani, P. G., Ghadge, A. A., Brijesh, S., Birdi, T. J. (2011). Preparation of Decoction of Medicinal Plants: A Self-Help Measure? *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 17 (12), 1099-1100. doi: 10.1089/acm.2011.0217.
13. Azwanida, N. N. (2015). A Review on the Extraction Methods Use in Medicinal Plants, Principle, Strength and Limitation. *Medicinal & Aromatic Plants*, 4 (3), 196-202. doi:10.4172/2167-0412.1000196.
14. Fueki, T., Makino, T., Matsuoka, T., Beppu, M., Sunaga, T., Tanaka, K. et al. (2015). Quick and easy preparation method for decoction of Kampo formula inspired by the method of boiling powdered crude drugs in the Song period of China. *Traditional & Kampo Medicine*, 2 (2), 67-73. DOI: 10.1002/tkm2.1023.
15. The Japanese Pharmacopeia. XVII ed. (2016). Available at: <https://www.pmda.go.jp/english/rs-sb-std/standards-development/jp/0019.html>.
16. Standart MOZ Ukrainy. (2015). Vymogy do vygotovlennia nesterylnykh likarskykh zasobiv v umovakh aptek. ST-N MOZU 42-4.5:2015 / Za red. prof. O. I. Tykhonova i prof. T. G. Yarnykh. Kyiv.
17. Pro zatverdzhennia Instruksii po prygotuvanniu v aptekakh likarskykh form z ridkym dyspersiinym seredovyschem: nakaz MOZ Ukrainy vid 07.09.93 № 197 / Vidomosti Verkhovnoi Rady Ukrainy.1993.
18. Committee on Herbal Medicinal Products-HMPC. EMA/HMPC/5829/2010 Rev.1. Glossary On Herbal Teas. 2010. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/glossary-herbal-teas_en.pdf.
19. Farmakopea Polska. (2002). VI. Polskie Towarzystwo Farmaceutyczne, Warszawa.
20. Farmakopea Polska. (2011). IX. Polskie Towarzystwo Farmaceutyczne, Warszawa.
21. Sznitowska, M. (2017). Farmacja stosowana, Technologia postaci leku; podręcznik dla studentów farmacji. PZWL, Warszawa.
22. Jachowicz, R. (2021). Receptura apteczna – podręcznik dla studentów farmacji. PZWL. Warszawa.
23. Zhang, X. F., Yang, J. L., Chen, J., Shi, Y. P. (2017). Optimization of a Decoction Process for an Herbal Formula Using a Response Surface Methodology. *Journal of AOAC International*, 100 (6), 1776-1784. doi: 10.5740/jaoacint.17-0022.

Відомості про авторів:

Федоровська М. І., доктор фармацевтичних наук, професор, завідувачка кафедри фармації та фармакології, Волинський національний університет імені Лесі Українки. E-mail: fedorovska.mariana@vnu.edu.ua. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6479-6042>

Сініченко А. В., кандидат фармацевтичних наук, асистентка кафедри фармацевтичного управління, технології ліків та фармакогнозії, Івано-Франківський національний медичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: annasinichenko@ukr.net. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3817-1801>

Половко Н. П., доктор фармацевтичних наук, професор кафедри аптечної технології ліків, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: polovko.np@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1224-1739>

Information about authors:

Fedorovska M. I., Doctor of Pharmacy (Dr. habil.), professor, the head of the Department of Pharmacy and Pharmacology, Lesya Ukrainka Volyn National University. E-mail: fedorovska.mariana@vnu.edu.ua. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6479-6042>

Sinichenko A. V. Candidate of Pharmacy (Ph.D.), teaching assistant of the Department of Pharmaceutical Management, Drug Technology and Pharmacognosy, Ivano-Frankivsk National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: annasinichenko@ukr.net. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3817-1801>

Polovko N. P., Doctor of Pharmacy (Dr. habil.), professor of the Department of Pharmaceutical Technology of Drugs, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: polovko.np@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1224-1739>

Надійшла до редакції 08.01.2024 р.