

УДК 66.013 + 66.061 + 66.081.3

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ СТАНДАРТИЗАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ И ЛЕКАРСТВЕННЫХ РАСТИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ, СОДЕРЖАЩИХ ФЕНОЛЬНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ

Куркин В.А.

*ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации, Самара, e-mail: Kurkinvladimir@yandex.ru*

В настоящей работе обсуждаются результаты исследований в области стандартизации лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных препаратов, содержащих фенольные соединения, представленные фенилпропаноидами, флавоноидами и антраценпроизводными. На основе изучения химического состава корневищ родиолы розовой (*Rhodiola rosea* L.), травы эхинацеи пурпурной [*Echinacea purpurea* (L.) Moench.], плодов расторопши пятнистой [*Silybum marianum* (L.) Gaertn.], травы зверобоя продырявленного (*Hypericum perforatum* L.), травы зверобоя пятнистого (*Hypericum maculatum* Grantz.), листьев гинкго двуплодного (*Ginkgo biloba* L.), цветков пижмы обыкновенной (*Tanacetum vulgare* L.), цветков бессмертника песчаного [*Helichrysum arenarium* (L.) Moench.], почек тополя черного (*Populus nigra* L.), цветков календулы лекарственной (*Calendula officinalis* L.), листьев и почек березы бородавчатой (*Betula verrucosa* Ehrh.), корней солодки голой (*Glycyrrhiza glabra* L.), плодов черники обыкновенной (*Vaccinium myrtillus* L.), плодов аронии черноплодной [*Aronia melanocarpa* (Michx.) Elliott.], плодов жостера слабительного (*Rhamnus cathartica* L.), коры крушины ломкой (*Frangula alnus* Mill.), листьев кассии остролистной (*Cassia acutifolia* Del.), корней шавеля конского (*Rumex confertus* Willd.) разработаны методики качественного и количественного анализа вышеперечисленных видов лекарственного растительного сырья. Разработанные методики анализа, а также научно обоснованные показатели качества включены в Государственную фармакопею Российской Федерации XIII издания (2015 г.) в форме соответствующих фармакопейных статей на исследуемые виды сырья.

Ключевые слова: лекарственные растения, лекарственное растительное сырье, лекарственные растительные препараты, фенольные соединения, фенилпропаноиды, флавоноиды, антраценпроизводные, стандартизация

THE ACTUAL QUESTIONS OF THE IMPROVEMENT OF THE STANDARDIZATION OF MEDICINAL PLANT MATERIALS AND PHYTOPHARMACEUTICALS, CONTAINING PHENOLIC COMPOUNDS

Kurkin V.A.

Samara State Medical University, Samara, e-mail: Kurkinvladimir@yandex.ru

In the present paper are discussed the results of the investigations in the field of the standardization of medicinal plant materials and phytopharmaceuticals, containing phenolic compounds, presented by phenylpropanoids, flavonoids, anthracenderivatives. On the basis of the chemical study of the *Rhodiola rosea* L. rhizomes, *Echinacea purpurea* (L.) Moench. herbs, *Silybum marianum* (L.) Gaertn. fruits, *Hypericum perforatum* L. herbs, *Hypericum maculatum* Grantz. herbs, *Ginkgo biloba* L. leaves, *Tanacetum vulgare* L. flowers, *Helichrysum arenarium* (L.) Moench. flowers, *Populus nigra* L. buds, *Calendula officinalis* L. flowers, *Betula verrucosa* Ehrh. leaves, *Betula verrucosa* Ehrh. buds, *Glycyrrhiza glabra* L. roots, *Vaccinium myrtillus* L. fruits, *Aronia melanocarpa* (Michx.) Elliott. fruits, *Rhamnus cathartica* L. fruits, *Frangula alnus* Mill. barks, *Cassia acutifolia* Del. leaves, *Rumex confertus* Willd. roots there were development the methodics of the qualitative and quantitative analysis of above mentioned species of medicinal plant materials. The developed techniques of analysis, and also evidence-based parameters of the quality were included in the State Pharmacopeia of the Russian Federation the XIII editions (2015) in the form of the corresponding pharmacopeial monographs of the studied types of the medicinal plant materials.

Keywords: medicinal plants, medicinal plant materials, phytopharmaceuticals, phenolic compounds, phenylpropanoids, flavonoids, anthracenderivatives, standardization

Одной из актуальных проблем современной фармакогнозии является совершенствование методов стандартизации лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных препаратов. В этом отношении особое внимание исследователей привлекают фенольные соединения, среди которых наиболее активно изучаются фенилпропаноиды, флавоноиды и антраценпроизводные, служащие источником гепатопротекторных, желчегонных, антиоксидантных, диуретических, слаби-

тельных, противовирусных, антимикробных, противовоспалительных, ноотропных, анксиолитических и антидепрессантных лекарственных растительных препаратов [3–12].

Внедрение методов цифровой микроскопии, тонкослойной хроматографии (ТСХ), газо-жидкостной хроматографии и высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) открыло новые возможности для целей стандартизации лекарственного растительного сырья (ЛРС)

и лекарственных растительных препаратов (ЛРП), что нашло отражение в вышедшей в свет Государственной фармакопее Российской Федерации XIII издания [2]. В этой связи, не случайно, что среди современных тенденций развития фармакогнозии заметное место занимают исследования, посвященные изучению химического состава ЛРС, а также совершенствованию методов стандартизации [3–9].

Цель исследования – научное обоснование новых подходов к химической стандартизации лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных препаратов, содержащих фенольные соединения.

Материалы и методы исследования

В качестве объектов использованы корневища и корни родиолы розовой (*Rhodiola rosea* L.), трава эхинацеи пурпурной [*Echinacea purpurea* (L.) Moench.], плоды расторопши пятнистой [*Silybum marianum* (L.) Gaertn.], трава зверобоя продырявленного (*Hypericum perforatum* L.) и зверобоя пятнистого (*Hypericum maculatum* Grantz.), листья гинкго двулопастного (*Ginkgo biloba* L.), цветки пижмы обыкновенной (*Tanacetum vulgare* L.), цветки бессмертника песчаного [*Helichrysum arenarium* (L.) Moench.], почки тополя черного (*Populus nigra* L.), цветки календулы лекарственной (*Calendula officinalis* L.), листья и почки березы бородавчатой (*Betula verrucosa* Ehrh.), корни солодки голой (*Glycyrrhiza glabra* L.), плоды черники обыкновенной (*Vaccinium myrtillus* L.), плоды (воздушно-сухие и свежие) аронии черноплодной [*Aronia melanocarpa* (Michx.) Elliott.], плоды жостера слабительного (*Rhamnus cathartica* L.), кора крушины ломкой (*Frangula alnus* Mill.), листья кассии остролистной (*Cassia acutifolia* Del.), корни шавеля конского (*Rumex confertus* Willd.), а также фенилпропаноиды, флавоноиды и антраценпроизводные, выделенные из исследуемого ЛРС.

В работе использованы ТСХ, колоночная хроматография, высокоэффективная жидкостная хроматография, спектрофотометрия, ¹H-ЯМР-спектроскопия, масс-спектрометрия, различные химические превращения. ¹H-ЯМР-спектры получали на спектрометре «Bruker AM 300» (300 МГц), масс-спектры снимали на масс-спектрометре «Kratos MS-30», регистрацию УФ-спектров проводили с помощью спектрофотометра «Specord 40» (Analytik Jena).

Результаты исследования и их обсуждение

Обосновано, что химическая классификация лекарственного растительного сырья имеет фундаментальное значение не только для фармакогнозии [3, 5], но и актуальна в фармацевтической технологии, фармацевтической химии, фармакологии и фитотерапии, в случае которых химическая природа биологически активных соединений должна рассматриваться как методологическая основа в плане совершенствования стандартизации, объяснения особенностей фармакотерапевтического действия, прогнозирования

фармакологических эффектов, а также поиска путей достижения эффективности и безопасности лечения с использованием препаратов на основе растительного сырья.

Важно подчеркнуть, что в рамках Государственной фармакопее Российской Федерации XIII издания критически пересмотрены методики количественного определения БАС, а также обоснованы новые числовые показатели, в том числе значения нижнего предела содержания действующих веществ, однако некоторые вопросы требуют дальнейшей доработки. Особенно это касается сырья, содержащего фенилпропаноиды, флавоноиды и антраценпроизводные. Очень важным является то обстоятельство, что в Государственной фармакопее Российской Федерации XIII издания получила развитие современная тенденция, предполагающая определение не одной, а как правило, двух и более групп действующих веществ, в том числе водорастворимых компонентов (полисахариды, флавоноиды и др.), в случае, когда в качестве лекарственной формы является настой или отвар, а также экстрактивных веществ (галеновые лекарственные формы – настойка, экстракты).

Среди 55 видов ЛРС, включенных в Государственную фармакопею Российской Федерации XIII издания [2], значительный удельный вес занимают лекарственные растения, содержащие флавоноиды, причем впервые включены такие виды сырья, как листья гинкго двулопастного (*Ginkgo biloba* L.), почки тополя черного (*Populus nigra* L.), плоды свежие аронии черноплодной – *Aronia melanocarpa* (Michx.) Elliott. Важно также отметить, что стандартизацию некоторых видов сырья (например, ноготков лекарственных цветки, мяты перечной листья, пижмы обыкновенной цветки, ромашки аптечной цветки), относящихся в соответствии с химической классификацией к другим группам действующих веществ (витамины, эфирные масла и др.) и используемых для получения экстракционных препаратов, осуществляют по флавоноидам. И это не случайно. В настоящее время флавоноиды представляют особый интерес как уникальный источник гепатопротекторных, желчегонных, антиоксидантных, диуретических, противовирусных, антимикробных, противовоспалительных, ноотропных и антидепрессантных лекарственных растительных препаратов [3–5, 8]. Например, в настоящее время на основе листьев гинкго двулопастного в Российской Федерации производится целый ряд ноотропных лекарственных препаратов («Гинкоум» и др.), почки тополя служат источником противомикробного и противогрибкового препарата «Тополя настойка». На основе свежих плодов аронии черноплодной

и черники обыкновенной создана целая серия сиропов с использованием сахарозы, фруктозы и сорбита. На основе травы зверобоя созданы такие лекарственные препараты, как зверобоя сироп, зверобоя экстракт сухой, причем показано, что среди флавоноидов антидепрессантный эффект обуславливает гиперозид [8]. В ходе данных исследований научно обоснована целесообразность проведения стандартизации сырья и препаратов зверобоя не только по содержанию флавоноидов, но и суммы антраценпроизводных (в пересчете на гиперин, также обуславливающий антидепрессантный эффект). Нами доказано, что для сырья и препаратов календулы лекарственной доминирующим и диагностически значимым флавоноидом является нарциссин (3-О-рутинозид изорамнетина), а не рутин, как считалось ранее. Из этого следует, что необходимо критически пересмотреть методический подход, предусматривающий определение подлинности календулы лекарственной (*Calendula officinalis* L.) путем обнаружения методом ТСХ рутина, кофейной кислоты и хлорогеновой кислоты, содержащимися в минорных количествах и не являющихся специфичными для сырья данного растения. Кроме того, именно вышеперечисленные стандартные образцы широко используются в Европейской фармакопее 8 издания для анализа целого ряда видов сырья, в частности, травы зверобоя, плодов боярышника, травы и корней одуванчика лекарственного [11], что, на наш взгляд, ставит под сомнение правомерность данного подхода.

В разделе «Подлинность» ФС.2.5.0007.15 «Бессмертника песчаного цветки» было бы более логичным использование в методе ТСХ, как и в разделе «Количественное определение», стандартного образца изосалипурпоза, являющегося доминирующим флавоноидом цветков бессмертника песчаного [*Helichrysum arenarium* (L.) Moench.] и имеющего диагностическое значение, а не цинарозида, который не содержится в сырье данного растения. В соответствии с этим для целей стандартизации нами разработаны технология получения изосалипурпоза из цветков бессмертника песчаного, а также проект фармакопейной статьи на стандартный образец изосалипурпоза.

Кроме того, в ФС.2.5.0031.15 «Пижмы обыкновенной цветки» громоздкую и многостадийную методику количественного определения суммы флавоноидов и фенолкарбоновых кислот, взятую без изменений из ГФ СССР XI издания, было бы целесообразно заменить на более простую, но объективную методику количественного определения суммы флавоноидов в пересчете на лютеолин-7-О-гликозид [9]. При разработке данной ме-

тодики критически пересмотрен экстрагент (95%-й этиловый спирт заменен на 70%-й этиловый спирт, позволяющий исчерпывающе извлекать анализируемые вещества), а также обосновано использование дифференциальной спектрофотометрии при аналитической длине волны 400 нм без громоздкой пробоподготовки, предусматривающей использование больших объемов дихлорэтана, являющегося токсическим растворителем. С точки зрения определения подлинности цветков пижмы обыкновенной (*Tanacetum vulgare* L.), целесообразным является определение доминирующего флавоноида – тилианина (7-О-β-D-глюкопиранозид апигенина).

Среди лекарственных растений, содержащих фенилпропаноиды [5-8], наибольшая противоречивость во взглядах ученых наблюдается при решении проблем химической стандартизации сырья родиолы розовой (*Rhodiola rosea* L.). Так, раздел «Количественное определение» ФС 2.5.0036.15 «Родиолы розовой корневища и корни» предусматривает определение содержания гликозидов коричневого спирта (розавин, розарин, розин) и салидрозидов методом ВЭЖХ [2]. На наш взгляд, не совсем удачным в данной нормативной документации является подход, предусматривающий определение суммы гликозидов коричневого спирта и салидрозидов. Ранее нами было обосновано, что целесообразным является определение розавина, являющегося доминирующим биологически активным соединением, имеющим диагностическое значение. Кроме того, именно это вещество при нарушении условий сушки и переработки корневищ родиолы розовой легко расщепляется до агликона – коричневого спирта, не обладающего адаптогенной активностью. Следовательно, именно розавин является надежным маркером качества и подлинности сырья родиолы розовой. Что касается салидрозидов, то это вещество содержится практически во всех видах рода Родиола (*Rhodiola* L.), поэтому в настоящее время большинство ученых, в том числе за рубежом, придерживается взгляда осуществлять стандартизацию сырья данного растения по содержанию розавина [7]. Следует подчеркнуть, что для целей стандартизации сырья и препаратов родиолы розовой нами разработаны технология получения стандартного образца розавина, а также фармакопейная статья ФС 42-0071-01.

Имеются нерешенные проблемы и в области стандартизации ЛРС, содержащего антрагликозиды. Так, методический подход, предусматривающий определение подлинности сырья «Крушины ломкой кора» (ФС.2.5.0021.15) по отсутствию барбалоина на хроматограмме испытуемого раствора, представляется ошибочным. Кроме того,

нелогичным является включение в Государственную фармакопею Российской Федерации XIII издания (ФС.2.5.0021.15) двух методик, взятых из ГФ СССР XI издания (в пересчете на истизин) [1] и Европейской фармакопеи (в пересчете на глюкофрангулин А) [11]. Видимо, поэтому числовой показатель «сумма антрагликозидов» в отечественной и европейской фармакопеях отличаются значительно – 4,5% и 7% соответственно. Нами на примере данного сырья показано, что определение содержания антраценпроизводных целесообразно определять без сочетания таких стадий или процессов, как кислотный гидролиз (ледяная уксусная кислота) и экстракция (диэтиловый эфир). При этом в разработанной нами методике определение содержания суммы антраценпроизводных осуществляется методом спектрофотометрии при аналитической длине волны 524 нм в пересчете на франгулин А, являющийся доминирующим антрагликозидом коры крушины ломкой (*Frangula alnus* Mill.). В ходе дальнейших исследований разработаны также методики количественного определения содержания суммы антраценпроизводных в таких лекарственных препаратах, как «Крушины сироп», «Крушины экстракта таблетки, покрытые оболочкой, 0,2 г» в пересчете на франгулин А. Важно подчеркнуть, что подобные методические подходы нами реализованы в ФС.2.5.0052.15 «Щавеля конского корня», ФС.2.5.0014.15 «Жостера слабительного плоды», а также рекомендованы для целей стандартизации листьев и плодов сенны [9]. Кроме того, разработаны также методики количественного определения содержания суммы антраценпроизводных в таких лекарственных препаратах, как «Жостера слабительного сироп» (в пересчете на франгулин А), «Сенны сироп» (в пересчете на сеннозид В). При этом важно подчеркнуть, что в результате изучения химического состава листьев сенны остролистной (*Cassia acutifolia* Del.) определено, что доминирующими компонентами сырья данного растения являются неореин (1,7-дигидрокси-3-карбоксихантрахинон – новое природное соединение антраценовой природы), кемпферол-3-О-гентиобиозид (флавоноид) и 8-О-β-D-глюкопиранозид торахризона (производное нафталина). Это позволило сформулировать новые подходы к стандартизации сырья и препаратов сенны, заключающихся в определении методом тонкослойной хроматографии доминирующих и диагностически значимых компонентов – неореина, кемпферол-3-О-гентиобиозида и 8-О-β-D-глюкопиранозида торахризона.

В целом в результате проведенных исследований нами подготовлены для включения

в Государственную фармакопею Российской Федерации XIII издания проекты фармакопейных статей на следующие виды сырья: «Родиолы розовой корневища и корня», «Зверобоя трава», «Эхинацеи пурпурной трава», «Расторопши пятнистой плоды», «Гинкго двулопастного листья», «Пижмы обыкновенной цветки», «Бессмертника песчаного цветки», «Тополя почки», «Березы листья», «Березы почки», «Солодки корни», «Черники обыкновенной плоды», «Аронии черноплодной плоды» (воздушно-сухие и свежие), «Жостера слабительного плоды», «Крушины ломкой кора», «Щавеля конского корня».

Выводы

Использование всего комплекса фармакогностических, химических, спектральных, физико-химических и фармакологических методов может обеспечить объективную оценку подлинности и качества лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных препаратов. На наш взгляд, издание Государственной фармакопеи Российской Федерации XIII издания будет способствовать успешной реализации Стратегии развития фармацевтического отрасли РФ на период до 2020 года, а также Стратегии лекарственного обеспечения населения РФ на период до 2025 года.

Список литературы

1. Государственная фармакопея СССР. Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье. МЗ СССР. 11 изд. – М.: Медицина, 1990. – Вып. 2. – 400 с.
2. Государственная фармакопея Российской Федерации XIII издания. В 3-х томах. – М., 2015.
3. Корюлькин Д.Ю., Абилов Ж.А., Музычкина Р.А., Толстиков Г.А. Природные флавоноиды. – Новосибирск: Академическое издательство «Гео», 2007. – 232 с.
4. Куркин В.А. Фенилпропаноиды – перспективные природные биологически активные соединения. – Самара: СамГМУ, 1996. – 80 с.
5. Куркин В.А. Родиола розовая (золотой корень): стандартизация и создание лекарственных препаратов: монография. – Самара: ООО «Офорт»; ГБОУ ВПО СамГМУ Минздрава России, 2015. – 240 с.
6. Куркин В.А., Шмыгарева А.А., Саньков А.Н. Антраценпроизводные фармакопейных растений: Монография. – Самара: ООО «Офорт», ГБОУ ВПО СамГМУ Минздрава России, 2016. – 210 с.
7. Куркин В.А. Современные аспекты химической классификации биологически активных соединений лекарственных растений // Фармация. – 2002. – Т. 50, № 2. – С. 8–16.
8. Куркин В.А. Фармакогнозия: Учебник для студентов фармацевтических вузов (факультетов). 2-е изд., перераб. и доп. – Самара: ООО «Офорт»; ГОУ ВПО «СамГМУ Росздрава», 2007. – 1239 с.
9. Куркина А.В. Флавоноиды фармакопейных растений: Монография. – Самара: ООО «Офорт»; ГБОУ ВПО СамГМУ Минздравсоцразвития России, 2012. – 290 с.
10. Муравьева Д.А., Самылина И.А., Яковлев Г.П. Фармакогнозия: Учебник. – М.: Медицина, 2002. – 656 с.
11. European Pharmacopoeia. – 8-th Ed. – Vol. 1. – Strasbourg: Council of Europe, 2014. – 1456 p.
12. Flavonoids: Chemistry, Biochemistry, and Applications / Edited by Øyvind M. Andersen and Kenneth R. Markham. – Boca Raton; London; New York: CRC Press Taylor & Francis Group, 2006. – 1197 p.