

УДК 615.07:615.32:582.923.1

Я. О. ПРОСКУРОВА¹, С. М. ГУБАРЬ¹, О. А. ЄВТІФЄЄВА¹,
Е. Е. КОТОВА², А. Г. КОТОВ²

¹ Національний фармацевтичний університет

² ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів»

ГАРМОНІЗАЦІЯ ВИМОГ ДО ЯКОСТІ ТРАВИ ЗОЛОТОТИСЯЧНИКА З ВИМОГАМИ МОНОГРАФІЇ «CENTAURY» ЄВРОПЕЙСЬКОЇ ФАРМАКОПЕЇ

Наведені результати вивчення вимог до якості трави золототисячника згідно з вимогами монографії «Centauru» Європейської фармакопеї (ЄФ) 8.4. Доведено, що якість 21 серії вітчизняної трави золототисячника, зібраної в різних регіонах України, за показниками: сторонні домішки, втрата в масі при висушуванні, загальна зола, показник гіркоти відповідає вимогам монографії «Centauru» ЄФ 8.4. Запропоновано ввести вимоги за даними показниками до проекту монографії ДФУ «Трава золототисячника», гармонізованої з вимогами ЄФ.

Ключові слова: трава золототисячника звичайного; Європейська фармакопея; сторонні домішки; загальна зола; втрата в масі при висушуванні; показник гіркоти

ПОСТАНОВКА ПРОБЛЕМИ

Лікарські засоби (ЛЗ), а також лікарська сировина (ЛРС), яка застосовується в медичній практиці, мають відповідати сучасним вимогам безпеки для людини і бути якісними та ефективними для лікування різних хвороб. У теперішній час широко застосовуються ЛЗ, до складу яких входить трава золототисячника. У різний вегетаційний період хімічний склад у рослини варіює. Невчасно зібрана сировина суттєво може вплинути на якість препарату, тому виникає гостра необхідність у стандартизації вимог до якості вітчизняної ЛРС трави золототисячника [7, 8, 10, 17].

АНАЛІЗ ОСТАННІХ ДОСЛІДЖЕНЬ І ПУБЛІКАЦІЙ

ЛРС має специфічний склад біологічно активних речовин (БАР), які проявляють фармакологічну активність. Основними діючими речовинами, які зумовлюють фармакологічну активність золототисячника, є гіркоти – секоіридоїдні глікозиди (свертіамарин, генціопікрозид, центапікрин, еритаурин, генціофлавозид, сверозид і амарогентин), вміст яких становить близько 0,3-2,4 % [10].

У кількісному співвідношенні в траві золототисячника серед усіх гірких секоіридоїдів переважає свертіамарин. При гідролізі свертіамарину

утворюється нестабільний аглікон, який надалі трансформується в еритроцентаурин. Одним із етерифікованих похідних сверозиду є центапікрин, що має високий індекс гіркоти (до 4000000) і міститься тільки в квітках золототисячника, чим пояснюється їх більш гіркий смак у порівнянні з іншими частинами рослини (індекс гіркоти квіток складає 5900-11700 одиниць, стебел – 600-1200, листя – 1300-3800). У надземній частині даної сировини міститься секоіридоїдний диглікозид – центаурозид. У листі і квітках рослини містяться ксантони, переважно гексазаміщені [3, 6, 13, 16].

На цей час існує декілька монографій, за якими стандартизовані вимоги щодо якості трави золототисячника – стаття у ДФУ XI «Трава золототисячника» [2], монографія ЄФ 8.4 «Centauru» [15], монографія Німецької Фармакопеї (DAB 10) «Tausendg ldenkraut» [18], монографія Британської Рослинної Фармакопеї «Centauru» [14]. Визначені основні критерії стандартизації трави золототисячника і показана необхідність розробки національних вимог до якості вітчизняної сировини [6].

Значне розповсюдження і доступність сировинної бази сприяють вивченню якості даного виду сировини на відповідність монографії ЄФ «Centauru» та, якщо це необхідно, розробці національних вимог до монографії Державної фармакопеї України (ДФУ) «Трава золототисячника», що призначена для вхідного контролю якості даної ЛРС.

© Колектив авторів, 2016

ОБ'ЄКТИ ДОСЛІДЖЕНЬ

№ серії	Регіон України, область	Рік заготівлі	№ серії	Регіон України, область	Рік заготівлі
1	Харківська	2012	12	Сумська	2013
2	Полтавська	2012	13	Дніпропетровська	2013
3	Сумська	2012	14	Волинська	2013
4	Дніпропетровська	2012	15	Львівська	2014
5	Львівська	2012	16	Харківська	2014
6	Київська	2012	17	Полтавська	2014
7	Волинська	2012	18	Дніпропетровська	2014
8	Харківська	2013	19	Івано-Франківська	2014
9	Київська	2013	20	Рівненська	2014
10	Львівська	2013	21	Волинська	2014
11	Полтавська	2013			

ВИДІЛЕННЯ НЕ ВИРШЕНИХ РАНІШЕ
ЧАСТИН ЗАГАЛЬНОЇ ПРОБЛЕМИ

Для розробки сучасних методів контролю якості трави золототисячника велику увагу необхідно приділити світовим досягненням, які, перш за все, відображені в ЄФ, із якою ДФУ гармонізована [7, 8, 10].

На теперішній час не існує монографії на траву золототисячника в ДФУ, тому розробку національних вимог до даної монографії пропонується проводити відповідно до вимог монографії «Centaury» ЄФ 8.4 на підставі результатів контролю якості вітчизняної сировини [15].

За результатами попередніх досліджень зразки вітчизняної сировини трави золототисячника за макроскопічними і мікроскопічними ознаками відповідають вимогам монографії «Centaury» ЄФ 8.4. Додатково при дослідженні анатомічної будови листків та стебел золототисячника було виявлено в епідермі листків і чашолистків два типи продихових апаратів (аномоцитний і діацитний), а також кутова колєнхіма в стеблах, що запропоновано до введення у національну частину монографії ДФУ «Трава золототисячника» [11].

ФОРМУЛЮВАННЯ ЦІЛЕЙ СТАТТІ

Метою даної роботи є визначення якості трави золототисячника за показниками згідно з вимогами монографії «Centaury» ЄФ 8.4 та гармонізація вимог з ЄФ для розробки проекту монографії ДФУ «Трава золототисячника».

ВИКЛАДЕННЯ ОСНОВНОГО МАТЕРІАЛУ
ДОСЛІДЖЕННЯ

Об'єктами досліджень є 21 серія вітчизняних зразків трави золототисячника, які були зібрані в різних регіонах України протягом 2012-2014 років (табл. 1).

Визначення якості ЛРС проводять за наступними показниками: сторонні домішки, втрата в

масі при висушуванні, загальна зола, показник гіркоти.

Визначення показників якості

Визначення показника «Сторонні домішки» проводять відповідно до вимог загальної статті 2.8.2 ДФУ.

Згідно з вимогами ДФУ під сторонніми мають на увазі наступні домішки: сторонні органи рослини і сторонні частки (домішки рослинного або мінерального походження, що не мають відношення до цільової рослини), і така характеристика домішок гармонізована з вимогами ЄФ. Додатково визначення сторонніх домішок відповідно до вимог ДФУ проводиться і за національною частиною (N), де до сторонніх органів рослини можуть належати частки рослини, що втратили нормальне забарвлення (побурілі та ін.) [12].

За результатами досліджень ЛРС на сторонні домішки випробовувані зразки трави золототисячника відповідають вимогам монографії «Centaury» ЄФ 8.4 і загальної статті 2.8.2 ДФУ [12]. У табл. 2 наведені узагальнені результати випробування за даним показником.

Визначення показника «Втрата в масі при висушуванні» проводять відповідно до вимог загальної статті 2.2.32 ДФУ [1], що гармонізовано з вимогами ЄФ. Втрату в масі при висушуванні визначають у наступних умовах: 1,000 г здрібненої на порошок сировини, що проходить крізь сито номер 355 [15], сушать при температурі 105 °C протягом 2 годин.

Вимоги монографії «Centaury» ЄФ 8.4 регламентують втрату в масі при висушуванні на рівні не більше 10,0 %. Усі випробовувані зразки сировини відповідають зазначеним вимогам. Узагальнені результати наведені в табл. 2.

Випробування за показником «Загальна зола» проводять відповідно до вимог загальної статті 2.4.16 ДФУ [5], що також гармонізовано з вимогами ЄФ. Визначення проводять за наступною ме-

**УЗАГАЛЬНЕНІ РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ВІТЧИЗНЯНОЇ ЛРС
ТРАВИ ЗОЛОТОТИСЯЧНИКА ЗА ПОКАЗНИКАМИ**

Показники та вимоги ЄФ	Серії ЛРС трави золототисячника																				
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
Сторонні домішки (не більше 3%)	1,9	2,7	2,9	2,9	2,9	3,0	3,0	2,0	2,7	2,6	2,9	2,9	2,9	2,9	2,9	1,9	2,0	2,4	2,6	1,9	2,7
Втрата в масі при висушуванні (не більше 10,0%)	5,7	5,6	6,0	6,0	5,6	6,6	6,9	5,8	5,6	5,8	6,3	5,7	6,2	6,4	6,4	6,2	5,7	5,7	6,0	5,8	5,9
Загальна зола (не більше 6,0%)	4,6	4,1	4,5	4,5	4,4	7,5	6,0	4,5	4,2	4,3	4,4	4,0	3,9	5,8	3,2	3,4	3,9	4,2	3,4	4,4	4,3
Показник гіркоти (не менше 2000)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

тодікою: 1,00 г здрібненої на порошок сировини поміщають у фарфоровий тигель і висушують при температурі від 100 °С до 105 °С протягом 1 год, спалюють до постійної маси у муфельній печі при температурі (600±25) °С, охолоджуючи тигель в ексикаторі після кожного спалювання.

Вміст загальної золи регламентується вимогами монографії «Centaury» ЄФ 8.4 на рівні не більше 6,0 %.

Результати випробування наведені в табл. 2. За результатами досліджень тільки один випробований зразок вітчизняної ЛРС трави золототисячника серії № 6 (подрібнена сировина) не відповідає зазначеним вимогам ЄФ 8.4. Це пов'язано, на нашу думку, з недотриманням правил і особливостей збору ЛРС трави золототисячника (період збору; частини рослини, які використовуються як ЛРС) та забруднення сировини мінеральними домішками.

Показники кількісного вмісту БАР

Біологічна активність сировини пов'язана з великою кількістю сполук, багато з яких можуть бути невідомі, і концентрації яких (як абсолютні, так і відносні) можуть коливатися в широких межах. Зазвичай, проводиться визначення типових представників БАР, які відображають фармакологічну дію ЛРС.

У ДФУ XI для кількісного визначення БАР трави золототисячника рекомендовано визначення суми ксантонів у перерахунку на алпізарин (не менше 0,9 %) як для цілої, так і для подрібненої сировини [2, 4]. ЄФ 8.4 визначає вміст гіркот як найбільш специфічних БАР трави золототисячника, які обумовлюють біологічну активність даної ЛРС [15].

У якості характеристики кількісного вмісту БАР був обраний підхід і вимоги монографії «Centaury» ЄФ 8.4. Кількісний вміст гіркот, представниками яких є секоїридоїдні глікозиди, відповідно до вимог ЄФ визначається за загальною стат-

тею 2.8.15 «Показник гіркоти» ДФУ [9], вимоги якої гармонізовані з ЄФ, і становить не менше 2000.

Показник гіркоти являє собою величину, зворотну розведенню суміші, рідини або екстракту, за якого ще відчувається гіркий смак. Цей показник визначають шляхом порівняння з хініну гідрохлоридом, показник гіркоти якого дорівнює 200000 [9]. Таким чином, цей тест ґрунтується на чутливості смакових рецепторів та на суб'єктивних оцінках експертів, які встановлюють кількісний вміст гіркот у сировині.

За результатами досліджень випробування «Показник гіркоти» (табл. 2) вміст гіркот у зразках вітчизняної ЛРС трави золототисячника відповідає вимогам монографії «Centaury» ЄФ 8.4.

**ВИСНОВКИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ
ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ**

1. За експериментальними результатами досліджень якості 21 серії вітчизняної ЛРС трави золототисячника, зібраної в різних регіонах України, відповідає вимогам монографії «Centaury» ЄФ 8.4.
2. На підставі позитивних результатів контролю якості вітчизняної сировини та її відповідності вимогам монографії «Centaury» ЄФ 8.4 проведено гармонізацію сучасних фармакопейних вимог до якості вітчизняної ЛРС трави золототисячника з вимогами ЄФ.
3. До проекту монографії ДФУ «Трава золототисячника» запропоновано внести показники якості з регламентованими межами вмісту відповідно до вимог ЄФ 8.4.

**ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ
ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ**

1. 2.2.32. Втрата в масі при висушуванні // Державна фармакопея України : у 3-х т. / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських за-

- собів». – 2-е вид. – Х. : Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т. 1. – С. 96.
2. Государственная фармакопея СССР. Вып. 2. Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье / М-во здравоохранения СССР ; редкол. : М. Д. Машковский [и др.]. – 11-е изд., доп. – М. : Медицина, 1989. – 400 с.
 3. Гродзінський А. М. Лікарські рослини : [енциклопед. довідник] / А. М. Гродзінський. – К. : Вид-во «Українська радянська енциклопедія» ім. М. П. Бажана, Український виробничо-комерційний центр «Олімп», 1992. – 544 с.
 4. Дробиж Н. М. Біологічно активні речовини видів роду *Gentiana L.* Вміст ксантонів у культурі тканин / Н. М. Дробиж // Наук. заняття Тернопільського педагогічного університету ім. В. Гнатюка. Сер. Біологія. – 2010. – № 4. – С. 43-46.
 5. 2.4.16. Загальна зола // Державна фармакопея України : у 3-х т. / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Х. : ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т. 1. – С. 190.
 6. Зузук Б. М. Золототисячник зонтичний (син. Золототисячник малый) – *Erythraea Centaurium Pers.* (син. *Centaurium Erythraea Rafn.*, *Centaurium umbellatum Gilib.*) / Б. М. Зузук, Р. В. Куцик, А. Т. Недоступ, О. С. Самборський // Провизор. – 2003. – № 15. – С. 34-38.
 7. Котов А. Г. Правила викладання та порядок розробки монографій на лікарську рослинну сировину. Ч. 1 / А. Г. Котов // Управління, економіка та забезпечення якості в фармації. – 2011. – № 6 (20). – С. 16-22.
 8. Котов А. Г. Правила викладання та порядок розробки монографій на лікарську рослинну сировину. Ч. 2 / А. Г. Котов // Управління, економіка та забезпечення якості в фармації. – 2012. – № 1 (21). – С. 4-10.
 9. 2.8.15. Показник гіркоти // Державна фармакопея України : у 3-х т. / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Х. : Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т. 1. – С. 384.
 10. Проскурова Я. О. Актуальні питання щодо розробки монографії «Трава золототисячника» до Державної фармакопеї України / [Я. О. Проскурова, С. М. Губарь, Т. М. Гонтова та ін.] // Управління, економіка та забезпечення якості в фармації. – 2015. – № 2 (40). – С. 28-31.
 11. Проскурова Я. О. Стандартизація трави золототисячника за макроскопічними і мікроскопічними характеристиками / Я. О. Проскурова, С. М. Губарь, Т. М. Гонтова, Л. В. Євсєєва // Зб. наук. праць співроб. НМАПО ім. П. Л. Шупика. – 2015. – Вип. 24 (5). – С. 194-200.
 12. 2.8.2. Сторонні домішки в лікарській рослинній сировині // Державна фармакопея України : у 3-х т. / Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». – 2-е вид. – Х. : Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2015. – Т. 1. – С. 376.
 13. Страшнюк Н. М. Біологічно активні речовини видів роду *Gentiana L.* Біосинтез та фізіологічна дія / [Н. М. Страшнюк, О. М. Леськова, Т. Я. Заумчук та ін.] // Фітотерапія. – 2006. – № 1. – С. 31-41.
 14. British Herbal Pharmacopoeia (BHP). – U.K. : British Herbal Medicine Association, 1996. – P. 57-58.
 15. European Pharmacopoeia. – 8.4th ed. – Strasbourg: European Department for the Quality of Medicines, 2015.
 16. Herbal Medicines (3 ed.) / J. Barnes, L. A. Anderson, J. D. Phillipson // Pharmac. Press. – London, 2007. – P. 149-150.
 17. Kunle O. F. Standardization of Herbal Medicines. A review / O. F. Kunle, H. O. Egharevba, P. O. Ahmadu // Intern. J. of Biodiversity and Conservation. – March 2012. – Vol. 4 (3). – P. 101-112.
 18. Tausendg ldenkraut // DAB 10. Kommentar. – Stuttgart : Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 1991. – 152 p.

УДК 615.07:615.32:582.923.1

Я. А. Проскурова, С. Н. Губарь, О. А. Евтифеева, Э. Э. Котова, А. Г. Котов
ГАРМОНИЗАЦИЯ ТРЕБОВАНИЙ К КАЧЕСТВУ ТРАВЫ ЗОЛОТОТЫСЯЧНИКА
С ТРЕБОВАНИЯМИ МОНОГРАФИИ «CENTAURY» ЕВРОПЕЙСКОЙ ФАРМАКОПЕИ

Приведены результаты изучения требований к качеству травы золототысячника в соответствии с требованиями монографии «Centaury» Европейской фармакопеи (ЕФ) 8.4. Доказано, что качество 21 серии отечественной травы золототысячника, собранной в разных регионах Украины, по показателям: посторонние примеси, потеря в массе при высушивании, общая зола, показатель горечи соответствует требованиям монографии «Centaury» ЕФ 8.4. Предложено ввести требования по данным показателям в проект монографии ГФУ «Трава золототысячника», что гармонизировано с требованиями ЕФ.
Ключевые слова: трава золототысячника обыкновенного; Европейская Фармакопея; посторонние примеси; общая зола; потеря в массе при высушивании; показатель горечи

UDC 615.07:615.32:582.936.2:54.061/.062

J. O. Proskurova, S. M. Gubar, O. A. Yevtifeyeva, E. E. Kotova, A. G. Kotov
GARMONIZATION REQUIREMENTS TO QUALITY OF HERB CENTAURY WITH THE
REQUIREMENTS OF THE MONOGRAPH “CENTAURY” EUROPEAN PHARMACOPEIA

The results of the studying requirements for quality of herbs centaury accordance with the requirements of the monograph “Centaury” European pharmacopeia (EP) 8.4 have been suggested. It was proved that the quality 21 of a range of domestic centaury herb, collected from different regions of Ukraine, with the indicators: foreign matter, loss on drying, total ash, bitterness value meets the requirements of the monograph “Centaury” EP 8.4. It is proposed to introduce requirements for these indicators in the project SPU monograph “Centaury herb”, which is harmonized with EP requirements.

Key words: Centaurii erythraea herba; Pharmacopoeia; foreign matter; loss on drying; total ash; bitterness value

Адреса для листування:
61168, м. Харків, вул. Валентинівська, 4.
Тел. (0572) 65-88-92. E-mail: labcq@ukr.net.
Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 19.01.2016 р.