

СТАНДАРТИЗАЦІЯ БАГАТОКОМПОНЕНТНОГО РОСЛИННОГО ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

© О. Г. Смалюх¹, С. В. Сур²

АТ «Галичфарм»¹, Корпорація «Артеріум»²

Резюме: розглянуто склад багатокомпонентного ГРЛЗ під робочою назвою «Холелесан», що містить сухий екстракт цмину піщого квіток, екстракт моркви дикої плодів та нагідок квіток густий, сухий екстракт куркуми довгої і ефірні олії м'яти перцевої та куркуми, вибрано індивідуальні сполуки/групи БАР, за якими було проведено стандартизацію ЛРС, напівпродуктів та ГРЛЗ.

Розроблено методи контролю та критерії прийнятності, які дозволяють оцінювати і контролювати якість на усіх етапах виробництва ГРЛЗ, гарантувати його ефективність та безпечність для споживачів, а також є придатними для виявлення можливої фальсифікації.

Ключові слова: якість, стандартизація, рослинні лікарські засоби, маркери, критерії прийнятності, ідентифікація, кількісне визначення.

Вступ. Розробка системи забезпечення якості для готових рослинних лікарських засобів (ГРЛЗ) – складне завдання, особливо у випадку багатокомпонентних ГРЛЗ [1–3]. Специфікації та технологічна документація повинні бути створені таким чином, щоб усунути можливість фальсифікації ГРЛЗ, а також не допустити випуск неефективних фітохімічних препаратів за рахунок використання неякісної рослинної сировини, відхилення від оптимальних параметрів технологічного процесу тощо. Метою нашої роботи була розробка системи специфікацій та методів контролю якості в ланцюзі лікарська рослинна сировина (ЛРС), напівпродукт та готовий рослинний лікарський засіб (ГРЛЗ) під робочою назвою «Холелесан», які б забезпечували ефективність та безпечність ГРЛЗ для споживачів і були придатними для виявлення фальсифікованих лікарських засобів.

Розробка система специфікацій для ГРЛЗ передбачає такі взаємопов'язані етапи [9]:

– вибір індивідуальних сполук або груп біологічно активних речовин (БАР) або маркерів, за якими проводиться оцінка ЛРС, напівпродуктів та ГРЛЗ;

– вибір методів та розробка методик ідентифікації та/або визначення вмісту індивідуальних сполук, груп БАР або маркерів у ЛРС, напівпродуктах та ГРЛЗ;

– вибір та обґрунтування критеріїв для стандартизації ГРЛЗ з урахуванням вимог фармакопейних монографій, наукових літературних даних та особливостей технології виробництва.

Розглянемо кожен з етапів на конкретному прикладі розробки системи специфікацій у ланцюжку ЛРС – напівпродукт – ГЛЗ.

Методи дослідження. До складу комплексного ГРЛЗ під робочою назвою «Холелесан» входять сухий екстракт цмину піщого квіток, екстракт моркви дикої плодів та нагідок квіток густий, сухий екстракт куркуми довгої та ефірні олії м'яти перцевої та куркуми.

У наших попередніх роботах [4, 5] було запропоновано ввести у специфікацію на ЛРС моркви дикої плодів вимоги з ідентифікації лютеоліну (методом ТШХ та за максимумом поглинання у спектрі похідних з алюмінію хлоридом при (395 ± 3) нм) і кількісному визначенні вмісту суми флавоноїдів у перерахунку на лютеолін – не менше 0,10 %.

Для ЛРС цмину піщого квіток було запропоновано ідентифікувати апігенін-7-глюкозид та ізосаліпурпозид; із кількісних характеристик запропоновано встановити вимоги до вмісту флавоноїдів не менше 1,0 % у перерахунку на ізосаліпурпозид та суху сировину [6].

ЛРС нагідок квіток та м'яти перцевої олії описано в Державній фармакопеї України [7] та Європейській фармакопеї, діюче видання [8], тому ці складники ГРЛЗ повинні відповідати фармакопейним вимогам.

Основними БАР куркуми довгої екстракту є куркуміноїди (куркумін, диметоксикуркумін та бісметоксикуркумін) [10], тому стандартизація за показниками ідентифікація та кількісне визначення здійснюється саме за цією групою БАР. Для контролю якості куркуми довгої олії запропоновано ідентифікувати методом ГРХ її основні компоненти – турмерони [10]; наявність на хроматограмі піків трьох речовин: α -турмерону, β -турмерону підтверджує ідентичність олії, а їх су-

марний вміст має відповідати кількісним вимогам показників специфікації. У виробництві ГРЛЗ використовують комерційні екстракт та олію куркуми довгої, тому показники якості, методи контролю і критерії якості у специфікації мають відповідати таким у специфікаціях виробника.

Результати й обговорення. Для ідентифікації БАР комплексного екстракту моркви дикої плодів та нагідок квіток вибрано тонкошарову хроматографію. Як речовини-свідки використовували зразки індивідуальних речовин складових комплексного екстракту. Так, для доказу наявності у комплексному екстракті моркви дикої плодів як речовини-свідок було вибрано лютеолін, а наявність характерної зони хлорогенової кислоти на хроматограмі випробовуваного зразка підтверджувало наявність нагідок квіток у зразках екстракту. На хроматограмі випробовуваного розчину були присутні також зони рутину, лютеолін-7-глюкозиду, апігенін-7-глюкозиду та інші. Типові хроматограми комплексного екстракту моркви дикої плодів та нагідок квіток, а також зразків ЛРС та індивідуальних екстрактів наведена на рисунку 1. З даних рисунка 1 видно, що на хроматограмі комплексного екстракту переважають зони, характерні для хроматограф зразків ЛРС та екстракту моркви дикої плодів.

Для кількісного визначення БАР комплексного екстракту моркви дикої плодів та нагідок квіток було розроблено спектрофотометричний метод визначення флавоноїдів, який дозволяє оцінити сумарний вміст БАР в екстракті та в ГРЛЗ, що у випадку комплексних екстрактів є найбільш прийнятним [3, 4]. При розробці цієї методики за основу було взято методику кількісного визначення флавоноїдів, описану у ДФУ, у монографії нагідок квіток [7]. Критерії прийнятності встановлювали з урахуванням вмісту визначуваних компонентів в ЛРС, матеріального балансу та особливостей технологічного процесу. Відповідно до результатів розрахунків, вміст суми флавоноїдів у комплексному екстракті в перерахунку на гіперозид та суху речовину має становити від 0,7 до 5,0 %. Типовий УФ-спектр поглинання, отриманий у випро-

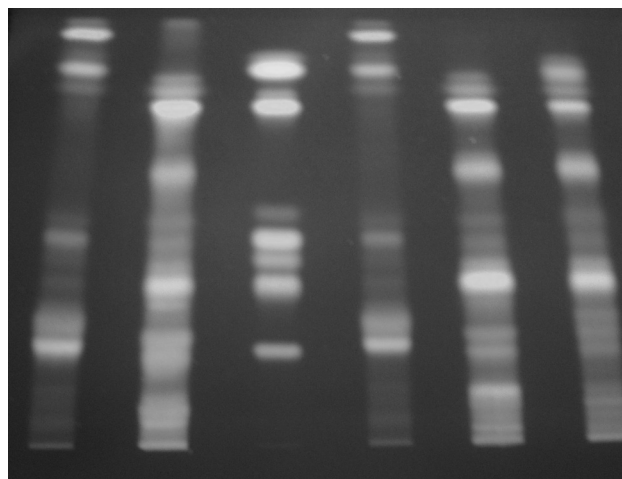


Рис. 1. Хроматограма комплексного екстракту моркви дикої плодів та нагідок квіток:
1 – випробовуваний розчин моркви дикої плодів;
2 – випробовуваний розчин нагідок квіток;
3 – розчин порівняння (рутин, хлорогенова кислота, гіперозид, лютеолін-7-глюкозид, апігенін-7-глюкозид, цикорієва кислота, лютеолін, апігенін);
4 – випробовуваний розчин моркви дикої плодів екстракту рідкого; 5 – випробовуваний розчин нагідок квіток екстракту рідкого;
6 – випробовуваний розчин моркви дикої плодів і нагідок квіток екстракту густого.

буванні «Кількісне визначення» комплексного екстракту моркви дикої плодів та нагідок квіток, наведено на рисунку 2.

При стандартизації ГРЛЗ основним завданням було розробити такі методи контролю та вибрати такі критерії, які забезпечували б якість та безпечність лікарського засобу на усіх етапах виробництва. Роботу щодо вибору БАР чи маркерів розпочинали з вивчення складу та їх вмісту у ЛРС чи напівпродукті, з урахуванням їх внеску у склад та технології виробництва ГЛЗ [3]. Так, моркви дикої плодів та нагідок квіток екстракт густий та цмину піщого квітів екстракт сухий у своєму складі містять флавоноїди, тому дана група БАР була обрана для ідентифікації та кількісного визначення згаданих компо-

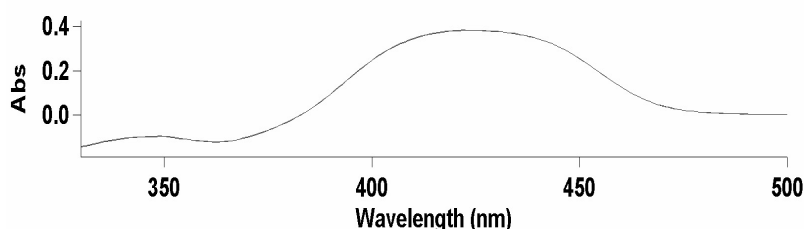


Рис. 2. УФ-спектр поглинання випробовуваного розчину комплексного екстракту моркви дикої плодів та нагідок квіток.

ментів у ГРЛЗ. Ідентифікацію флавоноїдів проводили методом тонкошарової хроматографії, як речовини-свідки використовували ізосаліпурпозид (який доводить наявність цмину піскового квіток у ГРЛЗ) та рутин (наявність якого на хроматограмі випробовуваного розчину підтверджує наявність моркви дикої плодів та нагідок квіток екстракту густого у складі ГРЛЗ). На хроматограмі випробовуваного розчину також були присутні зона апігенін-7-глюкозиду та зони додаткових компонентів, хроматограма випробовуваного розчину комплексного екстракту моркви дикої плодів та нагідок квітів наведено на рисунку 3.

Для кількісного визначення флавоноїдів в ГРЛЗ вибрано спектрофотометричний метод. Типовий УФ-спектр поглинання, отриманий у випробуванні «Кількісне визначення», наведено на рисунку 4.

Для ідентифікації і кількісного визначення компонентів ефірних олій м'яти перцевої та куркуми довгої в ГРЛЗ було використано метод газової хроматографії, який дозволяє проводити ці два випробування одночасно. Як маркери було вибрано основні компоненти, які входять до складу олій у найбільшій кількості і мають найбільшу активність: для м'яти перцевої олії – ментол, для куркуми довгої олії – турмерони (α -турмерон, β -турмерон). Типову хроматограму випробовуваного розчину отримано при ідентифікації і кількісному визначенні ментолу і турмеронів наведено на рисунку 5.

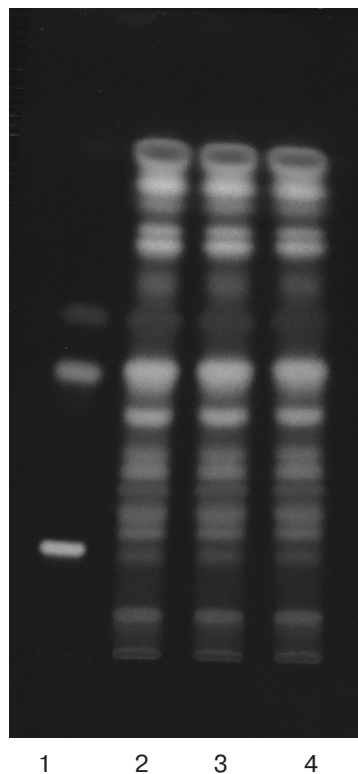


Рис. 3. Хроматограма випробовуваного розчину, отримана при ідентифікації флавоноїдів у ГРЛЗ. 1 – розчин порівняння (рутин, апігенін-7-глюкозид, ізосаліпурпозид); 2, 3, 4 – випробовуваний розчин ГРЛЗ.

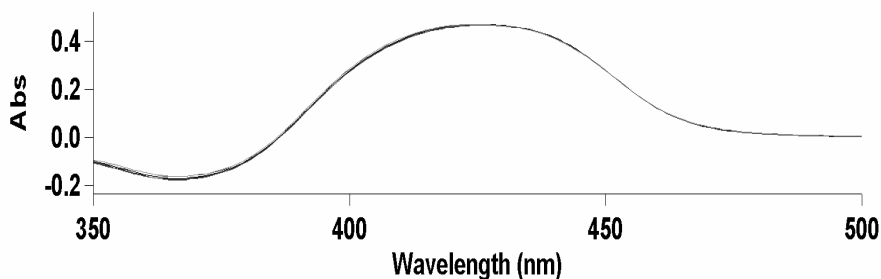


Рис. 4. УФ-спектр випробовуваного розчину отриманого у при кількісному визначенні флавоноїдів в ГРЛЗ.

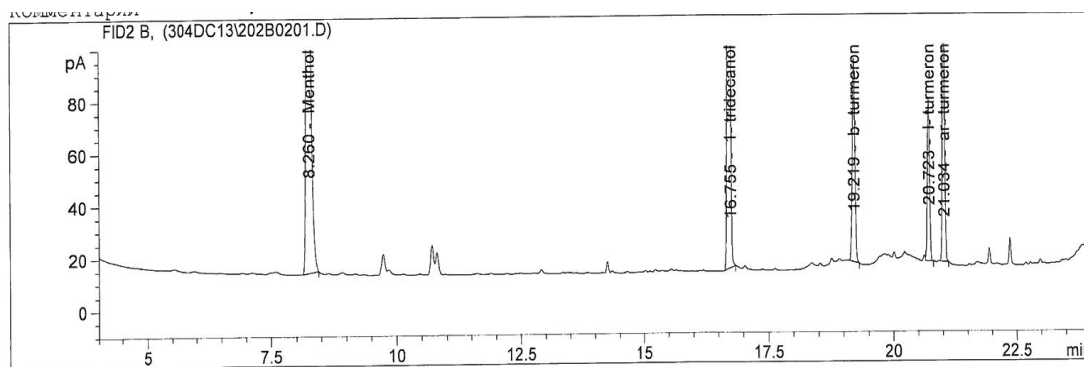


Рис. 5. Хроматограма випробовуваного розчину, отримана при ідентифікації і кількісному визначенні ментолу і турмеронів в ГРЛЗ.

Ідентифікацію і кількісне визначення екстракту куркуми довгої було запропоновано проводити методом рідинної хроматографії, дозволяє проводити ці два випробування одночасно. Як терапевтичні маркери вибрано основні компоненти куркуми довгої екстракту – куркуміноїди (куркумін, диметоксикуркумін та бісметоксикуркумін). Типову хроматограму випробовуваного розчину, отримано при ідентифікації і кількісному визначенні куркуміноїдів, наведено на рисунку 6.

Кількісний вміст усіх визначуваних компонентів (сума флавоноїдів, ментол, сума турмеронів, сума куркуміноїдів) у специфікації ГРЛЗ обмежується верхньою і нижньою межами, що дозволяє забезпечити відтворюваний і передбачуваний терапевтичний ефект ГРЛЗ від серії до серії.

Схема, що демонструє алгоритм стандартизації в ланцюзі лікарська рослинна сировина (ЛРС), напівпродукт та готовий лікарський засіб представлена на схемі.

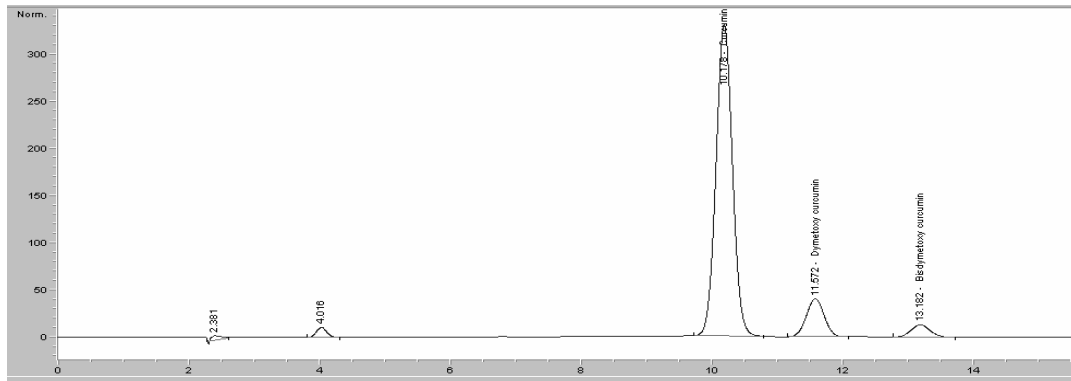


Рис. 6. Хроматограма випробовуваного розчину, отримана при ідентифікації і кількісному визначенні куркуміноїдів в ГРЛЗ.

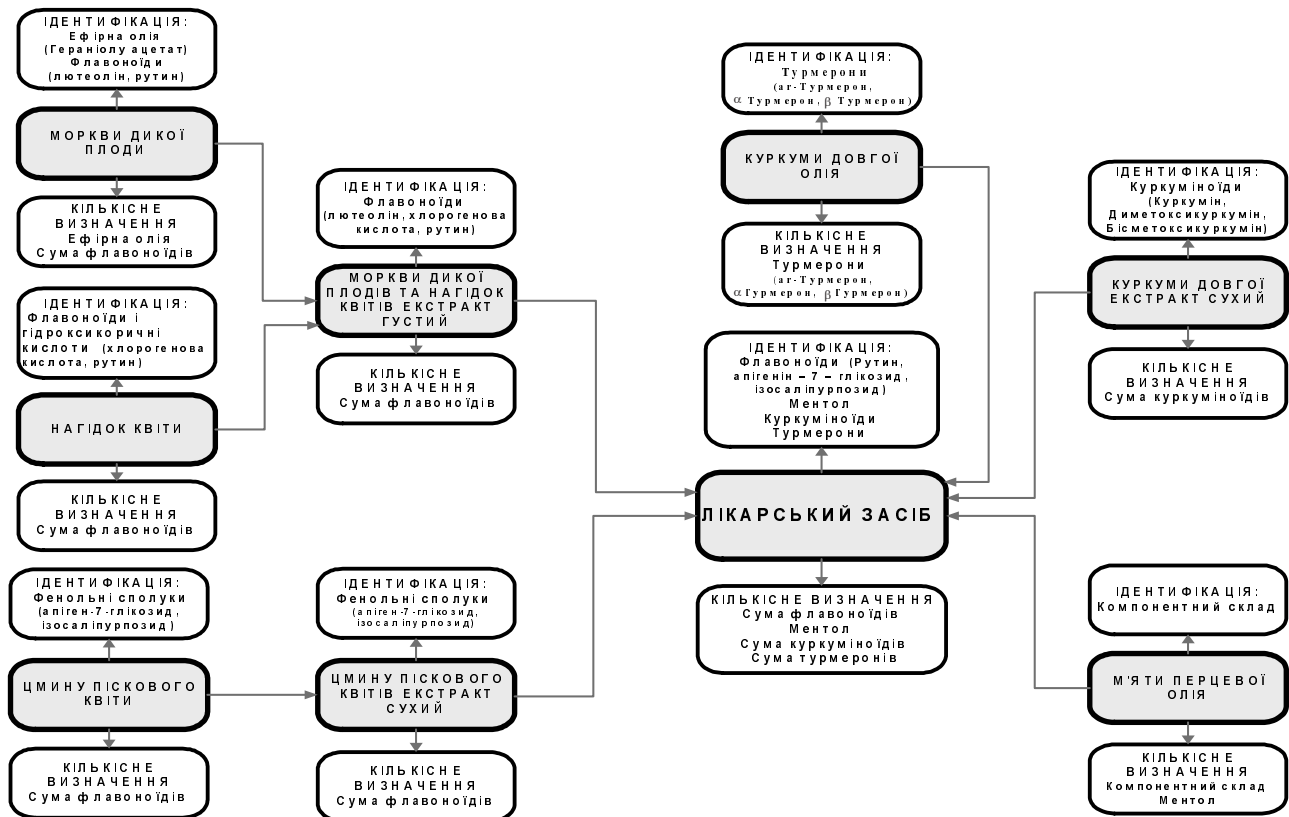


Схема. Алгоритм стандартизації в ланцюзі лікарська рослинна сировина – напівпродукт – готовий рослинний лікарський засіб.

Висновки. Розглянуто склад багатокомпонентного ГРЛЗ під робочою назвою «Холелесан», що містить сухий екстракт цмину піскового квіток, екстракт моркви дикої плодів та нагідок квіток густий, сухий екстракт куркуми довгої та ефірні олії м'яти перцевої та куркуми, було вибрано індивідуальні сполуки/групи БАВ, за якими проводиться

стандартизація ЛРС, напівпродуктів та ГРЛЗ.

Розроблено методи контролю та критерії прийнятності, які дозволяють оцінювати і контролювати якість на усіх етапах виробництва ГРЛЗ, гарантувати його ефективність та безпечність для споживачів, а також є придатними для виявлення можливої фальсифікації.

Література

1. Сур С. В. Проблеми та перспективи розробки і впровадження сучасних лікарських засобів рослинного походження / С. В. Сур, О. М. Гриценко // Ліки України. – 2002. – № 4. – С. 47–49.
2. Сур С. В. Методологія оцінки якості рослинних лікарських засобів на підставі результатів, одержаних за допомогою сучасних аналітичних методів / С. В. Сур // Фармацевтичний журнал. – 2002. – № 6. – С. 64–71.
3. Гризодуб А. И. Особенности фармакопейных подходов к количественному определению лекарственных растительного сырья и суммарных фитопрепаратов / А. И. Гризодуб, О. А. Евтифеева, К. И. Проскурина // ФАРМАКОМ. – 2012. – № 6. – С. 7–30.
4. Спектрофотометричне визначення флавоноїдів у плодах моркви / М. Чубка, Л. Вронська, С. Сур, І. З. Кернична // Медична хімія. – 2011. – Т. 13, № 1.
5. Смалюх О. Стандартизація ПЛОДІВ МОРКВИ ДИКОЇ за складом і вмістом флавоноїдів / О. Смалюх, С. В. Сур // Актуальні питання фармацевтичної і ме-

дичної науки та практики. – 2013. – № 1. – С. 88.

6. Смалюх О. Стандартизація цмину піскового квітів за складом і вмістом флавоноїдів / О. Смалюх, М. Нестер, С. В. Сур // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2013. – № 3. – С. 95.

7. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Доповнення 4. – Харків : Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр», 2011. – 329 с.

8. European Pharmacopoeia - 7.5th ed. – 2011.

9. Guidelines for the assessment of herbal medicines / WHO Expert Committee on Specification for Pharmaceutical Preparation. - Thirty-fourth Report. - Geneva: World Health Organization, 1996. - (WHO Technical Report Series, No.863).

10. WHO monographs on selected medicinal plants, Rhizoma Curcumae Longae. - Geneva: World Health Organization, 1999.

СТАНДАРТИЗАЦІЯ МНОГОКОМПОНЕНТНОГО РАСТИТЕЛЬНОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

О. Г. Смалюх¹, С. В. Сур²

АТ «Галичфарм»¹,
Корпорація «Артериум»²

Резюме: с учетом состава многокомпонентного готового растительного лекарственного средства (ГРЛС) под рабочим названием «Холелесан», содержащим сухой экстракт бессмертника песчаного цветов, экстракт моркови дикой плодов и календулы цветов густой, сухой экстракт куркумы длинной, эфирные масла мяты перечной и куркумы, было выбрано индивидуальные соединения/группы БАВ, по которым была проведена стандартизация ЛРС, полупродуктов и ГРЛС.

Разработаны методики контроля и критерии приемлемости, позволяющие оценивать и контролировать качество на всех этапах производства ГРЛС, обеспечивать его эффективность и безопасность для потребителей, а также выявлять возможную фальсификацию.

Ключевые слова: качество, стандартизация, растительные лекарственные средства, маркеры, критерии приемлемости, идентификация, количественное определение.

STANDARDIZATION OF COMPLEX HERBAL MEDICINAL PRODUCT.

O. H. Smalyukh¹, S. V. Sur²

AC "Halychpharm"¹

"Arterium" Corporation²

Summary: given the composition of complex herbal medicinal product under the working name "Holelesan" containing dry extract flowers Helichrysum Arenarium, Carrot extract wild fruits that Calendula flowers extract dense, dry extract of turmeric, peppermint essential oils that Turmeric oils was selected individual compounds / biological active substances group, which was carried out standardization of plant raw materials, intermediates and herbal medicine product.

The techniques of control and eligibility criteria by which to measure and monitor quality at all stages of production herbal medicine product, to ensure its effectiveness and safety for consumers, as well as to identify possible fraud.

Key words: quality, standardization, herbal medicinal products, markers, eligibility criteria, identification, quantitative determination.

Отримано 13.05.14