

М. С. ЯРЕМЕНКО, Т. М. ГОНТОВА, Л. М. СИРА, Е. Е. КОТОВА, А. Г. КОТОВ

ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів»

## ПІДХОДИ ДО РОЗРОБКИ МОНОГРАФІЇ «ЛЕПЕХИ ЗВИЧАЙНОЇ КОРЕНЕВИЩА» ДЛЯ ВКЛЮЧЕННЯ У ДЕРЖАВНУ ФАРМАКОПЕЮ УКРАЇНИ

Кореневище лепехи звичайної – широко вживана лікарська рослинна сировина (ЛРС). До цього часу в Україні діючою нормативною документацією на даний вид ЛРС є Государственная фармакопея СССР XI издания «Корневища аира». Більшість методів контролю якості сировини, які регламентує ця стаття, вже застарілі і не відповідають сучасним вимогам аналізу ЛРС. Тому актуальною є розробка національної монографії на цей вид сировини з урахуванням світового фармакопейного досвіду аналізу ЛРС.

**Метою роботи** було порівняння критеріїв стандартизації кореневищ лепехи звичайної в Государственной фармакопее СССР (ГФ) XI издания, Государственной фармакопее Республики Беларусь (ГФ РБ), Німецькому Фармацевтичному кодексі (Deutscher Arzneimittel Codex, DAS 2011), Австрійській Фармакопеї 2006 (Oesterreichisches Arzneibuch, OeAB) та Китайській Фармакопеї 2005 (CPh) та визначення підходів до стандартизації якості сировини при розробці монографії «Лепехи звичайної кореневища» відповідно до сучасних вимог до якості ЛРС.

**Результати.** Було проведено аналіз монографій на кореневище лепехи звичайної, представлених у таких нормативних документах (НД): ГФ XI, ГФ РБ, DAS, OeAB, CPh, в ході якого було визначено, що більшість із представлених НД містить методику ідентифікації сировини методом тонкошарової хроматографії, а також визначено гранично допустиму концентрацію токсичної речовини – азарону.

**Висновки.** Запропоновані підходи до розробки монографії «Лепехи звичайної кореневища» для включення у Державну фармакопею України на основі аналізу монографій на кореневище лепехи звичайної в інших НД.

*Ключові слова:* лепеха звичайна; кореневища; стандартизація; ідентифікація; Державна фармакопея України

M. S. YAREMENKO, T. M. GONTOVA, L. M. SIRA, E. E. KOTOVA, A. G. KOTOV

### APPROACH TO THE DEVELOPMENT OF THE MONOGRAPH “ACORUS CALAMUS RHIZOME” FOR INCLUSION IN THE STATE PHARMACOPOEIA OF UKRAINE

The rhizomes of *Acorus calamus* are widely used medicinal herbs (MH). The Article of The State Pharmacopoeia USSR XI edition of “Rhizomata Calami” is still working normative documents for this type of MH. This article regulates that the most methods control quality of raw materials are outdated and do not correspond to the modern requirements analysis MH. Given this, it is important to develop a national monograph based on world experience pharmacopoeial analysis of medicinal plants of this type raw material.

**Aim.** To compare the criteria of standardization calamus rhizomes in The State Pharmacopoeia of USSR (SPh) XI edition, The State Pharmacopoeia Republic of Belarus (GF RB), The German Pharmaceutical Code (Deutscher Arzneimittel Codex, DAS 2011), The Austrian Pharmacopoeia 2006 (Oesterreichisches Arzneibuch, OeAB) and Pharmacopoeia of the People’s Republic of China 2005 (CPh) and defining approaches to standardization raw materials in the design monograph “*Acorus Calamus rhizomes*” correspond to the modern requirements analysis MH.

**Results.** The analyzes of monographs of rhizomes calamus was conducted in next regulating documents (RD): SPh XI, SPh RB, DAS, OeAB, CPh. It was determined that the most of the presented RD include method of identification of raw materials by thin layer chromatography and determine the maximum permissible concentration of toxic substances – asarone.

**Conclusions.** The approaches to the development of the monograph “*Acorus calamus rhizomes*” for inclusion in the State Pharmacopoeia of Ukraine based on the analysis of monographs of calamus rhizomes in other RD

*Key words:* *Acorus calamus*; rhizomes; standardization; identification; State Pharmacopoeia of Ukraine

М. С. Яременко, Т. Н. Гонтовая, Л. М. Серая, Э. Э. Котова, А. Г. Котов

### ПОДХОДЫ К РАЗРАБОТКЕ МОНОГРАФИИ «АИРА ОБЫКНОВЕННОГО КОРНЕВИЩА» ДЛЯ ВКЛЮЧЕНИЯ В ГОСУДАРСТВЕННУЮ ФАРМАКОПЕЮ УКРАИНЫ

Корневище аира обыкновенного – широко применяемое лекарственное растительное сырье (ЛРС). До сих пор в Украине действующей нормативной документацией на данный вид ЛРС является статья Государственной фармакопеи СССР XI издания «Корневища аира». Большинство методов контроля качества сырья, которые регламентирует эта статья, уже устаревшие и не соответствуют современным требованиям анализа ЛРС. Поэтому актуальным является разработка национальной монографии на данный вид сырья с учетом мирового фармакопейного опыта анализа ЛРС.

**Целью работы** было сравнение критериев стандартизации корневищ аира обыкновенного в Государственной фармакопее СССР (ГФ) XI издания, Государственной Фармакопее Республики Беларусь (ГФ РБ), Немецком Фармацевтическом Кодексе (Deutscher Arzneimittel Codex, DAC 2011), Австрийской Фармакопее 2006 (Oesterreichisches Arzneibuch, OeAB) и китайской Фармакопее 2005 (CPh) и определение подходов к стандартизации качества сырья при разработке монографии «Аира обыкновенного корневища» в соответствии с современными требованиями к качеству ЛРС.

**Результаты.** Был проведен анализ монографий на корневище аира обыкновенного, представленных в таких нормативных документах (НД): ГФ XI, ГФ РБ, DAC, OeAB, CPh, в ходе которого было установлено, что большинство из представленных НД содержит методику идентификации сырья методом тонкослойной хроматографии, а также определена предельно допустимая концентрация токсичного вещества – азарона.

**Выводы.** Предложены подходы к разработке монографии «Аира обыкновенного корневища» для включения в Государственную фармакопею Украины на основе анализа монографий на корневище аира обыкновенного в других НД.

*Ключевые слова:* аир обыкновенный; корневища; стандартизация; идентификация; Государственная фармакопея Украины

### ПОСТАНОВКА ПРОБЛЕМИ

Лепеха звичайна – лікарська рослина з широким ареалом розповсюдження і значним медичним потенціалом. Поширена в Європі, Прибалтиці, на Кавказі, в Малій Азії, Індії, Китаї, Японії, в Північній Америці. Зустрічається майже по всій території України. Росте по берегах річок і водойм, на болотах і болотистих луках [3, 5].

Корневище лепехи звичайної проявляє велику кількість різноманітних фармакологічних властивостей, а саме антимікробну, протизапальну, заспокійливу, противиразкову, спазмолітичну, протипухлинну, ноотропну, транквілізуючу, протиастматичну, антисклеротичну, протисудомну дію тощо [3, 9, 12]. На основі корневищ лепехи звичайної створені лікарські рослинні засоби (ЛРЗ), які використовуються при різних захворюваннях і проявляють широкий терапевтичний ефект. Наприклад, «Вікалін», «Вікаір», «Гербогастрин» (Україна) використовують для лікування виразкової хвороби шлунка; «Оліментин», «Поліфітол» (Україна), «Urogran» (Польща), настойка та настій сухих корневищ застосовуються при жовчнокам'яній та нирочнокам'яній хворобах; «Arcalen» (Польща) – дієвий препарат протизапальної дії, що сприяє регенерації і грануляції при ранах, опіках, фурункулозі; «Depuratum» (Франція) використовують для систематичного лікування запорів при диспеп-

сичних станах; «Gastrol» (Німеччина) – при неврозах шлунка, диспепсії, гастрокардіальному синдромі; препарати «Sedovent» і «Gallexier» (Німеччина) рекомендовано використовувати для збудження апетиту, покращення функцій шлунка, при зниженій кислотності; «Stovalid» (Німеччина) – при диспепсичних розладах, що супроводжуються втратою апетиту, відчуттям тяжкості в епігастрії, метеоризмі [3].

Корневища лепехи звичайної – ефірні мінеральні сировина. До її складу входить ряд монотерпнів –  $\alpha$ - і  $\beta$ -пінен,  $\alpha$ -терпінен,  $\gamma$ -терпінен,  $\beta$ -феландрен, лімонен, D-камфен, D-камфора, борнеол. Наявні сполуки сесквітерпенового ряду – шуобунон, епішуобунон, 2,6-діепішуобунон, каламендіол, гвайен, каріофілен, ізоакоорон, елемен, неокарон, сесквітерпеновий спирт каламеол. Специфічний запах ефірної олії обумовлений наявністю похідних фенілпропану – азарилальдегіду та азарону. Окрім ефірної олії виявлені жирні та органічні кислоти, флавоноїди – галаніном, лігнін – акорадином. Також наявний стероїд  $\beta$ -ситостерол. Також корневища лепехи містять специфічний глікозид акорин та гіркоту акоретин [3, 9, 12].

За літературними даними відомо, що в залежності від місця зростання лепеха має мінливий склад ефірної олії, що може впливати на її фармакологічну активність [3]. Існують хемо-

типи лепехи, що містять у своєму складі токсичні компоненти  $\alpha$ - та  $\beta$ -азарон, які проявляють канцерогенну та мутагенну дію [9, 12, 13]. Тому важливими є ідентифікація і кількісне визначення азарону у сировині лепехи звичайної.

#### ВИДІЛЕННЯ НЕ ВИРІШЕНИХ РАНІШЕ ЧАСТИН ЗАГАЛЬНОЇ ПРОБЛЕМИ

До цього часу в Україні діючою нормативною документацією на цей вид ЛРС є стаття фармакопеї ГФ XI видання «Кореневища айра». Більшість методів контролю якості сировини, що регламентує ця стаття, є застарілими і не відповідають сучасним вимогам аналізу ЛРС. Тому актуальним є розробка національної монографії на даний вид сировини з урахуванням світового фармакопейного досвіду аналізу ЛРС [4, 6].

Відповідно до концепції створення та введення до ДФУ монографій на ЛРС кореневища лепехи звичайної відносяться до переліку ЛРС, описаної у ГФ XI видання і відсутньої в Європейській фармакопеї [4, 6].

#### ФОРМУЛЮВАННЯ ЦІЛЕЙ СТАТТІ

Метою нашої роботи було порівняння критеріїв стандартизації кореневищ лепехи звичайної у ГФ XI, ГФ РБ, ДАС, ОеАВ, СРн та визначення підходів до стандартизації якості сировини при розробці монографії «Лепехи звичайної кореневища» відповідно до сучасних вимог до якості ЛРС.

#### ВИКЛАДЕННЯ ОСНОВНОГО МАТЕРІАЛУ ДОСЛІДЖЕННЯ

Сировину кореневища лепехи звичайної – Rhizome Calami описано у фармакопях СРСР XI видання, ГФ РБ, ДАВ, ОеАВ та СРн.

Досліджуючи критерії стандартизації, наведені у зазначених вище документах, виявлено наступне:

- назва статей/монографій відрізняється: так у ГФ XI – «Rhizomata Calami» (Кореневища лепехи), в ГФ РБ – «Acori Calami rhizomata» (Лепехи кореневища), ОеАВ – «Radix Calami» (Корені лепехи), у ДАС – «Calami rhizoma» (Лепехи кореневища) та в СРн – «Rhizoma Acori Calami» [1, 2, 7, 8, 10];

- для сировини у ДАС, ОеАВ, СРн та ГФ XI наведено її запах і смак, а в ГФ РБ – тільки запах; у статті ГФ XI смак сировини регламентується як пряно-гіркий, в ОеАВ він описаний як специфічний, гострий і в той же час гіркий, у ДАС – запах ароматний, а смак – гострий, дещо гіркуватий, у СРн – запах сировини сильний та характерний, смак – гострий [1, 2, 7, 8, 10];

- у всіх НД у розділі «Макроскопія» наведені морфологічні ознаки цілої сировини, до-

датково у ДАС, ОеАВ та ГФ XI наведені також ознаки подрібненої сировини (а у ГФ XI ще й порошку) [1, 2, 7, 8, 10];

- у розділі «Мікроскопія» ГФ РБ та ОеАВ регламентують мікроскопічні ознаки цілих кореневищ, а ГФ XI та ДАС описують діагностичні ознаки цілої сировини і порошку, у СРн даний розділ взагалі відсутній [1, 2, 7, 8, 10];

- ОеАВ у розділі ідентифікація приводить якісну реакцію з розчином заліза (III) хлориду, а також з винною кислотою в суміші з концентрованою сірчаною кислотою, ГФ РБ приводить якісну реакцію з розчином заліза (III) хлориду [1, 8];

- у всіх НД, за виключенням ГФ XI, наведено методику ідентифікації сировини методом тонкошарової хроматографії в різних хроматографічних умовах з використанням в якості свідків тимолу, анетолу, ліналолу (порівняльний аналіз методик докладно описаний у попередній публікації). СРн в якості свідка регламентує використовувати стандартний зразок Лепехи кореневищ, в якості рухомої фази – хлороформ, провяник – 10 % розчин сірчаної кислоти в етанолі, на хроматограмі випробовуваного розчину регламентується основна зона, подібна такій зоні на хроматограмі розчину стандарту [1, 2, 7, 8, 10];

- у всіх НД, за виключенням СРн та ОеАВ, регламентовано показник «Втрата в масі при висушуванні» в ГФ XI – не більше 14 %, в ГФ РБ – не більше 13 %, в ДАС – не більше 12 %. Окрім цього ГФ XI видання регламентує також даний показник для порошку з кореневищ – не більше 10 % [1, 2, 7, 8, 10];

- усі фармакопеї регламентують вміст загальної золи – не більше 6 %, а показник – вміст золи, не розчинної у хлористоводневій кислоті, не регламентується [1, 2, 7, 8, 10];

- у всіх НД у сировині регламентовано показник вміст ефірної олії (не менше 20 мл/кг для цілої сировини), який визначається фармакопейним методом перегонки з водяною парою. ДАС та ГФ XI додатково регламентують вміст ефірної олії для подрібненої сировини (не менше 15 мл/кг) [1, 2, 7, 8, 10];

- ОеАВ та ДАС регламентують у сировині граничний вміст азарону (не більше 0,5 %), що визначається в першому документі спектрофотометричним методом, а в другому – методом вискоєфективної рідинної хроматографії [1, 2, 7, 8, 10];

- у монографії ГФ регламентована тара, в якій зберігаються кореневища лепехи звичайної, в той час як у ГФ РБ, ОеАВ, ДАС та СРн прописано лише температурний режим і загальні принципи зберігання сировини [1, 2, 7, 8, 10].

Експериментальним шляхом було підтверджено, що зразки лепехи звичайної, зібрані з різних областей України, накопичують у своєму

складі азарону у кількості, що не перевищує рекомендованого Комітетом з питань лікарських рослинних засобів (The Committee on Herbal Medicinal Products) Європейського агентства з лікарських засобів (The European Medicines Agency) вмісту для внутрішнього використання [11].

### ВИСНОВКИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

Проведений порівняльний аналіз статті ГФ XI видання і монографій ГФ РБ, DAC, ОеАВ, СРн показав необхідність розробки національної статті «Лепехи кореневище» для включення до Державної фармакопеї України. Було виявлено,

що більшість із розглянутих монографій у розділі «Ідентифікація» регламентують ідентифікувати сировину методом ТШХ. Окрім того ОеАВ та DAC регламентують у сировині граничний вміст азарону (не більше 0,5 %).

Для розробки відповідної монографії, що буде відповідати сучасним вимогам контролю якості сировини, необхідно провести аналіз вітчизняних серій ЛРС за всіма показниками, що регламентуються провідними фармакопеями, а також розробити методику ТШХ ідентифікації азарону та провести визначення його кількісного вмісту в сировині.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

### ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Государственная фармакопея Республики Беларусь. Т. 2. Контроль качества вспомогательных веществ и лекарственного растительного сырья / МЗ РБ. – М. : Победа, 2007. – С. 301-302.
2. Государственная фармакопея СССР: Вып. 2. Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье / МЗ СССР. – 11-ое изд. – М.: Медицина, 1990. – С. 359-361.
3. Зузук, Б. М. Аир тростниковый (аналитический обзор) / Б. М. Зузук, Р. В. Куцик // Провизор. – 2002. – № 8. – С. 34-39.
4. Котов, А. Г. Правила викладання та порядок розробки монографій на лікарську рослину сировину / А. Г. Котов // Управління, економіка та забезпечення якості в фармації. Частина 1. – 2011. – № 6. – С. 16-22.
5. Мінарченко, В. М. Лікарські судинні рослини України (медичне та ресурсне значення) / В. М. Мінарченко. – К.: Фітосоціоцентр, 2005. – 324 с.
6. Проблемы введения монографий на лекарственное растительное сырье в Государственную фармакопею Украины / А. И. Гризодуб, Г. В. Георгиевский, Т. М. Тихоненко, В. П. Георгиевский // Фармаком. – 2004. – № 4. – С. 3-17.
7. DAC (Deutscher Arzneimittel-Codex): DAC-Anlage E, S. 4. – Stuttgart: Deutscher Apotheker-Verlag, 2011.
8. Oesterreichisches Arzneibuch, Amtliche Ausgabe. – Wien: Verlag Oesterreich GmbH, 2006. – P. 385-386.
9. Pharmacological profile of Acorus calamus: An Overview / S. R. Yende, U. N. Harle, D. T. Rajgure et al. // Pharmacol. Rev. – 2008. – № 2. – P. 22-26.
10. Pharmacopoeia of the Peoples's Republic of China: English ed. – Vol. 1. – Beijing: Peoples Medical Publishing House, 2005. – 345 p.
11. Public Statement on the use of herbal medicinal products containing asarone / The Committee on Herbal Medicinal Products / London, 23 November 2005. – Режим доступу : [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2010/04/WC500089956.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/04/WC500089956.pdf)
12. Raja, A. E. Acorus calamus linn.: chemistry and biology / A. E. Raja, M. Vijayalakshmi, G. Devalarao // Res. J. Pharm. Tech. – 2009. – № 2. – P. 256-261.
13. Unger, P. Comparative study of the cytotoxicity and genotoxicity of Alpha- and Beta-asarone / P. Unger, M. F. Melzig // Scientia Pharmaceutica. – 2012. – № 80. – P. 663-668.

### REFERENCES

1. MZ RB. (2007). *Gosudarstvennaia farmakopeia Respubliki Belarus. Kontrol kachestva vspomogatelnykh veshchestv i lekarstvennogo rastitel'nogo syria* [State Pharmacopoeia of the Republic of Belarus. Quality control of auxiliary substances and medicinal plant raw materials]. Moscow: Pobeda, 301-302.
2. MZ SSSR. (1990). *Gosudarstvennaia farmakopeia SSSR. Obshchie metody analiza. Lekarstvennoe rastitel'noe syre* [The State Pharmacopoeia of the USSR. General methods of analysis. Medicinal plant]. (11d ed.). Moscow: Meditsyna, 359-361.
3. Zuzuk, B. M., Kutcik, R. V. (2002). *Provizor*, 8, 34-39.
4. Kotov, A. H. (2011). *Upravlinnia, ekonomika ta zabezpechennia yakosti v farmatsii – Management, economics and quality assurance in pharmacy*, 6, 16-22.
5. Minarchenko, V. M. (2005). *Likarski sudynni roslyny Ukrainy (medychne ta resursne znachennia)* [Medical vascular plants Ukraine (health and resource value)]. Kyiv: Fitosotsiotsentr, 324.
6. Grizodub, A. I., Georgievskii, G. V., Tikhonenko, T. M., Georgievskii V. P. (2004). *Farmakom*, 4, 3-17.

7. DAC (*Deutscher Arzneimittel-Codex*): DAC-Anlage E. (2011). (4th ed.). Stuttgart: Deutscher Apotheker-Verlag.
8. *Österreichisches Arzneibuch, Amtliche Ausgabe*. (2006). Wien: Verlag Österreich GmbH, 385–386.
9. Yende, S. R., Harle, U. N., Rajgure, D. T. et al. (2008). Pharmacological profile of *Acorus calamus*: An Overview. *Pharmacological Reviews*, 2, 22–26.
10. *Pharmacopoeia of the Peoples's Republic of China: English ed.* (2005). (Vol. 1). Beijing: Peoples Medical Publishing House, 345.
11. The Committee on Herbal Medicinal Products. (2005). *Public Statement on the use of herbal medicinal products containing asarone*. Available at: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2010/04/WC500089956.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/04/WC500089956.pdf)
12. Raja, A. E., Vijayalakshmi, M., Devalarao, G. (2009). *Acorus calamus* linn.: chemistry and biology. *Research J Pharm Tech.*, 2, 256–261.
13. Unger, P., Melzig, M. F. (2012). Comparative study of the cytotoxicity and genotoxicity of Alpha- and Beta-asarone. *Scientia Pharmaceutica*, 80, 663–668.

Адреса для листування:

61085, м. Харків, вул. Астрономічна, 33.

Тел. (057) 719-06-07. E-mail: saecys@gmail.com.

ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів»

Яременко М. С. (ORCID iD 0000-0001-7736-0336)

Гонтова Т. М. (ORCID iD 0000-0003-3941-9127)

Сіра Л. М. (ORCID iD 0000-0003-0778-4752)

Котов А. Г. (ORCID iD 0000-0001-8893-8746)

Котова Е. Е. (ORCID iD 0000-0003-2788-2720)

Надійшла до редакції 24.11.2016 р.