**The article is published in Ukrainian in the journal. The English text is given in the author's version**

**УДК:** 582.521.42:581.43:615.07

Яременко М.С., Гонтова Т.М., Сіра Л.М., Котова Е.Е., Котов А.Г.

*ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», Харків, Україна*

**ПІДХОДИ ДО РОЗРОБКИ МОНОГРАФІЇ “ЛЕПЕХИ ЗВИЧАЙНОЇ КОРЕНЕВИЩА” ДЛЯ ВКЛЮЧЕННЯ У ДЕРЖАВНУ ФАРМАКОПЕЮ УКРАЇНИ**

Запропоновано підходи до розробки монографії “Лепехи звичайної кореневища” для включення у Державну Фармакопею України на основі аналізу монографій на кореневище лепехи звичайної, представлених в таких нормативних документах (НД): Государственной фармакопее СССР (ГФ) ХІ видання, Государственной фармакопеи Республики Беларусь (ГФ РБ), Німецькому Фармацевтичному кодексу (Deutscher Arzneimittel Codex, DAС 2011),Австрійській Фармакопеї 2006 (Österreichisches Аrzneibuch, ÖAB) та Китайській Фармакопеї 2005 (CPh).

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

**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].

Кореневище лепехи звичайної проявляє велику кількість різноманітних фармакологічних властивостей, а саме антимікробну, протизапальну, заспокійливу, противиразкову, спазмолітичну, протипухлинну, ноотропну, транквілізуючу, протиастматичну, антисклеротичну, протисудомну дію та інші [3, 9, 12]. На основі кореневищ лепехи звичайної створено лікарські рослинні засоби (ЛРЗ), які використовуються при різних захворюваннях і проявляють широкий терапевтичний ефект. Наприклад, «Вікалін», «Вікаїр», «Гербогастрин» (Україна) використовують для лікування виразкової хвороби шлунку; «Оліментин», «Поліфітол» (Україна), «Urogran» (Польща), настойка та настій сухих кореневищ застосовують при жовчокам’яній та ниркокам’яній хворобах; «Arcalen» (Польща) – дієвий препарат протизапальної дії, що сприяє регенерації і грануляції при ранах, опіках, фурункульозі; «Depuratum» (Франція) використовують для систематичного лікування запорів при диспепсичних станах; «Gastrol» (Германія) – при неврозах шлунку, диспепсії, гастрокардіальному синдромі; препарати «Sedovent» і «Gallexier» (Германія) рекомендовано використовувати для збудження апетиту, покращені функцій шлунку, пониженій кислотності; «Stovalid» (Германія) – при диспепсичних розладах, що супроводжуються втратою апетиту, відчуттям тяжкості в епігастрії, метеоризмі [3].

Кореневища лепехи звичайної – ефіровмісна сировина. До її складу входять ряд монотерпенів – α- і β-пінен, α-терпінен, γ- терпінен, β-феландрен, лімонен, D-камфен, D-камфора, борнеол. Наявні сполуки сесквітерпенового ряду – шиобунон, епішуобунон, 2,6-диепішуобунон, каламендіол, гвайен, каріофілен, ізоакорон, елемен, неокарон, сесквітерпеновий спирт каламеол. Специфічний запах ефірної олії обумовлений наявність похідних фенілпропану – азарілальдегіду і азарону. Окрім ефірної олії виявленгі жирні та органічні кислоти, флавон – галаніном, лігнін – акорадином. Також наявний стероїд – β-сітостерол. Також кореневища лепехи містять специфічний глікозид акорин та гіркота акоретин [3, 9, 12].

За літературними даними відомо, що в залежності від місця зростання лепеха має мінливий склад ефірної олії, це може впливати на її фармакологічну активність [3]. Існують хемотипи лепехи, що містять у своєму складі токсичні компоненти α- та β-азарон, який проявляє канцерогенну та мутагенну дію [9, 12, 13]. Тому важливим є ідентифікація і кількісне визначення азарону у сировині лепехи звичайної.

**ВИДІЛЕННЯ НЕВИРІШЕНИХ РАНІШЕ ЧАСТИН ЗАГАЛЬНОЇ ПРОБЛЕМИ**

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

Відповідно до концепції створення та введення до ДФУ монографій на ЛРС, кореневища лепехи звичайної відносяться до переліку ЛРС, що описана у ГФ ХІ видання і відсутня у Європейській фармакопеї [4, 6].

**ФОРМУВАННЯ ЦІЛЕЙ СТАТТІ**

Метою нашої роботи було порівняння критеріїв стандартизації кореневищ лепехи звичайної у ГФ ХІ, ГФ РБ, DAС, ÖAB, CPh та визначення підходів щодо стандартизації якості сировини при розробці монографії «Лепехи звичайної кореневища» відповідно до сучасних вимог до якості ЛРС.

**ВИКЛАД ОСНОВНОГО МАТЕРІАЛУ ДОСЛІДЖЕННЯ**

Сировину кореневища лепехи звичайної – Rhizome Calami описано у Фармакопеях СРСР XI видання, ГФ РБ, DAB, ÖAB та CPh.

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

* назва статей/монографій відрізняється: так у ГФ ХI– «Rhizomata Calami» (Кореневища Лепехи), в ГФ РБ – «Acori Calami rhizomata» (Лепехи Кореневища), ÖAB – «Radix Calami» (Корені Лепехи), у DAС – «Calami rhizoma» (Лепехи кореневища) та в CPh – «Rhizoma Acori Calami» [1, 2, 7, 8, 10];
* для сировини у DAС, ÖAB, CPh та ГФ ХI наведено її запах і смак, а в ГФ РБ тільки запах; у статті ГФ ХІ – смак сировини регламентується як пряно-гіркий, у ÖAB – описаний як специфічний, гострий і в той же час гіркий, у DAС – запах ароматний, а смак – гострий, злегка гіркуватий, у CPh – запах сировини сильний та характерний, смак – гострий [1, 2, 7, 8, 10];
* у всіх НД в розділі «Макроскопія» наведені морфологічні ознаки цілої сировини, додатково у DAС, ÖAB та ГФ ХІ наведені також ознаки подрібненої сировини (а у ГФ ХІ ще й порошку) [1, 2, 7, 8, 10];
* у розділі «Мікроскопія» ГФ РБ та ÖAB регламентує мікроскопічні ознаки цілих кореневищ, а ГФ ХІ та DAС описує діагностичні ознаки цілої сировини і порошку, у CPh даний розділ відсутній [1, 2, 7, 8, 10];
* ÖAB в розділі ідентифікація приводить якісну реакцію з розчином заліза (ІІІ) хлориду , а також з винною кислотою в суміші з концентрованою сірчаною кислотою, ГФ РБ приводить якісну реакцію з розчином заліза (ІІІ) хлориду [1, 8];
* у всіх НД, за виключенням ГФ ХІ 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. CPh – в якості свідка регламентує використовувати стандартний зразок Лепехи кореневищ, в якості рухомої фази – хлороформ, проявник – 10% розчин сірчаної кислоти в етанолі, на хроматограмі випробовуваного розчину регламентується основна зона подібна такій самій зоні на хроматограмі розчину стандарту [1, 2, 7, 8, 10];
* у всіх НД, за виключенням CPh та ÖAB, регламентовано показник «Втрата в масі при висушуванні» в ГФ ХІ – не більше 14%, в ГФ РБ – не більше 13%, в DAС – не більше 12%. Окрім цього ГФ ХІ видання регламентує також даний показник для порошку з кореневищ – не більше 10% [1, 2, 7, 8, 10];
* усі фармакопеї регламентують вміст загальної золі – не більше 6%, а показник – вміст золи, не розчинної у хлористоводневій кислоті не регламентується [1, 2, 7, 8, 10];
* у всіх НД в сировині регламентовано показник – вміст ефірної олії (не менше 20 мл/кг для цілої сировини), який визначається фармакопейним методом перегонки з водяною парою. DAС та ГФ ХI додатково регламентують вміст ефірної олії для подрібненої сировини (не менше 15 мл/кг) [1, 2, 7, 8, 10];
* ÖAB та DAC регламентують в сировині граничний вміст азарону (не більше 0,5%), що визначається в першому документі спектрофотометричним методом, а в другому – методом високоефективної рідинної хроматографіії [1, 2, 7, 8, 10];
* у монографії ГФ регламентована тара в якій зберігаються кореневища лепехи звичайної, в той час як у ГФ РБ, ÖAB, DAC та CPh 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 в своєму складі азарон 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**

Проведений порівняльний аналіз статті ГФ XI видання і монографій ГФ РБ, DAС, ÖAB, CPh показав необхідність розробки національної статті «Лепехи кореневище» для включення до Державної фармакопеї України. Для розробки відповідної монографії, що буде відповідати сучасними вимогам контролю якості сировини, необхідно провести аналіз вітчизняних серій ЛРС за всіма показниками, що регламентуються провідними Фармакопеями, а також розробити методику ТШХ ідентифікації азарону, провести визначення кількісного вмісту азарону в сировині.

**ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ**

1. Государственная фармакопея Республики Беларусь: том 2. Контроль качества вспомогательных веществ и лекарственного растительного cырья / МЗ РБ – М. : Победа, 2007. – С. 301–302.
2. Государственная фармакопея СССР: Вып. 2. Общин 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 рослинну 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. – Київ: 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. Österreichisches Arzneibuch, Amtliche Ausgabe. – Wien: Verlag Österreich GmbH, 2006. – P. 385-386.
9. Pharmacological profile of Acorus calamus: An Overview / [S. R. Yende, U. N. Harle, D. T. Rajgure and etc.]. // Pharmacological Reviews. – 2008. – №2. – С. 22–26.
10. Pharmacopoeia of the Peoples’s Republic of China: English ed., Vol. 1. /. – Bejing: Peoples Medical Publishing House. – 2005.
11. Public Statement on the use of herbal medicinal products containing asarone / The Committee on Herbal Medicinal Products / London, 23 November2005. – Режим доступу : <http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/04/WC500089956.pdf>.
12. Raja А. Е. Acorus calamus linn.: chemistry and biology / А. Е. Raja, М. Vijayalakshmi, G. Devalarao. // Research J Pharm Tech. – 2009. – №2. – С. 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. – С. 663–668.

**REFERENCES**

1. Gosudarstvennaya farmakopeya Respubliki Belarus': tom 2. Kontrol' kachestva vspomogatel'nykh veshchestv i lekarstvennogo rastitel'nogo cyr'ya / MZ RB – M. : Pobeda, 2007. – S. 301–302.
2. Gosudarstvennaya farmakopeya SSSR: Vyp. 2. Obshchin metody analiza. Lekarstvennoye rastitel'noye syr'ye / MZ SSSR. – 11-oye izd. – M.: Meditsina, 1990. – S. 359-361.
3. Zuzuk B. M. Air trostnikovyy (analiticheskiy obzor) / B. M. Zuzuk, R. V. Kutsik. // Provizor. – 2002. – №8. – S. 34–39.
4. Kotov A. H. Pravyla vykladannya ta poryadok rozrobky monohrafiy na likarsʹku roslynnu syrovynu / A. H. Kotov. // Upravlinnya, ekonomika ta zabezpechennya yakosti v farmatsiyi. Chastyna 1.. – 2011. – №6. – S. 16–22.
5. Minarchenko V. M. Likarsʹki sudynni roslyny Ukrayiny (medychne ta resursne znachennya) / V. M. Minarchenko. – Kyyiv: Fitosotsiotsentr, 2005. – 324 s.
6. Problemy vvedeniya monografiy na lekarstvennoye rastitel'noye syr'ye v Gosudarstvennuyu Farmakopeyu Ukrainy / A.I. Grizodub, G.V. Georgiyevskiy, T.M. Tikhonenko, V.P. Georgiyevskiy // Farmakom. – 2004. - № 4. – S. 3-17.
7. DAC (Deutscher Arzneimittel-Codex): DAC-Anlage E, S. 4. – Stuttgart. – Deutscher Apotheker-Verlag. – 2011.
8. Österreichisches Arzneibuch, Amtliche Ausgabe. – Wien: Verlag Österreich GmbH, 2006. – P. 385-386.
9. Pharmacological profile of Acorus calamus: An Overview / [S. R. Yende, U. N. Harle, D. T. Rajgure and etc.]. // Pharmacological Reviews. – 2008. – №2. – С. 22–26.
10. Pharmacopoeia of the Peoples’s Republic of China: English ed., Vol. 1. /. – Bejing: Peoples Medical Publishing House. – 2005.
11. Public Statement on the use of herbal medicinal products containing asarone / The Committee on Herbal Medicinal Products / London, 2005, – [Электронный ресурс]. – Режим доступу : <http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/04/WC500089956.pdf>.
12. Raja А. Е. Acorus calamus linn.: chemistry and biology / А. Е. Raja, М. Vijayalakshmi, G. Devalarao. // Research J Pharm Tech. – 2009. – №2. – С. 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. – С. 663–668.

УДК: 582.521.42:581.43:615.07

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**

Предложены подходы к разработке монографии "Аира обыкновенного корневища" для включения в Государственную Фармакопею Украины на основе анализа монографий на корневище аира обыкновенного, представленных в таких нормативных документах (НД): Государственной Фармакопее СССР (ГФ) ХІ издание, Государственной Фармакопеи Республики Беларусь (ГФ РБ), Немецкого Фармацевтического Кодекса (Deutscher Arzneimittel Codex, DAС 2011), Австрийской Фармакопеи 2006 (Österreichisches Аrzneibuch, ÖAB) и Китайской Фармакопеи 2005 (CPh).

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

UDC: 582.521.42:581.43:615.07

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 approaches to the development of the monograph "Acorus calamus rhizome" for inclusion in the State Pharmacopoeia of Ukraine on the basis of the analysis of monographs on the Acorus calamus rhizome represented in the State Pharmacopoeia of the USSR (GF) XI edition, the State Pharmacopoeia of the Republic of Belarus (GF RB), the German Pharmaceutical Code (the Deutscher Arzneimittel Codex, DAC 2011), the Austrian Pharmacopoeia 2006 (Österreichisches Arzneibuch, ÖAB) and Chinese Pharmacopoeia 2005 (CPh).

**Keywords**: Acorus calamus; rhizomes; standardization; identification; State Pharmacopoeia of Ukraine.

Адрес для листування: caecys@gmail.com

ORCID: Яременко М.С. 0000-0001-7736-0336

Гонтова Т.М. 0000-0003-3941-9127

Сіра Л.М. 0000-0003-0778-4752

Котов А.Г. 0000-0001-8893-8746

Котова Е.Е. 0000-0003-2788-2720