

УДК 615.355

- ¹В.И. Литвиненко, д.хим.н., проф., гл. науч. сотр.
²Т.П. Попова, к.фарм.н., с.н.с.
²С.И. Дихтярев, д.фарм.н. проф. каф. пром. фармац. и эконом.
²Н.В. Попова, к.фарм.н., доцент каф. фармакогн.
²Н.Ф. Маслова, д.биол.н., проф., Ученый секретарь
- ¹ГП «Государственный научный центр лекарственных средств и медицинской продукции», г. Харьков
Национальный фармацевтический университет, г. Харьков

ОСНОВНЫЕ ТЕНДЕНЦИИ В СОЗДАНИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ НА ОСНОВЕ СОЕДИНЕНИИ ИЗ РАСТЕНИЙ

В последние годы в Украине, в России и в других странах все большее внимание уделяется развитию фитотерапии, которая из вспомогательного приобретает статус самостоятельного направления в лечении человека.

Практически во всем мире фитотерапия давно является частью официальной медицины, однако в Украине признание традиционной медицинской деятельности фитотерапия получила в 2002 году. До этого момента данный метод лечения относили к нетрадиционным и официальное одобрение со стороны государства отсутствовало, несмотря на то, что биологически активные вещества (БАВ) лекарственных растений, или их части, которые являются основой фитотерапии, входили в состав многих лекарственных средств. Если же рассматривать зарождение метода лечения травами, то его истоки уходят в глубины веков, при этом ряд теоретических подходов и методов лечения с успехом используется в настоящее время.

Сегодня фитотерапию определяют как метод лечения различных заболеваний с разной степенью тяжести лекарственными средствами, имеющими растительное происхождение. Однако для того, чтобы фитотерапия получила официальное одобрение государства, необходимо было провести целый комплекс научно-исследовательских и информационно-аналитических мероприятий с целью проверки эмпирического опыта и создания официальных методических рекомендаций.

Итогом совместной работы ведущих ученых и практикующих врачей стал вывод о том, что фитотерапия вовсе не относится к разряду необоснованных наук, а имеет четкую научную платформу [36].

Если ранее в Украине научные результаты фитохимических и фитотерапевтических исследований публиковались в «Фармацевтичному журналі», «Віснику фармації» и «Фармакоме», то в настоящее время специализированные журналы, а именно: «Фітотерапія. Часопис» (Украина), «Практическая фитотерапия» (Россия), «Fitoterapia» (Италия) и другие, широко освещают современные достижения в области исследований, практического применения растений и лекарственных средств на их основе в лечении различных заболеваний.

Фитохимические препараты на основе БАВ растений занимали ведущие позиции в номенклатуре лекарственных средств Украины и других республик СССР (30-40%). Это было существенным отличием от ассортимента многих

ведущих стран мира, где предпочтение отдавалось препаратам синтетического происхождения.

В последнее время ситуация изменилась. В странах Европы и Северной Америки создание и производство средств из растительного сырья идет со значительным опережением, например, фитохимические препараты в США уже составляют около 50% в общей номенклатуре.

Одним из научных направлений в исследованиях ГП «ГНЦЛС» многие годы являлось создание фитохимических препаратов. Ученые ГП «ГНЦЛС» в сотрудничестве с другими научными организациями и предприятиями Украины, России в последние 20 лет работали над созданием новых оригинальных фитохимических препаратов, при этом было разработано и внедрено более 100 наименований, причем все исследования выполнялись комплексно с участием фитохимиков, фармакологов, аналитиков, технологов и других специалистов [15].

Получены весомые результаты при исследовании индивидуальных соединений фенольной природы (рутин, кверцетин, ликуразид, байкалин и др.), продуктов химической трансформации и полусинтеза (лютеолин, соли байкалина с аминокислотами), суммарные и комбинированные препараты (фламин, калефлон, камилофлан, флакарбин, байкамин и др.) [2].

По результатам исследований флавоноидов, гидроксикоричных кислот и других классов БАВ из растений разработана научная концепция, основы которой заложены еще в 60-е годы двадцатого столетия в ХНИХ-ФИ (ГНЦЛС) [3]. Суть ее состоит в комплексной переработке растительного сырья с получением ряда активных субстанций, вспомогательных и других полезных продуктов, с интенсификацией процессов переработки, аналитическим сопровождением и стандартизацией [6].

Концепция нашла развитие в принципиальных положениях по разработке лекарственных средств: от химической субстанции через оптимальную лекарственную форму к эффективному и безопасному лекарственному препарату [4].

При комплексном исследовании БАВ рода Шлемник проведено изучение более 100 видов из флоры СССР. Выделены и установлена химическая структура более 100 флавоноидных агликонов и их гликозидов. С участием фармакологов и клиницистов создано более 10 препаратов на основе только флавоноидов Шлемника байкальского -

Біологія та фармація =

«скутелла» - измельченный корень в гранулах и капсулах, жидкий экстракт во флаконах, «скутекс» - сухой экстракт в таблетках, байкалинат лизина - 20% раствор в ампулах («зилинат»), байкалинат лизина с аминокислотами в таблетках («байкамин»), байкалинат лизина с аспаркамом («аспалонат») в таблетках, байкалинат гистидина («гистинат») в таблетках, байкалинат эфедрина («байкафед») в таблетках, байкалинат аргинина раствор в ампулах (в разработке), сухой экстракт из травы в таблетках и др. Для анализа сырья, субстанций и лекарственных форм разработаны и предложены вещества - стандарты - байкалин и скутелларин [6, 20, 21, 22].

На основе валерианы созданы такие препараты как: «Валерика» - измельченные корни в гранулах и капсулах, «Валерика-настойка» во флаконах, «Валевигран» в капсулах, «Меновален» в гранулах, «Тривалумен» в гранулах, «Седавит» в растворе и таблетках и др. [1, 14, 20].

Препараты валерианы анализируют не только по экстрактивным веществам, как было ранее, но и по содержанию аминокислот, как в «Валевигране», содержанию свободных и связанных жирных кислот, валереновой кислоты как в современных настойках, по содержанию фенольных соединений как в «Меновалене» и т.д. [32]. Следует отметить и современный подход к стандартизации многокомпонентных лекарственных средств растительного происхождения с использованием веществ-маркеров, который был разработан в НИИ фармакологии и токсикологии АМН Украины [9].

Созданы ряд комплексных препаратов, в состав которых введены экстракты боярышника, пустырника и аминокислоты таурина («Кратал»), «Релаксин» - аналог препарата «Персен-форте» на основе сухих экстрактов валерианы, мяты и Melissa и др. [1, 20].

В ходе разработки препаратов бессмертника (фламин в таблетках, экстракт сухой в гранулах, аренарин в мази) и мобилизации сырьевой базы обследованы большинство видов этого рода из флоры СССР и показано, что большинство из них могут быть использованы в производстве препаратов желчегонного и противовоспалительного действия [19].

Важным достижением в применении концепции - использование веществ природного происхождения, которые проявляя тот или иной лекарственный эффект, повышают саногенез, то есть мобилизуют резервы организма, направленные на усиление его защиты по отношению к разнообразным патогенетическим факторам [15].

В частности при разработке препаратов шлемника определены важные перспективные направления в создании радиопротекторных лекарственных средств [30], средств ноотропного [8, 35], противоракового [7], противовоспалительного действия [16] и других [20, 34].

Для стандартизации растительного сырья проведена значительная работа по созданию монографий на ряд видов лекарственных растений и сырья, которые гармонизированы с Европейской Фармакопеей и включены в Государственную фармакопею Украины [5, 10-12, 28].

Требования к различным лекарственным растениям мировой флоры, которые вводятся в обиход на фарма-

цевическом рынке Украины, обобщены в монографии «Лекарственные растения мировой флоры» [27].

Одним из новых подходов к созданию лекарственных средств на основе фенольных соединений из растений является исследование взаимодействия с ферментными системами человека, например, лютеолина с протеазами, циклооксигеназами, фосфодиэстеразами, ксантиноксидазами и др. [29, 31].

При исследовании ряда флавоноидов (генистеин, софорикозид, флаваноллигнаны расторопши и др.) обнаружены новые виды фармакологического действия: остеотропные свойства и влияние на обменные процессы кальция в костях [18].

Исследования ряда авторов показали, что около 30% всех лекарственных препаратов, находящихся в клинической практике, проявляют свои лекарственные эффекты в качестве ингибиторов специфических ферментов-мишеней [13, 23, 33].

Поэтому новые лекарства для борьбы с болезнями можно прогнозировать лишь при увеличении доли препаратов, являющихся ингибиторами определенных ферментных систем организма [14, 20, 29].

Одним из перспективных направлений в исследованиях авторов является привлечение производных флавонов растительного происхождения (лютеолин, апигенин, байкалин, скутелларин и др.) к созданию эффективных препаратов в различных лекарственных формах [28, 29].

Среди новых комплексных фитохимических препаратов, разработанных в ГП ГНЦЛС совместно с заводами Украины, можно отнести «Уронефрон» (на основе экстрактов (растений), разработанный в форме капель, геля, таблеток на ОАО «Фармак». Препарат рекомендован для растворения мочевых конкрементов, обладает противовоспалительным, мочегонным, спазмолитическим и антимикробным действием [31]. Концепция создания фитохимических препаратов ГНЦЛС находит применение и развитие в современных условиях. Помимо традиционных подходов к выделению сложных комплексов природных соединений и целенаправленной модификации выделенных БАВ с целью получения соединений с заданными свойствами, важный акцент сделан в отношении усовершенствования методик выделения и анализа природных соединений на основе методов ГХ, ГЖХ, ЯМР, ПМР спектроскопии с проведением их валидации [1, 5, 17].

Комплексный препарат «Фларосукцин» в виде суспензии (ЗАО НПЦ «Борщаговский ХФЗ») на основе экстрактов астрагала серпоплодного, листьев березы, цветков липы и буферной смеси, поддерживающей рН мочи в пределах физиологической нормы. Препарат применяется для лечения почечной недостаточности и профилактики мочекаменной болезни.

Разработан ряд препаратов для лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы: «Тыквеол», суппозитории ОАО «Монфарм» на основе масла семян тыквы; «Адено-Ritz», капсулы (ОАО «ГМ Фармацевтикалс», Грузия, на основе вееролистной пальмы *Serenoa repens*, африканской сливы *Rugueum africanum* и листьев крапивы *Urtica dioica* [24, 25].

Изучен комбинированный препарат «Камавит» (ООО «Нутримед») на основе экстрактов якорцев стелющихся, гинкго билоба, лимонника, который рекомендуется применять для усиления либидо, восстановления и поддержания эрекции, повышения общего тонуса организма.

Указанное можно дополнить тем, что и на основе БАВ растений в настоящее время разрабатываются и внедряются в производство практически все наиболее применяемые виды лекарственных форм: от простых настоек и экстрактов до инъекционных, таблетированных, аэрозольных, мягких и других. Важным является также факт проведения исследований по фармацевтической разработке с комплексом фармакотехнологических исследований, работ по стандартизации и валидации методов изготовления, контроля качества промежуточных и готового

продуктов в соответствии с требованиями надлежащей производственной практики GMP [26].

Вывод

Таким образом, в настоящей работе обобщены основные результаты исследований последних 20 лет, определены тенденции в создании лекарственных средств на основе растительного сырья, отмечены современные методы анализа фитохимических препаратов, стандартизация лекарственного растительного сырья в виде монографий ГФУ, разработаны требования к производству лекарственных средств на основе растений. Представленные результаты свидетельствуют о перспективности направления по созданию фитохимических препаратов.

Литература

1. Бовтенко В.А. Стандартизация флавоноидного состава водно-спиртовых экстрактов листьев мяты перечной / В.А. Бовтенко, А.И. Рыбаченко, В.И. Литвиненко, Т.П. Попова, Л.Н. Бобкова // Фармаком.- 2005.-№ 1.- С. 67-71.
2. Георгиевский В.П. Новые природные и полусинтетические биологически активные соединения ГНЦЛС / В.П. Георгиевский, И.Ф. Макаревич, В.И. Литвиненко, Н.Ф. Комисаренко. - Харьков: Основа, 1995.- 470 с.
3. Георгиевский В.П. Концепция создания препаратов природного происхождения в Государственном научном центре лекарственных средств / В.П. Георгиевский, Г.В. Оболенцева // Фармаком.-1999.-№ 3-4.- С. 27-38.
4. Георгиевский В.П. От химической субстанции через оптимальную лекарственную форму к эффективному и безопасному лекарственному препарату / В.П. Георгиевский // Технол. и стандарт. лекарств.- Сб.науч. тр. Т.2.-Харьков.- 2000.- С. 4-45.
5. Георгиевский В. П. Вопросы введения в Государственную Фармакопею Украины монографии «Солодки корни» /В.П. Георгиевский, В.И. Литвиненко, А.С. Аммосов // Фармаком. -2006. - № 3. - С. 10-17.
6. Георгиевский В. П. Фитопрепараты на основе полифенолов. Создание и контроль качества/В.П. Георгиевский, В.И. Литвиненко, Г.В. Георгиевский, Д.А. Леонтьев//Вісн. стоматол. - 2008.-№ 4- С. 9-11.
7. Гольдберг Е.Д. Растения в комплексной терапии опухолей /Е.Д. Гольдберг, Т.Г. Разина, Е.П. Зуева [и др.] - Москва: РАМН, 2008.- 232 с.
8. Гребнев В.И. Ноотропное и адаптогенное средство и пищевая добавка.-Пат. РФ. № 99122551 (2001) /В.И. Гребнев, Е.Д. Гольдберг, Н.И. Сулов [и др.] //Бюлл. изобр. 2001.- № 7.
9. Гудзенко О.В. Використання речовин-маркерів - сучасний підхід до стандартизації багатоконпонентних лікарських засобів рослинного походження / О.В. Гудзенко, О.О. Цуркан, Т.В. Ковальчук // Фармац. журн. - № 5, 2011. С. 87-89
10. Державна Фармакопея України - 1-е вид. Доповнення 2. Харків: Державне підприємство «Науково-експертний фармацевтичний центр», 2008. - 620 с.
11. Державна Фармакопея України - 1-е вид. Доповнення 3. Харків: Державне підприємство «Науково-експертний фармацевтичний центр», 2009. - 280 с.
12. Державна Фармакопея України - 1-е вид. Доповнення 4. Харків: Державне підприємство «Науково-експертний фармацевтичний центр», 2011. - 540 с.
13. Діхтярьов С.І. Перспективи розробки оригінальних лікарських засобів на основі рослинних інгібіторів ферментів / С.І. Діхтярьов, Н. Ф. Маслова, Ж.А. Любецька [та ін.] // Клін. фармац. - 1999. - Т.3, № 2. С.141-144.
14. Діхтярьов С.І. Состояние и перспективы исследований по созданию лекарственных средств и диетических добавок на основе растительного сырья / С.И. Діхтярьов, В.И. Литвиненко // Тези Першого Національного Конгресу «Народна медицина в Україні», Київ, 2009.- С. 26-27.
15. Діхтярьов С.І. Исследования по созданию фитохимических препаратов в ГП «ГНЦЛС» / С.И. Діхтярьов, В.И. Литвиненко // Фармаком.- 2005.- № 2/3.- С. 7-18.
16. Зуева Е.П. Препарат шлемника байкальского в экспериментальной терапии язвенной болезни /Е.П. Зуева, Д.В. Рейхарт, С.Г. Крылова [и др.] // Бюлл. эксперим. биол. и мед.- 2001.-Прилож. № 3.-С. 31-33.
17. Коновалова О.Ю. Основні тенденції розвитку фітохімії та нові підходи до класифікації природних сполук / О.Ю. Коновалова // Фармакол. та лік. токсикол. - № 5(24), 2011. - С. 166-167.
18. Левицкий А.П. Остеотропные свойства флаванолигнанов расторопши пятнистой / А.П. Левицкий, В.И. Литвиненко, О.А. Макаренко [и др.]// Фармаком.- 2006.- № 4.- С. 84-86.
19. Литвиненко В.И. Цмичи: Ботанична характеристика, хімічний склад, застосування / В.И. Литвиненко, Т.П. Попова, О.О. Волькович // Фармаком.-2001.-№ 2.-С. 9-19.
20. Литвиненко В.И. Новые разработки фитохимических препаратов в ГП «ГНЦЛС» /В.И. Литвиненко, Т.П. Попова, А.И. Рыбаченко, [и др.] //Актуал. питання фармац. та мед. науки та практики.- Збірник наукових статей.- Запоріжжя.- 2006.- Вип. 15, том 1.-С. 92-96.
21. Литвиненко В.И. Фитохимия и фармакологические свойства препаратов шлемника байкальского/В.И. Литвиненко, Т.П. Попова, В.Г. Воловик [и др.] - Харьков. - 2007.- 763 с.
22. Литвиненко В.И. Фенольные соединения шлемников мировой флоры / В.И. Литвиненко, Т.П. Попова //Международный симпозиум по фенольным соединениям. Фундаментальные и прикладные аспекты: М-лы симпоз. - Москва. - 2009.- С. 151-154.

23. Литвиненко В.И. Новые подходы к созданию лекарственных средств на основе фенольных соединений из растений / В.И. Литвиненко, С.И. Дихтярев, Н.В. Попова, Н. Ф. Маслова // Фармакол. та лікар. токсикол.- 2011.- № 5 (24) - С. 189-190.

24. Маслова Н.Ф. Сравнительная оценка новых фито- и органопрепаратов для лечения гиперплазии предстательной железы / Н.Ф. Маслова, Т.В. Бомко, Е.В. Литвинова [и др.] // Фармакол. та лікар. токсикол.- 2011.-№ 5 (24). С. 205-207.

25. Маслова Н.Ф. Экспериментальная оценка простатопротекторного действия препарата Адено-Ritz / Н. Ф. Маслова, Т.В. Бомко, Е.В. Литвинова // Научно-практич. конф. с междунар. участием «Ліки людині. Сучасні проблеми створення, вивчення і апробації лікарських засобів». - 2010р.-Харків. С. 121-122.

26. Настанова. Лікарські засоби. Належна виробнича практика. СТ-НМОЗУ 42-4,0-2011.-Київ. МОЗ України. 2011, 268 с.

27. Попова Н.В. Лекарственные растения мировой флоры / Н.В. Попова, В.И. Литвиненко.-Харьков. - 2008.- 510 с.

28. Попова Н.В. Анализ растительной сырья та препаратів за стандартами лютеолину та цинарозиду / Н.В. Попова, Н. Ф. Маслова, С.И. Дихтярев, В.И. Литвиненко // Вісн. фармац. - 2010. - № 4(64).-С. 50-54.

29. Попова Н. В. Взаимодействие ферментных систем с лютеолоном при лечении различных заболеваний / Н.В. Попова, Н. Ф. Маслова, С.И. Дихтярев, В.И. Литвиненко // Фармація України. Мат-ли 7-го Нац. з'їзду фармацевтів України.- Харків.- 2010.- С. 326

30. Попова Н.В. Результаты и перспективы создания радиопротекторных препаратов растительного происхождения/Н.В. Попова, Н.Ф. Маслова, Т.П. Попова [и др.]//Фармаком. - 2011.-№ 1 -2. - С. 19-27.

31. Попова Н.В., Лечение заболеваний почек фитохимическими препаратами / Н.В. Попова, С.И. Дихтярев, Н.Ф. Маслова, В.И. Литвиненко // Фітотерапія. Часопис. - № 4, 2011. С. 40-44.

32. Серета О.В. Аналіз методів стандартизації кореневищ із коренями валеріани та препа—ратів на їх основі за вмістом діючих речовин / О.В. Серета, Л.О. Серета, В. О. Бовтенко [и др.] // Фармаком.- 2007.- № 2.- С. 41-54.

33. Січкач Л.А. Поиск растительных источников ингибиторов протеаз / Л.А. Січкач, С.И. Діхтярьов, Л.М. Корчагіна // Фармаком.-2001.-№ 1.-С. 1-4.

34. Слипченко Г.Д. Розробка нових фітохімічних препаратів на основі рослинної сировини / Г.Д. Слипченко, М.О. Казаринов, В.И. Литвиненко, Р.О. Пашина //Вісн. фармац.- 2007.- № 4 (52).- С. 20-22.

35. Суслов Н.И. Влияние природных препаратов с ноотропными и адаптогенными свойствами на биоэлектрическую активность коры мозга крыс / Н.И. Суслов, А.А. Чурин, Е.Г. Скурихин [и др.]//Эксперим. и клин. фармакология.- 2002.- Т.65, № 1.- С. 7-10.

36. Фітотерапія //http://www.naturoprof.ru/poleznaya_informaciya/natuoterapiya/fitoterapiya/

Поступила в редакцію 29.03.2012

УДК 615.355-

**В.И. Литвиненко, Т.П. Попова, С.И. Діхтярьов,
Н.В. Попова, Н.Ф.Маслова**

ОСНОВНІ ТЕНДЕНЦІЇ У СТВОРЕННІ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ НА ОСНОВІ СПОЛУК ІЗ РОСЛИН

Ключові слова: природні сполуки, лікарські засоби на основі рослин.

У статті наводяться результати узагальнення експериментального і практичного матеріалу по створенню лікарських засобів на основі природних сполук різних класів для лікування і профілактики ряду захворювань.

**В.И. Литвиненко, Т.П. Попова, С.И. Дихтярев,
Н.В. Попова, Н.Ф.Маслова**

ОСНОВНЫЕ ТЕНДЕНЦИИ В СОЗДАНИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ НА ОСНОВЕ СОЕДИНЕНИЙ ИЗ РАСТЕНИЙ

Ключевые слова: природные соединения, лекарственные средства на основе растений.

В статье приводятся результаты обобщения экспериментального и практического материала по созданию лекарственных средств на основе природных соединений различных классов для лечения и профилактики ряда заболеваний.

**V.I Litvinenko, T.P. Popova, S.I. Dikhtyarev,
N.V. Popova, N.F. Maslova**

BASIC TENDENCIES IN CREATION OF MEDICATIONS ON THE BASIS OF CONNECTIONS FROM PLANTS

Keywords: natural connections, medications on the basis of plants.

In the article the results of generalization of experimental and practical material are presented on creation of finish drugs on the basis of natural connections of different classes for treatment and prophylaxis of row of diseases.