

СОВРЕМЕННЫЕ ТРЕБОВАНИЯ К СТАНДАРТИЗАЦИИ ГРУДНЫХ СБОРОВ, ИХ КОМПОНЕНТОВ И ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ НА ИХ ОСНОВЕ

А.А. Скибина, И.В. Гравель, В.А. Ермакова, И.А. Самылина

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (г. Москва)

Current requirements to the pectoral species, their components and medicinal preparation standardization

A.A. Skibina, I.V. Gravel, V.A. Ermakova, I.A. Samylyna

Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

РЕЗЮМЕ

Растущий спрос на фармацевтические субстанции растительного происхождения и лекарственные растительные препараты, а также современные высокие требования к качеству лекарственных средств обуславливают необходимость совершенствования подходов к их стандартизации. Целью настоящего исследования было изучение состояния нормативной документации и методов анализа подлинности, доброкачественности и безопасности использования лекарственного растительного сырья, сборов и экстрактов на их основе в рамках сквозной стандартизации. В работе рассмотрены вопросы обоснованности медицинского применения фитопрепаратов для лечения заболеваний верхних дыхательных путей (грудных сборов), в частности для грудного сбора №4, обсуждаются общие принципы их использования. Проанализированы и систематизированы подходы к оценке качества отдельных компонентов грудного сбора №4 в соответствии с современными фармакопейными требованиями.

Ключевые слова: фитопрепараты, грудной сбор №4, сухой экстракт, стандартизация, фармакологическая активность.

RESUME

A growing demand for herbal substances and preparations as well as high standards of quality in the development, manufacture and control of medicinal products requires a need to improve approaches of medicines standardization. The aim of the present study was to examine the requirements of the regulatory documentation and to analyse the methods of identification, safety, purity, and quality of herbal substances, species and their extracts. This paper investigate the medical use of herbal formulations (pectoral species, in particular pectoral species №4) for the treatment of upper respiratory tract infections from the perspective of evidence-based medicine, and the general principles of their use were discussed. The assessment of quality assurance system of the standardization of the pectoral species №4 and its individual components were analyzed and systematized in accordance with the modern pharmacopoeial requirements.

Keywords: herbal formulations, pectoral species №4, dry extract, standardization, pharmacological activity.

ВВЕДЕНИЕ

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодная заболеваемость инфекциями верхних дыхательных путей (ВДП) среди населения составляет около 44 %. К их этиологическим факторам относят: инфекционные агенты (чаще всего пневмококки, палочка инфлюэнцы, респираторные вирусы), техногенные нагрузки, аллергены, коморбидные состояния, особенно в условиях сниженного иммунитета. Неправильно подобранная антимикробная терапия может способствовать затяжному характеру заболевания, развитию осложнений и хронизации процесса.

Наряду с антибиотикотерапией, которая нередко приводит к ряду побочных эффектов (аллергия, селекция резистентности, дисбактериоз и др.) в медицинской практике все чаще используют лекарственные средства на растительной основе в составе комплексной терапии инфекционно-воспалительных заболеваний бронхов или как альтернативное лекарственное средство. Фитопрепараты отличаются малой токсичностью, возможностью длительного применения и относительной ценовой доступностью [1, 2].

По данным исследовательской компании

IMS Health, на российском фармацевтическом рынке наблюдается тенденция к увеличению объема продаж фитопрепаратов [23]. В настоящее время около 7,8 % от всех зарегистрированных лекарственных средств приходится на долю растительных препаратов и фармацевтических субстанций растительного происхождения (свыше 1,5 тысяч наименований). В государственном реестре лекарственных средств представлено 410 торговых наименований препаратов среди препаратов растительного происхождения. Из них 46,8 % составляют монопрепараты (содержат только один вид лекарственного сырья) и 53,2 % приходится на комбинированные формы (сборы, готовые лекарственные препараты растительного происхождения), из которых 1,0 % – грудные сборы [5, 16].

Сборы лекарственных представляют собой смеси двух и более видов лекарственного растительного сырья (ЛРС) различных способов переработки, возможно, с добавлением субстанций минерального, синтетического, растительного и животного происхождения. Они могут быть дозированными и недозированными и выпускаться в однодозовых или многодозовых упаковках [6]. При составлении многокомпонентных смесей растительного происхождения важным является: информация об этиологии и патогенезе заболевания, противопоказания к применению ЛРС, их состав БАВ, использование в традиционной и народной медицине, а также оптимальное сочетание компонентов сбора с учетом потенцирования, синергизма и антагонизма фармакологического действия [14].

Лечебный эффект сборов обусловлен комплексным действием отдельных компонентов в составе смесей различного лекарственного растительного сырья (ЛРС), мягкостью действия и, как правило, отсутствием побочных эффектов при длительном применении.

Наиболее популярными лекарственными сборами для профилактики и лечения инфекционных заболеваний ВДП являются сборы грудные №1–4. В их состав входят хорошо известные виды ЛРС (мать-и-мачехи листья,

душицы трава, солодки корни и др.) (табл. 1).

Сборы обладают противовоспалительным, отхаркивающим, противомикробным действием и др. за счет содержащихся в них комплекса разнообразных групп биологически активных веществ (полисахариды, сапонины, эфирные масла и др.) (табл. 2). В частности, известно, что глицирризин корней солодки стимулирует активность реснитчатого эпителия в трахее и бронхах, а также усиливает секреторную функцию слизистых оболочек ВДП. Кроме того, солодковый корень оказывает спазмолитическое действие на гладкую мускулатуру за счет содержания флавоновых соединений, наиболее активным из которых считается ликвиритозид, а противовоспалительные свойства обеспечиваются в большей степени глицирризиновой кислотой, освобождающейся при гидролизе глицирризина. Подвергаясь в организме метаболическим преобразованиям, глицирризиновая кислота оказывает кортикостероидоподобное действие [19]. При выборе сбора учитывают индивидуальные особенности больного и наличие сопутствующих заболеваний, а также принимаемые им препараты. Например, цветки календулы не рекомендуется использовать во время беременности в связи с их стимулирующим действием на мускулатуру матки, корни солодки – одновременно с гипотензивными, антиаритмическими и гиполипидемическими препаратами (в эксперименте наблюдалось ингибирование СYP3A4, что может вызывать повышение концентрации антагонистов кальция, статинов, антигистаминных ЛС, иммуносупрессоров) [4].

Относительная встречаемость отдельных видов ЛРС в сборах варьирует в интервале 6–17 % (рис. 1). Наиболее часто в состав прописей сборов для лечения заболеваний ВДП включают корни солодки (встречаемость – 17 %). Наиболее рационально, с точки зрения фармакологического эффекта, сочетание видов ЛРС в грудном сборе №4 (ГС). Помимо отхаркивающего и противовоспалительного сбор оказывает еще и спазмолитическое действие за счет входящих в его состав побегов

Таблица 1

Номенклатура и содержание ЛРС, входящего в грудные сборы [15]

Грудной сбор №1	Грудной сбор №2	Грудной сбор №3	Грудной сбор №4
– алтея корни – 40 %; – мать-и-мачехи листья – 40 %; – душицы трава – 20 %.	– мать-и-мачехи листья – 40 %; – подорожника большого листья – 30 %; – солодки корни – 30 %.	– солодки корни – 28 %; – алтея корни – 28,8 %; – шалфея листья – 14,4 %; – аниса обыкновенного плоды – 14,4 %; – сосны почки – 14,4 %.	– ромашки цветки – 20 %; – багульника болотного побеги – 20 %; – ноготков цветки – 20 %; – фиалки трава – 20 %; – солодки корни – 15 %; – мяты перечной листья – 5 %.

багульника болотного [1]. Кроме собственного фармакологического действия листья мяты часто добавляют в состав многих сборов как коррегент вкуса.

Среди растительных сборов, представленных на отечественном фармацевтическом рынке, грудной сбор №4 пользуется наибольшей популярностью и занимает второе место в рейтинге по доле продаж среди прочих растительных средств компании АО «Красногорсклексредства» [22]. Сбор разработан на кафедре фармакогнозии ММА им. И.М. Сеченова (ныне Сеченовский Университет) и внедрен в производство АО «Красногорсклексредства». Опыт клинической практики составляет более 20 лет [1]. В состав сбора входят 6 компонентов: ромашки цветки, багульника побеги, ноготков цветки, фиалки трава по 20 %, солодки корни 15 % и мяты листья 5 % [15].



Рис. 1. Относительная встречаемость отдельных компонентов в составе фармакопейных грудных сборов.

Терапевтический эффект ГС №4 обусловлен антибактериальным действием цветков ромашки и календулы, побегов багульника, отхаркивающим и обволакивающим действием корней солодки, травы фиалки и побегов багульника, противовоспалительным и спазмолитическим эффектами цветков ромашки и календулы, корней солодки и листьев мяты [15, 18].

Эффективность и безопасность отдельных компонентов сбора изучена в нескольких работах, что, безусловно, важно в соответствии с принципами доказательной медицины. Так как критерии эффективности растительных и синтетических препаратов одинаковы, лучшим способом доказательства обоснованности применения фитопрепаратов являются рандомизированные контролируемые или наблюдательные клинические испытания. Среди подобных работ есть рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование корней солодки, в ходе которого была доказана их противовоспалительная активность. На данный момент только небольшая часть из тысяч используемых лекарственных растений изучена с точки зрения доказательной медицины, поэтому исследования в этой области должны быть продолжены с целью расширения показаний к применению уже существующих препаратов и накопления материала для включения в национальный формуляр растительных средств [20, 21].

Однако к недостаткам сборов можно отнести незавершенность лекарственной формы и неточность дозирования [1, 12, 18]. В связи с этим существуют проблемы при стандартизации и контроле качества растительных сборов, поскольку количественная оценка фитопрепара-

Таблица 2

Химический состав компонентов грудного сбора №4 [1, 17, 24]

№ п/п	Название компонента	Биологически активные вещества	Фармакологическое действие
1	цветки ромашки	эфирное масло (хамазулен, фарнизен, мирцен); флавоноиды (производные апигенина, лютеолина и кверцетина); кумарины; сесквитерпеновые лактоны; фенолкарбоновые кислоты; органические кислоты; витамин С; каротин, камеди; полисахариды	Спазмолитическое, противовоспалительное, антисептическое, ранозаживляющее, потогонное, желчегонное и слабовыраженное анальгезирующее действие.
2	цветки ноготков	каротиноиды (β- и γ- каротины, ликопин, флавоксантин и др.); сапонины; флавоноиды (изокверцетин, нарциссин, рутин); эфирные масла; смолы; кумарины; дубильные вещества	Противовоспалительное, антисептическое и желчегонное действие. Стимулирует репаративные процессы при заболеваниях ЖКТ.
3	побеги багульника	эфирное масло (ледол, палластрол и др.); флавоноиды; фенологликозиды (арбутин); дубильные вещества; кумарины; органические кислоты; смолы	Отхаркивающее, противовоспалительное, бактерицидное, противокашлевое, спазмолитическое действие.
4	трава фиалки	флавоноиды (рутин, витексин, ориентин); антоцианы; салициловая кислота; эфирное масло.	Отхаркивающее, противовоспалительное действие.
5	корни солодки	сапонины (глицирризин), 27 флавоноидов (ликвиритин, изоликвиритин, лакризид и др.); полисахариды; аскорбиновая кислота; небольшое количество эфирного масла; камеди; смолы.	Отхаркивающее, противовоспалительное действие.
6	листья мяты	эфирное масло (ментол); олеаноловая и урсоловая кислоты; флавоноиды; каротиноиды.	Спазмолитическое действие.

ратов по сумме веществ не дает точного представления о процентном содержании каждого из компонентов, входящих в состав смеси ЛРС. Поэтому на современном этапе развития медицины и фармации является важным совершенствование методов стандартизации многокомпонентных растительных смесей с использованием унифицированных методик. Лекарственной формой сборов, которую принимает пациент являются в большинстве случаев настои и отвары. Изготовление водных извлечений сборов принципиально не отличается от их получения из отдельных лекарственных растений (способ применения и дозы указаны на упаковке, в описании сбора, как правило, соотношение сырья и экстрагента составляет: 1–2 столовой ложки смеси на 200 мл воды). Полученные извлечения хранят в холодильнике не более двух суток во избежание микробной контаминации. В процессе хранения сборы могут расслаиваться, что приводит к нестабильности содержания БАВ в дозе препарата. Отсутствие точных четких критериев контроля качества, нестабильность при хранении, неточность дозирования создают необходимость перевода растительных сборов в более рациональную ЛФ для получения стандартизованных водных извлечений, которой являются сухие экстракты [1, 18]. Сухие экстракты являются концентрированными извлечениями из ЛРС. Их безусловными преимуществами являются: удобство применения, устойчивость при хранении, возможность более точного дозирования.

В нормативной документации (НД) Государственных Фармакопей (ГФ) XI, XIII и XIV изданий произошли некоторые изменения требований к стандартизации сборов и их компонентов. К сожалению, современная НД на сборы и ЛФ на их основе преимущественно является собственностью предприятий и информация о показателях качества недоступна.

В рамках сквозной стандартизации фармацевтических субстанций растительного происхождения и лекарственных растительных препаратов является важным единый подход к анализу отдельных видов ЛРС, их смесей (сборов), а также экстрактов на их основе. Поэтому был проведен сравнительный анализ НД на отрезке «ЛРС – сбор – фармацевтическая субстанция (экстракт)».

Результаты информационно-аналитических исследований показали, что в ГФ XIII издания впервые введена ОФС.1.5.1.0001.15 «ЛЕКАРСТВЕННОЕ РАСТИТЕЛЬНОЕ СЫРЬЕ», которая включает следующие разде-

лы: «ОСНОВНЫЕ ТЕРМИНЫ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ», «ПОКАЗАТЕЛИ КАЧЕСТВА И МЕТОДЫ ИСПЫТАНИЙ ЛЕКАРСТВЕННОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ», «ПРОИЗВОДСТВО». Поскольку эта статья составлена с учетом современных подходов к оценке качества ЛРС, в ГФ XIV издания она вошла без изменений.

Показатели качества сборов нормируются в соответствии с ОФС.1.4.1.0020.15 «СБОРЫ» ГФ XIV издания по сравнению с ГФ XI произошли ряд изменений по разделам: «Приготовление» (теперь – «ОСОБЕННОСТИ ТЕХНОЛОГИИ»), «Внешние признаки», «Подлинность» (теперь – «Микроскопические признаки»); в раздел «ИСПЫТАНИЯ» вошли такие показатели как: «Содержание действующих веществ», «Влажность», «Содержание золы общей», «Содержание золы, нерастворимой в хлористоводородной кислоте», «Измельченность и содержание примесей». Появились новые показатели: «Качественные микрохимические и гистохимические реакции», «Качественные реакции», «Хроматография», «Спектр (УФ-спектр)», «Однородность массы для дозированного и недозированного сбора», «Зараженность вредителями запасов», «Радионуклиды», «Тяжелые металлы», «Остаточные количества пестицидов», «Микробиологическая чистота», «Количественное определение», «УПАКОВКА», «МАРКИРОВКА», «ТРАНСПОРТИРОВАНИЕ», «ХРАНЕНИЕ» и «СРОК ГОДНОСТИ». Перечисленные разделы включены в ОФС для повышения качества отечественных ЛРП и в рамках гармонизации требований мировых фармакопейных стандартов.

Качество экстрактов регламентирует ОФС.1.4.1.0021.15 «ЭКСТРАКТЫ». Статья введена взамен статьи ГФ XI издания и представляет собой переработанный НД на основании современных требований отечественных и зарубежных фармакопей. В фармакопейную статью были внесены ряд изменений. В частности, добавлены разделы: «ОСОБЕННОСТИ ТЕХНОЛОГИИ», «ИСПЫТАНИЯ», «УПАКОВКА» и «МАРКИРОВКА». В разделе «ИСПЫТАНИЯ» нормируются показатели: «Описание», «Потеря в массе при высушивании», «Насыпной объем и гранулометрический состав», «Кислотное число, перекисное число, йодное число, число омыления», «Растворимость», «Показатель преломления», «Остаточные органические растворители», «Масса (объем) содержимого упаковки». Остальные показатели раздела «ИСПЫТАНИЯ» («Спирт этиловый», «Тяжелые металлы», «Сухой оста-

Определение подлинности компонентов грудного сбора №4 в отечественных фармакопеях последних изданий [7]

Компонент сбора	НД	Раздел фармакопей			Определение основных групп БАВ/ Качественные реакции
		Внешние признаки	Микроскопия		
Ромашки цветки	ГФ XI ст. 7	Представлено подробное описание цельного сырья. Отсутствует информация о наличии опушенности всех частей соцветия и цветоносов; а также нет характеристики измельченного сырья и порошка.	Не достаточно полно описаны диагностические признаки анатомического строения отдельных частей соцветия, отсутствует описание пыльцы. Отсутствует характеристика порошка. Не указаны размеры анатомо-диагностических признаков (устийц, волосков, железок, кристаллических включений). Описание не сопровождается иллюстративным материалом.		Раздел отсутствует
	ГФ XIV ФС.2.5.0037.15	Подробно охарактеризованы признаки цельного, измельченного и порошкового сырья. В описании цельного дополнительно дана характеристика поверхности цветоноса, остальное описание не изменилось.	Подробно описаны диагностические признаки анатомического строения цельного, измельченного и порошкового сырья. Характеристика размеров анатомо-диагностических признаков требует дополнения. Микроскопия пыльцы не проиллюстрирована.		ТСХ этанольного (96 %) извлечения из ЛРС на силикагеле, по сравнению со стандартными образцами рутина и кварцетина.
	ГФ XI ст. 5	Нет информации о наличии опушенности всех частей соцветия, характере поверхности цветоноса. Отсутствует описание измельченного сырья и порошка.	Отсутствует характеристика порошка. Не указаны размеры анатомо-диагностических признаков (устийц, волосков, кристаллических включений). Описание не сопровождается иллюстративным материалом.		Раздел отсутствует
Ноготков цветки	ГФ XIV ФС.2.5.0030.15	Характеристика признаков цельного сырья осталась без изменений. Добавлен анализ измельченного и порошкового сырья. Для порошкового сырья требуется характеристика формы частиц.	Подробно описаны диагностические признаки анатомического строения цельного, измельченного и порошкового сырья. Характеристика размеров анатомо-диагностических признаков требует дополнения.		ТСХ этанольного (70 %) извлечения из ЛРС на силикагеле, по сравнению со стандартными образцами рутина, хлорогеновой и кофейной кислот. ТСХ хлорогенового извлечения из цветков календулы на силикагелевой подложке, по сравнению со стандартным образцом β-каротина и качественная реакция на тритерпеновые соединения
	ГФ XI ст. 1	Подробно изложено описание цельного сырья. Характеристика измельченного сырья дана не полностью. Анализ порошка отсутствует.	Отсутствует анализ микроскопических признаков стебля. Не указаны размеры анатомо-диагностических признаков (устийц, волосков, железок, кристаллических включений). Изложенный материал не проиллюстрирован. Описание порошка не представлено.		Раздел отсутствует
Багульника болотного побеги	ГФ XIV ФС.2.5.0059.18	Характеристика цельного сырья не изменилась. Описание измельченного сырья дополнено. Отсутствует анализ порошкового сырья.	Подробно описаны диагностические признаки анатомического строения листа с поверхности, давленных препаратов стебля и плода для цельного и измельченного сырья. Характеристика микроскопических признаков порошка, а также размеров анатомо-диагностических признаков отсутствует.		ТСХ испытываемого раствора (к эфирному маслу, полученному из ЛРС при количественном определении, прибавляют толуол) на пластинке со слоем силикагеля, по сравнению со стандартными образцами тимола и ментола; две качественные реакции на флавоноиды и дубильные вещества.

Таблица 3 (продолжение)

Компонент сбора	НД	Раздел фармакопеи			Определение основных групп БАВ/ Качественные реакции
		Внешние признаки	Микроскопия		
Фиалки трава	ГФ XI ст. 62	Описание цельного сырья изложено подробно. Характеристика измельченного сырья дана не полностью. Описание внешних признаков порошка отсутствуют.	Описание анатомо-диагностических признаков стебля, плода не представлено. Характеристика анатомического строения цветка изложена недостаточно подробно. Характеристика порошка не приведена. Отсутствуют размеры анатомо-диагностических признаков (устийц, волосков, кристаллических включений). Описание не сопровождается иллюстративным материалом.	Раздел отсутствует	
	ГФ XIV ФС.2.5.0044.15	Для цельного сырья уточнен вид рассечения листовой пластинки (лировидный пестикорассеченный); дополнительно указаны отличительные особенности двух видов производящих растений (<i>Viola color</i> L. и <i>Viola arvensis</i> Murr.). Добавлено описание цвета плодов. Описаны внешние признаки порошка, но требуются дополнения (форма частиц, опушенность и характер поверхности кусочков). Измельченное сырье охарактеризовано не подробно.	Подробно описаны диагностические признаки всех частей травы цельного, измельченного сырья и порошка. Отсутствуют размеры анатомо-диагностических признаков (устийц, волосков, кристаллических включений; клеточек-идиобластов – для плодов).	ТСХ этанольного (96 %) извлечение из ЛРС на силикагеле, по сравнению со стандартным образцом рутин; качественная реакция на полисахариды.	
	ГФ X ст. 573	Признаки цельного сырья охарактеризованы подробно. Измельченное сырье описано не полностью.	Подробно описаны диагностические признаки анатомического строения цельного сырья и порошка. Изложенный материал не проиллюстрирован.	Раздел отсутствует	
Солодки корни	ГФ XIV	Описание цельного сырья не изменилось, за исключением отсутствия информации о расположении проводящих элементов. Подробно охарактеризованы признаки измельченного и порошкового сырья.	Подробно описаны диагностические признаки анатомического строения цельного, измельченного сырья и порошка.	ТСХ испытуемого раствора (извлечение из ЛРС проводят смесью спирта 96 % – вода (1:1)) на силикагелевой пластинке по сравнению со стандартными образцами 18β-глицирризиновой кислоты и кверцетина.	
	ГФ XI ст. 18	Не дано описание характера основания, нет информации о наличии черешка и его размерах, характере поверхности и опушенности, не указано жилкование, а также отсутствует информация о наличии эфирномасличных железок. Нет описания измельченного сырья и порошка.	Не достаточно подробно описаны диагностические признаки анатомического строения листьев. Характеристика порошка не приведена. Отсутствуют размеры анатомо-диагностических признаков (устийц, волосков, железок). Описание не сопровождается иллюстративным материалом.	Раздел отсутствует	
Мяты перечной листья	ГФ XIV ФС.2.5.0059.18	Указана информация о наличии черешка и эфирномасличных железок. Приведена характеристика измельченного и порошкового сырья. Описание формы частиц требует дополнения (порошок).	Добавлено описание анатомического строения цветков и стеблей. Представлена характеристика порошкового сырья. Описание диагностических признаков анатомического строения черешка, а также размеры анатомо-диагностических признаков (устийц, волосков, железок) требуют дополнения.	Для ТСХ используют извлечение из ЛРС дихлорметаном, проводят на силикагелевой пластинке, результаты сравнивают со стандартными образцами ментола и тимолола.	

Числовые показатели и методы количественного определения действующих веществ компонентов грудного сбора №4 [7]

Раздел фармакопей		Количественное определение	
Компонент сбора	НД	Числовые показатели/Испытания	Количественное определение
Ромашки цветки	ГФ XI ст. 7	Цельное сырье. Эфирного масла – не менее 0,3 %; влажность не более 14 %; золы общей не более 12 %; золы, нерастворимой в 10 % растворе хлористоводородной кислоты, – не более 4 %; листьев, стеблей, корзинок с остатками цветоносов длиннее 3 см не более 9 %; корзинок почерневших и побуревших не более 5 %; органической примеси (части других недовитых растений и корзинки других видов ромашки) не более 3 %; минеральной примеси не более 0,5 %.	Определяется содержание эфирного масла (перегонка с водяным паром по методу 1 или 2).
	ГФ XIV ФС.2.5.0037.15	По сравнению с ГФ XI издании в сырье дополнительно регламентируется содержание действующих веществ по сумме флавоноидов в пересчете на рутин – не менее 1,2 % и экстрактивных веществ, извлекаемых водой, – не менее 18 %; для цельного, измельченного сырья и порошка приведен показатель измельченности: частиц, проходящих сквозь сито с отверстиями размером 0,18 мм, – не более 5 % (цельное сырье), частиц, не проходящих сквозь сито с отверстиями размером 5 мм, – не более 5 %, частиц, проходящих сквозь сито с отверстиями размером 0,18 мм, – не более 5 % (цельное сырье), частиц, не проходящих сквозь сито с отверстиями размером 2 мм, – не более 5 % (порошок). Нормируются показатели, характеризующие безопасность использования сырья ¹ .	Определяется содержание суммы флавоноидов в пересчете на рутин (СФМ) после реакции с алюминия хлорида раствором 5 % и уксусной кислотой разведенной) и экстрактивных веществ, извлекаемых водой (гравиметрия). Анализ содержания эфирного масла проводят по методу 1 или 2 аналогично ГФ XI.
Ноготков цветки	ГФ XI ст. 5	Цельное сырье. Экстрактивных веществ, извлекаемых 70 % спиртом, не менее 35 %; влажность не более 14 %; золы общей не более 11 %; остатков цветоносов, в том числе отделенных от корзинок при анализе, не более 6 %; корзинок с полностью осыпавшимися язычковыми и трубчатыми цветками (цветоложе с обвертками) не более 20 %; побуревших корзинок не более 3 %; других частей растения (кусочков стеблей и листьев) не более 3 %; органической примеси не более 0,5 %; минеральной примеси не более 0,5 %.	Определяется содержание экстрактивных веществ, извлекаемых 70 % спиртом (гравиметрия).
	ГФ XIV ФС.2.5.0030.15	Добавлены показатели для цельного, измельченного сырья и порошка : суммы флавоноидов в пересчете на рутин – не менее 1 %; экстрактивных веществ, извлекаемых водой, – не менее 35 %; золы, нерастворимой в хлористоводородной кислоте, – не более 5 %; влажность не более 14 %; золы, нерастворимой в 10 % растворе хлористоводородной кислоты, – не более 4 %; золы, нерастворимой в 10 % растворе хлористоводородной кислоты, – не более 1 %; серовато-коричневых стеблей – не более 0,5 %.	Определяется содержание суммы флавоноидов в пересчете на рутин (СФМ) после реакции с алюминия хлорида раствором 5 % и уксусной кислотой разведенной) и экстрактивных веществ, извлекаемых водой и 70 % спиртом (гравиметрия).
Багульника болотного побеги	ГФ XI ст. 1	Цельное сырье. Эфирного масла – не менее 0,1 % ² ; влажность – не более 14 %; золы общей – не более 4 %; золы, нерастворимой в 10 % растворе хлористоводородной кислоты, – не более 1 %; минеральной примеси не более 0,5 %.	Определяется содержание эфирного масла (перегонка с водяным паром по методу 2). Содержание ледола в эфирном масле определяется методом ГЖХ.
	ГФ XIV ФС.2.5.0059.18	Измельченное сырье. По сравнению с цельным сырьем дополнительно регламентируются показатели «Частицы, не проходящие сквозь сито с отверстиями диаметром 5 мм» (не более 5 %); «частицы, проходящие сквозь сито с отверстиями размером 0,5 мм» (не более 10 %).	Без изменений
Фиалки трава	ГФ XI ст. 62	Цельное сырье. Экстрактивных веществ, извлекаемых водой, – не менее 30 %; влажность – не более 14 %; золы общей – не более 13 %; золы, нерастворимой в 10 % растворе хлористоводородной кислоты, – не более 3 %; пожелтевших листьев и стеблей – не более 7 %; других частей растения (плодов, створков плодов, корней, в том числе отделенных при анализе) не более 3 %; органической примеси не более 3 %; минеральной примеси – не более 1 %.	Определяется содержание экстрактивных веществ, извлекаемых водой (гравиметрия).
		Измельченное сырье. По сравнению с цельным сырьем дополнительно нормируются показатели «Частицы, не проходящие сквозь сито с отверстиями диаметром 7 мм» (не более 10 %); «частицы, проходящие сквозь сито с отверстиями размером 0,5 мм» (не более 10 %).	

Таблица 4 (продолжение)

	НД	Раздел фармакопей		Количественное определение
		Числовые показатели/Испытания	Качественные показатели	
Фиалки трава	ГФ XIV ФС.2.5.0044.15	В раздел внесены изменения: сумма флавоноидов в пересчете на рутин – не менее 1 %; сумма полисахаридов – не менее 8 %; измельченность сырья: частиц, проходящих сквозь сито с отверстиями размером 0,5 мм – не более 5 % (цельное сырье); частиц, не проходящих сквозь сито с отверстиями размером 2 мм – не более 5 %; частиц, проходящих сквозь сито с отверстиями размером 0,18 мм – не более 5 % (порошок) ¹ .	Определяется содержание суммы флавоноидов в пересчете на рутин (СФМ после реакции с алюминия хлорида раствором 5 % и уксусной кислотой разведенной), суммы полисахаридов и экстрактивных веществ, извлекаемых водой (гравиметрия).	Определяется содержание экстрактивных веществ, извлекаемых водой (гравиметрия). Содержание глицирризиновой кислоты (не менее 6 %) определяют одним из следующих методов: алкалметрия или СФМ после кислотного гидролиза и реакции с раствором аммиака.
		Экстрактивных веществ, извлекаемых 0,25 % раствором аммиака – не менее 25 %; влаги в цельном и резаном сырье – не более 14. Для цельного неочищенного сырья : золы общей – не более 8 %; золы, нерастворимой в 10% соляной кислоте – не более 2,5 %; корней, дробных в изломе, желто-бурых и остатков стеблей – не более 4 %; органической примеси – не более 1 %; минеральной примеси – не более 1 %. Для цельного очищенного сырья : золы общей – не более 6 %; золы, нерастворимой в 10 % соляной кислоте, – не более 1 %; корней, плохо очищенных от пробки, – не более 15 % (плохо очищенными считаются корни с остатками более трех участков темно-бурой пробки на одном куске или при поперечнике остатков пробки более 10 мм); корней, потемневших и побуревших с поверхности, но светлого-желтых в изломе, – не более 20 %; органической примеси – не более 0,5 %; минеральной примеси – не более 0,5 %. Для резаного неочищенного сырья : частиц в изломе темно-бурых – не более 4 %; частиц крупнее 10 мм – не более 5 %; частиц, проходящих сквозь сито с размером отверстий 0,5 мм, не более 0,5 %; органической примеси – не более 1 %; минеральной примеси – не более 0,5 %. Для резаного очищенного сырья : частиц корней, потемневших с поверхности, – не более 15 %; частиц, плохо очищенных от пробки, – не более 3 %; частиц крупнее 6 мм – не более 10 %; частиц, проходящих сквозь сито с размером отверстий 1 мм, – не более 2 %. Для порошка : влаги не более 10%; золы общей не более 7%; золы, нерастворимой в 10% соляной кислоте, не более 1,5%; частиц, не проходящих сквозь сито с размером отверстий 0,125 мм, не более 3%.	Определяется содержание глицирризиновой кислоты (СФМ после кислотного гидролиза и реакции с раствором аммиака).	
Солодки корни	ГФ X ст. 573 (В ГФ XI – отсутствует)	Исключен показатель «Экстрактивные вещества, извлекаемые 0,25 % раствором аммиака» (не менее 25 %); для цельного, измельченного очищенного, неочищенного сырья и порошка обобщен показатель «зола общая» (не более 8 %); для измельченного сырья и порошка приводятся показатели: «зола, нерастворимая в хлористоводородной кислоте» (не более 2,5 %); для измельченных очищенных корней солодки изменен показатель «измельченность сырья» по нижнему сити: частиц, проходящих сквозь сито с отверстиями размером 0,18 мм – не более 5 %; измельченность порошка : частиц, не проходящих сквозь сито с отверстиями размером 2 мм – не более 5 %; частиц, проходящих сквозь сито с отверстиями размером 0,18 мм – не более 5 %; указывается показатель «органическая примесь» (не более 0,5 %); минеральная примесь (измельченное неочищенное сырье и порошок) – не более 1 %; измельченное очищенное сырье – не более 0,5% ¹ .	Определяется содержание эфирного масла (перегонка с водяным паром по методу 1 или 2).	Определяется содержание суммы флавоноидов в пересчете на литеолин (СФМ после реакции с алюминия хлорида раствором 5 % и уксусной кислотой разведенной). Анализ содержания эфирного масла проводят по методу 2.
		По сравнению со статьей ГФ XIV изд. регламентируются показатели: суммы флавоноидов в пересчете на литеолин – не менее 0,6 % (цельное сырье); эфирного масла – не менее 0,8 %; суммы флавоноидов в пересчете на литеолин – не менее 0,6 % (измельченное сырье); эфирного масла – не менее 0,8 %; суммы флавоноидов в пересчете на литеолин – не менее 0,6 % (порошок); измельченность сырья: частиц, проходящих сквозь сито с отверстиями размером 0,5 мм – не более 5 % (цельное сырье), частиц, не проходящих сквозь сито с отверстиями размером 5 мм – не более 5 %; частиц, проходящих сквозь сито с отверстиями размером 0,18 мм – не более 5 % (измельченное сырье), частиц, не проходящих сквозь сито с отверстиями размером 2 мм – не более 5 %, частиц, проходящих сквозь сито с отверстиями размером 0,18 мм – не более 5 % (порошок) ¹ .	Определяется содержание эфирного масла (перегонка с водяным паром по методу 1 или 2).	
Мяты перечной листья	ГФ XI ст. 18	Цельное сырье . Эфирного масла – не менее 1 %; влажность – не более 14 %; золы общей – не более 14 %; золы, нерастворимой в 10 % растворе хлористоводородной кислоты, – не более 6 %; потемневших листьев – не более 5 %; стеблей – не более 10 %; частиц, проходящих сквозь сито с отверстиями размером 0,5 мм, – не более 8 %; органической примеси – не более 3 %; минеральной примеси – не более 1 %.	Определяется содержание суммы флавоноидов в пересчете на литеолин (СФМ после реакции с алюминия хлорида раствором 5 % и уксусной кислотой разведенной). Анализ содержания эфирного масла проводят по методу 2.	Определяется содержание эфирного масла (перегонка с водяным паром по методу 1 или 2).
		По сравнению со статьей ГФ XIV изд. регламентируются показатели: суммы флавоноидов в пересчете на литеолин – не менее 0,6 % (цельное сырье); эфирного масла – не менее 0,8 %; суммы флавоноидов в пересчете на литеолин – не менее 0,6 % (измельченное сырье); эфирного масла – не менее 0,8 %; суммы флавоноидов в пересчете на литеолин – не менее 0,6 % (порошок); измельченность сырья: частиц, проходящих сквозь сито с отверстиями размером 0,5 мм – не более 5 % (цельное сырье), частиц, не проходящих сквозь сито с отверстиями размером 5 мм – не более 5 %; частиц, проходящих сквозь сито с отверстиями размером 0,18 мм – не более 5 % (измельченное сырье), частиц, не проходящих сквозь сито с отверстиями размером 2 мм – не более 5 %, частиц, проходящих сквозь сито с отверстиями размером 0,18 мм – не более 5 % (порошок) ¹ .	Определяется содержание эфирного масла (перегонка с водяным паром по методу 1 или 2).	

Примечание к таблице 4:

¹Для всех видов сырья ГФ XIV издания регламентирует показатели безопасности: «тяжелые металлы», «радионуклиды», «остаточные количества пестицидов», «микробиологическая чистота». Они нормируются в соответствии с требованиями ОФС «Определение содержания тяжелых металлов и мышьяка в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах», ОФС «Определение содержания радионуклидов в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах», ОФС «Определение содержания остаточных пестицидов в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах», ОФС «Микробиологическая чистота».

²Содержание эфирного масла в сырье, предназначенном для получения ледина, должно быть не менее 0,7 % и ледола в нем не менее 17 %. Определение содержания ледола в эфирном масле проводит завод-изготовитель препарата ледина.

ток», «Плотность») и раздел «ХРАНЕНИЕ» сохранены из НД предшествующего издания [6, 9–11, 13].

В рамках сквозной стандартизации отдельных компонентов и сборов необходимы единые критерии качества, поэтому на следующем этапе исследования был проведен сравнительный анализ требований отдельных компонентов сбора (табл. 3, 4). Анализ испытаний на подлинность ФС (табл. 3) показал, что описание внешних признаков (сопоставляли с требованиями ОФС на ЛРС ГФ XIV издания) цельного сырья присутствует во всех ФС ГФ X, XI и XIV изданий, характеристика измельченного и порошкового сырья цветков ромашки и ноготков, листьев мяты отсутствовала, в ФС на траву фиалки не была приведена характеристика порошка. В ГФ XIV не рассмотрены внешние признаки порошка побегов багульника болотного. Описание анатомо-диагностических признаков в современной НД приведено достаточно подробно, внесение дополнений требуется для цветков ромашки и листьев мяты; для всех видов сырья отсутствует количество, а также размеры некоторых анатомических признаков, имеющих диагностическое значение (устыца, волоски, кристаллические включения и др.); характеристика порошка побегов багульника не представлена.

Раздел «ОПРЕДЕЛЕНИЕ ОСНОВНЫХ ГРУПП БАВ» (ранее – «Качественные реакции») присутствует во всех ФС. Подлинность сырья подтверждается методом тонкослойной хроматографии (ТСХ), тогда как в частных ФС ГФ XI этот раздел отсутствовал.

Для определения доброкачественности ЛРС большое значение имеют числовые показатели (ЧП) (теперь – «ИСПЫТАНИЯ»), в частности содержание действующих веществ и методы их определения. В ГФ XIV издания приведены показатели качества для цельного, измельченного и порошкового сырья. При сравнении разделов фармакопей выявлено, что стандартизацию ЛРС необходимо проводить сразу по

нескольким группам БАВ – по индивидуальному соединению, по сумме веществ в пересчете на индивидуальное вещество, по содержанию экстрактивных веществ, что является правильным подходом в связи со сложным химическим составом лекарственных растений и отталкивается от последующей стандартизации выпускаемых ЛП на их основе (табл. 4). В ФС на побеги багульника требуется введение стандартизации по сумме флавоноидов, как одной из доминирующих групп БАВ в данном виде сырья.

Количественная оценка преимущественно проводится при помощи спектральных методов анализа. Метод характеризуется избирательностью, точностью, доступностью для внедрения в промышленное производство [3]. Примеси в частных ФС регламентируются примерно одинаково. Для всех видов сырья в ГФ XIV нормируются показатели безопасности (в ГФ XIII издания появились впервые), характеризующие загрязненность сырья экотоксикантами. К ним относятся: «тяжелые металлы», «радионуклиды», «остаточные количества пестицидов» и «микробиологическая чистота».

Таким образом, проведенный анализ нормативной документации показал, что большинство статей на отдельные компоненты в целом отвечают современным требованиям и требуют небольших дополнений.

Компоненты ГС №4 содержат разнообразный состав БАВ, таких как: эфирные масла, флавоноиды и фенолкарбоновые кислоты, полисахариды, сапонины, слизи, дубильные вещества, витамины, обуславливающих фармакологическое действие настоя и сбора [1, 24]. Среди них преобладают фенольные соединения и полисахариды и, учитывая, что эфирные масла практически не переходят в водное извлечение при изготовлении настоя, целесообразно предложить в качестве методики стандартизацию сбора по содержанию флавоноидов, полисахаридов, дубильных веществ, содержанию глицирризиновой кислоты

(как одного из важных маркерных соединений) в соответствие с современными фармакопейными требованиями.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное информационно-аналитическое исследование показало перспективность получения и использования фармацевтических субстанций растительного происхождения и лекарственных средств на их основе (экстрактов и др.). Это позволяет не только рационально использовать ресурсы лекарственного растительного сырья, но и предоставляет большому современную дозированную удобную в применении ЛФ для лечения и профилактики заболеваний ВДП. Сделан научно-обоснованный выбор показателей качества для стандартизации экстракта, полученного на основе грудного сбора №4.

Исследование поддерживается «Проектом повышения конкурентоспособности ведущих российских университетов среди ведущих мировых научно-образовательных центров».

ЛИТЕРАТУРА

- Амосов В.В. Исследование химического состава и фармакологических свойств грудного сбора №4 и сухого экстракта на его основе: дисс. ... канд. фарм. наук.: 15.00.02. – ГОУ ВПО Тверская государственная медицинская академия Росздрава, Тверь, 2009. – 159 с.
- Бердникова Н.Г., Климова О.Ю., Цыганко Д.В., Екатеринбург В.А. Некоторые аспекты терапии бактериальных инфекций верхних дыхательных путей: что остается за кадром клинических рекомендаций? // Медицинский совет. – 2017. – №11. – С.64–70.
- Богоявленский А.П., Алексюк П.Г., Турмагамбетова А.С., Березин В.Э. Актуальные проблемы стандартизации фитопрепаратов и растительного сырья для их производства // Фундаментальные исследования. – 2013. – С.1184–1187.
- Булаев В.М., Ших Е.В., Сычев Д.А. Современная фитотерапия. – М.: МЕДпресс-информ, 2011. – 144 с.
- Государственный реестр лекарственных средств. – Режим доступа: <https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>
- Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV издание. Том II. – 3262 с. – Режим доступа: http://resource.rucml.ru/feml/pharmacopia/14_2/HTML/index.html
- Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV издание. Том IV. – 7019 с. – Режим доступа: http://resource.rucml.ru/feml/pharmacopia/14_4/HTML/index.html
- Государственная фармакопея СССР. – 10-е изд. – М.: Медицина, 1968. – 1080 с.
- Государственная фармакопея СССР: вып. 1. Общие методы анализа (МЗ СССР). – 11-е изд. доп. – М.: Медицина, 1987. – 336 с.
- Государственная фармакопея СССР: вып. 2. Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье (МЗ СССР). – 11-е изд. доп. – М.: Медицина, 1989. – 400 с.
- Евдокимова О. В. Сборы лекарственные. Современный взгляд на стандартизацию // Биологические особенности лекарственных и ароматических растений и их роль в медицине: сб. науч. тр. междунар. конф. – Москва: ФГБНУ ВИЛАР, 2016. – С.464–467.
- Ермакова В.А. Фармакогностическое изучение и стандартизация сборов, брикетов, растительных порошков: Автореф. дис... докт. фарм. наук / В.А. Ермакова. – Москва, 1999.
- Ковалева Т. Ю. Требования отечественных и зарубежных фармакопей по стандартизации листьев толкнянки обыкновенной // Фармация. – 2011. – №5. – С.53–56.
- Потанина А. П. Фармакогностическое исследование растительного сбора «Кардиофит»: дисс. ... канд. фарм. наук.: 14.04.02. – ГБОУ ВПО Башкирский государственный медицинский университет Минздрава РФ, Уфа, 2016. – 162 с.
- Регистр лекарственных средств России. – Режим доступа: <https://www.rlsnet.ru/>
- Русакова О.А., Ральченко И.В., Герберт И.Я., Вердиева С.И. Изучение аптечного ассортимента фитопрепаратов // Фармация и фармакология. – 2015. – №6 (13). – С.54–59.
- Самылина И.А., Сорокина А.А. Атлас лекарственных растений и сырья: Учебное пособие по фармакогнозии. – М.: Авторская Академия, 2008. – 318 с.
- Самылина И.А., Сорокина А.А., Пятигорская Н.В. Лекарственные растительные сборы // Фарматека. – 2010. – №10. – С.80–82.
- Соколов С.Я. Фитотерапия и фитотерапевтика: Руководство для врачей. – М.: Медицинское информационное агентство, 2000. – 976 с.
- Спринсян Т. Растительные препараты с точки зрения доказательной медицины // Здоров'я України. – 2012. – №11–12. – С.28–30.
- Сумароков А.Б. Препараты лекарственных трав с позиции доказательной медицины // Атмосфера. Кардиология. – 2003. – №4. – С.11–15.
- Филиппова И. Рынок растительных средств: проблемы, перспективы, приоритеты // Ремедиум. – 2016. – №7–8. – С.15–16.
- Широкова И. Рынок растительных фитопрепаратов – тенденции, проблемы, прогнозы // Ремедиум. – 2013. – №4. – С.26–32.
- Энциклопедический словарь лекарственных растений и продуктов животного происхождения: Учеб. Пособие / Под ред. Г.П. Яковлева и К.Ф. Блиновой. – 2-е изд., испр. и доп. – СПб.: СпецЛит, Изд-во СПХФА, 2002. – 407 с.: ил.

Адрес автора

Скибина А.А.

askibina93@gmail.com