

УДК 615.11

Котов А.Г., Котова Е.Е., Хохленкова Н.В., Ярних Т.Г., Буряк М.В., Вовк О.Г.
Державне підприємство «Державний науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів»
Національний фармацевтичний університет

Порівняльний аналіз нормативної документації на сировину дуба кора

Проведено порівняльний аналіз показників якості дуба кори відповідно до вимог Європейської Фармакопеї (ЄФ) та ГФ XI для з'ясування можливості гармонізації вимог національної законодавчої бази на дуба кору з ЄФ. Встановлено відмінності у методиках ідентифікації дубильних речовин дуба кори. У зазначених нормативних документах наводяться також різні підходи щодо оцінки їх кількісного вмісту. Такі розбіжності враховано при розробці монографії Державної Фармакопеї України «Дуба кора».

Рід дуб (*Quercus* L.) належить до родини Букових (*Fagaceae*). У його складі налічують близько 600 видів, розповсюджених у помірній, субтропічній і тропічній областях. Центром видового різноманіття роду вважають Мексику, де зростають близько 90, переважно вічнозелених, видів. На території України у природних фітоценозах зустрічаються дуб звичайний, д. скельний, д. пухнастий, д. австрійський, д. багатоплідний, д. Далешампа; близько 30 інтродукованих видів дуба культивуються у садах, парках, лісосмугах [5, 6, 10].

Дуб звичайний (*Quercus robur* L.) — основна деревна порода у лісах лісостепових і північних степових районів України, запаси цієї популярної лікарської рослини досить значні.

Дуба кора широко використовується у народній та офіційній медицині та фармації. На сьогодні, як офіційна лікарська рослина сировина використовується кора д. звичайного, якість якої регламентується відповідною статтею ГФ XI [1]. Листя, жолуді та гали дуба звичайного використовують у народній медицині та гомеопатії [3, 4, 7, 9].

Експериментальні та клінічні дані свідчать, що препарати із дуба кори виявляють широкий спектр фармакологічних ефектів: в'яжучий, протизапальний, антимікробний і противірусний, спазмолітичний, гіпотензивний, антиоксидантний, антиканцерогенний, радіопротекторний [3, 5, 8, 10, 11].

При нанесенні препаратів із дуба кори на рану або слизову оболонку відбувається взаємодія дубильних речовин із білками з утворенням захисної плівки, що захищає тканини від місцевого подразнення. Це гальмує процес запалення та зменшує біль [5, 8]. За рахунок ущільнення клітинної мембрани під впливом дубильних речовин зменшується та, навіть, усувається ексудативний компонент запальної реакції [8]. При внутрішньому застосуванні дубильні речовини, що надходять до організму, діють на оболонку шлунково-кишкового тракту, моторику та секреторну функцію шлунка, вони

знижують подразнення слизової оболонки та усувають поверхневі ерозії, виразки [4].

У народній медицині дуба кору використовують як протизапальний, в'яжучий і антимікробний засіб при запаленнях слизової оболонки ротової порожнини, глотки та гортані, гінгівіті, стоматиті, пародонтозі, флюсі, гастриті, при шлункових кровотечах, диспепсії, ентериті, хворобах печінки та селезінки, рахіті, випадінні прямої кишки, туберкульозі, захворюваннях лімфатичних вузлів, дерматологічних захворюваннях (екземах, тріщинах, відмороженнях, опіках тощо), отруєнні грибами, алкалоїдами та солями міді, свинцю й олова, а також при гінекологічних захворюваннях. Для внутрішнього та зовнішнього застосування одержують настої (на окропі або холодній кип'яченій воді) та відвари дуба кори [5, 7, 8].

На фармацевтичному ринку представлено недостатній асортимент готових лікарських засобів, до складу яких входить дуба кора, у клінічних умовах використовують переважно галенові препарати із цієї сировини, а саме: водний відвар (1:10) для полоскання, 20 % відвар — для зовнішнього застосування [11]. Дуба кора входить до складу різних зборів із лікарських рослин, комплексних лікарських засобів, косметичних засобів та виробів медичного призначення: драже «Тонзілгон Н» («Біонорика АГ», Німеччина), гель «Вітадент» («Фармкомплекс ОО», Росія), «Полігемостат» («Технобіофарм», Росія), «Стоматофіт» (АО «Фіто-Фарм» Кленка, Польща), складна настойка Панкова (підприємство «Панков і К°», Україна), тампони «Ефект-тампо» (ЗАТ «Ліктрави», м. Житомир).

Широкий спектр використання дуба кори зумовлений її хімічним складом. Основною групою біологічно активних речовин (БАР) кори різних видів дуба є дубильні речовини. Серед них переважає група конденсованих дубильних речовин.

Крім дубильних речовин дуба кора містить органічні кислоти (галола, елагола), вуглеводи, слиз, крохмаль, пентозани ((13-14) %), фла-

воноїд кверцетин, білкові речовини, сапоніни. До складу дуба кори також входять мікроелементи (мг/г): К — 1.40, Са — 23.00, Мп — 0.60, Fe — 0.20; макроелементи (мкг/г): Mg — 142.60, Cu — 12.30, Zn — 10.20, Cr — 0.80, Al — 116.08, Ba — 537.12, V — 0.08, Se — 0.04, Ni — 1.84, Sr — 212.00, Pb — 3.04, В — 74.80. Накопичуються Са, Ва, Se, Sr [3].

В Україні у цей час чинною нормативною документацією на даний вид лікарської рослинної сировини (ЛРС) є стаття ГФ XI «Кора дуба» [1], яка передбачає визначення дубильних речовин, у перерахунку на танін і суху сировину. Монографії на даний вид лікарської рослинної сировини наявні в Європейській Фармакопеї (ЄФ), а також Угорській, Британській, Австрійській Фармакопеях. У даних нормативних документах у сировині регламентується вміст дубильних речовин, у перерахунку на пірогалол: не менше 1.5 % — в Угорській Фармакопеї; не менше 2.7 % — в Австрійській Фармакопеї; не менше 3 % — в ЄФ [12, 13, 14, 15, 16].

Метою даної роботи є порівняння вимог ЄФ та ГФ XI до якості ЛРС дуба кора для з'ясування можливості гармонізації вимог національної законодавчої бази на дуба кору з ЄФ.

Для досягнення даної мети було поставлено завдання — провести порівняльний аналіз показників якості сировини, регламентованих монографією ЄФ «Oak bark» і статтею ГФ XI «Кора дуба».

При порівнянні вимог до якості дуба кори, описаних в ЄФ і ГФ XI, встановлено наступне.

Визначення. За ЄФ ЛРС — це різана, висушена кора свіжо заготованих молодих гілок *Q. robur*, *Q. petraea* та *Q. pubescens*.

За ГФ XI ЛРС — зібрана ранньою весною кора порості, тонких стовбурів і молодих гілок *Q. robur* і *Q. petraea*.

Таким чином, за ГФ XI фармакопейними є лише два види дуба — д. звичайний і д. скельний. ЄФ, крім цих видів, відносить до категорії фармакопейних також д. пухнастий (Табл. 1).

Таблиця 1

Порівняльні дані визначення, властивостей та макроскопічних ознак дуба кори за монографією ЄФ і статтею ГФ XI

| Показник | ЄФ «Oak bark» | ГФ XI «Кора дуба» | | |
|-------------|--|--|---|--|
| визначення | Різана, висушена кора свіжозаготовлених молодих пагонів <i>Quercus robur</i> L., <i>Q. petraea</i> (Matt.) Liebl. і <i>Q. pubescens</i> Willd. | Зібрана ранньою весною кора молодих гілок, тонких стовбурів дуба звичайного (д. черешчатого) — <i>Quercus robur</i> L.; (син.: <i>Q. pedunculata</i>), д. скельного — <i>Q. petraea</i> ; (син.: <i>Q. sessiliflora</i>). Родина букові — <i>Fagaceae</i> . | | |
| | | ціла сировина | здрібнена сировина | порошок |
| властивості | | Запах слабкий, своєрідний, підсилюється при змочуванні кори водою. | Запах слабкий, своєрідний, підсилюється при змочуванні кори водою. | Запах слабкий, своєрідний. |
| | | Смак дуже в'язучий. | Смак дуже в'язучий. | Смак дуже в'язучий |
| макроскопія | Жолобчасті або зморщені шматочки кори завтовшки не більше 3 мм. Зовнішня поверхня світло-сірого або зеленувато-сірого кольору, частіше гладенька, зрідка із сочевичками. Внутрішня поверхня блідо-коричневого або червонувато-коричневого кольору із дещо рельєфними подовжніми борозенками близько від 0.5 мм до 1 мм завширшки. Злам заїдливий та волокнистий. | Шматочки кори трубчасті, жолобчасті або у вигляді вузьких смужок різної довжини, товщиною близько 2-3 мм (до 6 мм). Зовнішня поверхня блискуча, рідше матова, гладенька або злегка зморшкувата, іноді із дрібними тріщинками; часто помітні поперечно-втягнуті сочевички. Внутрішня поверхня із численними подовжніми тонкими виступаючими реберцями. На зламі зовнішня кора зерниста, рівна, внутрішня — волокниста, заїдлива. Зовні кора світло-бурого або світло-сірого, сріблястого кольору, а із середини жовтаво-бурого кольору. | Шматочки кори різної форми, що проходять крізь сито з отворами діаметром 7 мм. Колір кори світло-бурий, світло-сірий, сріблястий або жовтаво-бурий. | Порошок, що проходить крізь сито з отворами розміром 0.5 мм. |

Властивості. ГФ XI характеризує запах і смак цілої, здрібненої та здрібненої на порошок сировини, виявляється, що ці властивості дуба кори не залежать від ступеня її здрібнення. ЄФ не акцентує увагу на цих ознаках сировини (Табл.1).

Таблиця 2

Мікроскопічні ознаки та якісні реакції на ЛРС дуба кори за монографією ЄФ і статтею ГФ XI

| ЄФ «Oak bark» | ГФ XI «Кора дуба» | |
|--|---|---|
| Досліджуваний об'єкт | | |
| Порошок | Порошок | Поперечний зріз |
| <p>Порошок світло-коричневого або червоно-коричневого кольору, волокнистий.</p> <p>У порошку виявляються: групи товстостінних волокон, оточених помірно потовщеними паренхімними обкладками, що містять призми кальцію оксалату; фрагменти корка із тонкостінних таблитчастих клітин із коричнюватим або червонуватим вмістом; численні поодинокі або у групах склереїди, деякі — великі, із потовщеними багат шаровими оболонками та розгалуженими порами; інші склереїди меншого розміру, із тоншими оболонками та простими порами, часто з густим коричневим вмістом; фрагменти паренхіми, що містять друзи кальцію оксалату; іноді фрагменти тонкостінних ситовидних трубок із ситовидними полями на скошених кінцях оболонки.</p> | <p>Порошок жовтаво-бурого кольору.</p> <p>У порошку наявні: численні обривки груп волокон із кристалоносною обкладкою й групами кам'янистих клітин; шматочки бурого корка;</p> <p>зрідка друзи кальцію оксалату</p> | <p>На поперечному зрізі видно: бурий корковий шар із численних рядів клітин. У зовнішній корі знаходяться друзи кальцію оксалату, групи кам'янистих клітин і на деякій відстані від корка тангентально розташований механічний пояс, що складається із груп луб'яних волокон і кам'янистих клітин, які чергуються. У зовнішній корі за напрямом від поясу усередину розкидані групи волокон і кам'янистих клітин. Деякі клітини паренхіми містять флобафени у вигляді включень червоно-бурого кольору. У внутрішній корі численні, тангентально витягнуті групи луб'яних волокон із кристалоносною обкладкою, розташовані паралельними концентричними поясами. Між групами волокон проходять одnorядні серцевинні промені, рідше трапляються ширші промені, які поблизу камбію містять групи кам'янистих клітин, що при висиханні зумовлює утворення подовжніх ребер, видимих на внутрішній поверхні.</p> |
| Якісна реакція | | |
| <p>Спиртовий розчин здрібненої на порошок сировини при додаванні до нього розчину ваніліну у кислому середовищі набуває червоного забарвлення.</p> | <p>Вміст клітин паренхіми забарвлюється розчином заліза (III) амонію сульфату у чорно-синій колір.</p> | <p>Внутрішня поверхня кори при змочуванні краплею розчину заліза (III) амонію сульфату забарвлюється у чорно-синій колір (дубильні речовини).</p> |

Таблиця 3

Дані показників «Сторонні домішки», «Втрата в масі при висушуванні», «Загальна зола», «Кількісне визначення» дуба кори за монографією ЄФ і статтею ГФ XI

| Показник | ЄФ «Oak bark» | ГФ XI «Кора дуба» | | |
|--|--|------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|
| | різана сировина | ціла сировина | здрібнена сировина | порошок |
| сторонні домішки, % | не більше 2 | | | |
| — органічні домішки, % | — | не більше 1 | не більше 1 | |
| — мінеральні домішки, % | — | не більше 1 | не більше 1 | |
| — шматочки кори, що потемніли із внутрішньої поверхні, % | — | не більше 5 | не більше 5 | |
| — шматочки кори товщиною більше 6 мм, % | — | не більше 5 | | |
| втрата в масі при висушуванні, % | не більше 10 | не більше 15 | не більше 15 | |
| загальна зола, % | не більше 8 | не більше 8 | не більше 8 | не більше 8 |
| кількісне визначення (дубильні речовини), % | не менше 3, у перерахунку на пірогалол | не менше 8, у перерахунку на танін | не менше 8, у перерахунку на танін | не менше 8, у перерахунку на танін |

Ідентифікація

Макроскопія (Зовнішні ознаки). У ГФ XI, як і в ЄФ, описано морфологічні ознаки сировини. Однак, ЄФ наводить опис тільки для різаної сировини, тоді як ГФ XI дає опис цілої, здрібноної сировини та порошку (Табл. 1). Доречно відмітити, що як ЄФ, так і ГФ XI у цьому розділі наводять морфологічний опис сировини завтовшки близько 3 мм. Однак вимоги ГФ XI до товщини сировини варіюють від 2 мм до 3 мм (до 6 мм) як у цьому розділі, так і у розділі «Сторонні домішки» (Табл. 1).

Мікроскопія. В ЄФ дослідження проводять на здрібненій на порошок сировині, а в ГФ XI — як на здрібненій сировині, так і на поперечному зрізі кори. В обох випадках описано характерні анатомічні ознаки сировини: багатошаровий корок; клітини паренхіми із друзами кальцію оксалату; склереїди (ЄФ) або кам'янисті клітини (ГФ XI); групи волокон із кристалоносною обкладкою. Разом із тим ЄФ підкреслює, що клітини корка із коричнюватим або червонуватим вмістом, а окремі дрібніші склереїди заповнені густим коричневим вмістом, і не визначає хімічну природу цього вмісту. ГФ конкретизує, що у сировині деякі клітини паренхіми містять флобафени у вигляді червоно-бурих включень (Табл. 2).

Якісна реакція. ЄФ у розділі ідентифікації С пропонує якісну реакцію: спиртовий розчин здрібноної на порошок сировини під дією розчину ваніліну у кислому середовищі забарвлюється у червоний колір (катехіни).

За ГФ XI вміст паренхімних клітин порошку або внутрішня поверхня кори розчином заліза (III) амонію сульфату забарвлюються в чорно-синій колір (фенольні сполуки) (Табл. 2).

Сторонні домішки. ЄФ регламентує вміст сторонніх домішок тільки для різаної сировини не більше 2%). ГФ XI регламентує даний показник не тільки для цілої сировини, але й для здрібноної сировини та порошку. У ГФ XI наведено нормування також таких сторонніх домішок, як шматки кори, потемнілі із внутрішньої поверхні, шматки кори товщиною понад 6 мм (Табл. 3).

Як в ЄФ так і в ГФ XI наведено показник «Загальна зола» та «Втрата в масі при висушуванні» (ЄФ) і «Вологість» (ГФ XI).

Кількісне визначення. ГФ XI регламентує вміст дубильних речовин у дуба корі, у перерахунку на танін і суху сировину (не менше 8%). Визначення проводять титриметрично (перманганатометрія). Цей метод є традиційним для кількісного визначення дубильних речовин, але він має ряд недоліків: віднесення калію

перманганату до групи прекурсорів, здатність калію перманганату окиснювати природні сполуки, що за хімічною будовою відносяться до різних класів, розтягнутість переходу забарвлення при титруванні, а також довготривалість проведення аналізу.

ЄФ у монографії «Oak bark» кількісно оцінює вміст танінів у сировині, у перерахунку на пірогалол і суху сировину (не менше 3.0 %) спектрофотометричним методом. Метод є уніфікованим для визначення даного класу сполук як в ЄФ, так і в ДФУ.

Висновки

Проведений порівняльний аналіз показників якості дуба кори відповідно до вимог ЄФ та ГФ XI показав, що у зазначених документах набір показників якості сировини істотно не відрізняється.

Варто відзначити, що ідентифікація дуба кори крім мікро- та макроскопії в монографії ЄФ включає якісну реакцію на катехіни, а ГФ XI пропонує якісну реакцію на фенольні сполуки. У зазначених нормативних документах наявні різні підходи щодо оцінки кількісного вмісту дубильних речовин. Такі розбіжності враховано при розробці монографії ДФУ «Дуба кора».

ЛІТЕРАТУРА

1. Государственная фармакопея СССР / Вып. 2. Общие методы анализа. / МЗ СССР. — 11-е изд., доп. — М.: Медицина, 1989. — 400 с.
2. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». — 1-е вид. — Доповнення 2. — Харків: Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр», 2008. — 620 с.
3. Лекарственные растения (растения-целители) / А.Ф. Гаммерман, Г.Н. Кадаев, А.А. Сценко и др. - М.: Высш. шк., 1990. — 544 с.
4. Лекарственные растения мировой и отечественной медицины: [Справочное пособие] / Н.В. Попова, Т.В. Ильина, В.Н. Ковалев, А.И. Павлий. - Харьков, 1995. - 96 с.
5. Лікарські рослини: Енциклопедичний довідник / За ред. А.М. Гродзінського. — К.: УРЕ, 1992. — 544 с.
6. Лотов Л.И. / Анатомия коры буковых и ее таксономическое значение / Л.И. Лотов, А.К. Тимохин // Ботанический журнал. — 1996. - № 3. — С. 66-73.
7. Попов О.П. Лікарські рослини в народній медицині. — К.: Здоров'я, 1971. — С. 310.
8. Солодовніченко Н.М. Лікарська рослина сировина та фітопрепарати / Н.М. Солодовніченко, М.С. Журавльов, В.М. Ковальов. — Х.: Вид-во НФАУ; Золоті сторінки, 2001. — 408 с.
9. Харченко М.С. Лікарські рослини і їх застосування в народній медицині: [Довідник] / М.С. Харченко, В.И. Сила, Л.И. Володарський. — К.: Здоров'я, 1991. — 358 с.
10. Дуб звичайний. *Quercus robur* L. Аналітичний огляд / Т.Г. Ярних, Н.В. Хохленкова, В.М. Чушенко, М.В. Буряк // Провізор. — 2008. - № 8. — С. 36-38.
11. Застосування кори дуба звичайного в науковій, народній і гомеопатичній медицині / Т.Г. Ярних, Н.В. Хохленкова, В.М. Чушенко, М.В. Буряк // Фармацевт-практик. — 2009. - № 2. — С. 48-50.

12. British Pharmacopoeia. — London: HMCO, 1993. — 1281 p.
13. Deutsches Arzneibuch. — 8 Ausgabe. — Stuttgart: Deutsches Apotheker Verlag; Frankfurt-Main: Govi Verlag, 1978. — 780 p.
14. European Pharmacopoeia. - 6th ed. - 8 Sup. — Strasbourg: Council of Europe, 2001. — 2416 p.
15. Herbal medicine. Expanded commission a monographs. — 1st ed. — 2000. — P. 752.
16. Pharmacopoea Helvetica. — 6 ed. — 3 Bd. - Bern: s. n., 1976. — 750 s.

Резюме

Котов А.Г., Котова Э.Э., Хохленкова Н.В., Ярних Т.Г., Буряк М.В., Вовк А.Г.

Сравнительный анализ нормативной документации на сырье дуба кора

Проведен сравнительный анализ показателей качества дуба коры в соответствии с требованиями Европейской Фармакопеи и ГФ XI для определения возможности гармонизации требований национальной законодательной базы на дуба кору с ЕФ. Установлены отличия в методиках идентификации дубильных веществ дуба коры. В указанных нормативных документах представлены также разные подходы к оценке их количественного содержания. Такие расхождения учтены при разработке монографии Государственной Фармакопеи Украины «Дуба кора».

Summary

Kotov A.G., Kotova E.E., Khokhlenkova N.V., Yarnich T.G., Buryak M.V., Vovk O.G.

Comparative analysis of normative documentation for the herbal drug of oak bark

It was conducted comparative analysis of quality indices of oak bark of the European Pharmacopoeia (EP) and the XI edition of the USSA State Pharmacopoeia (SP XI) for the possible harmonization of the requirements of the national legislative

documentation for oak bark with EP. The presence of the differences for the identification of tannins of oak bark was observed. In that documents also have been present different approaches for their quantitative determination. All that differences have been taken to the account at the development of the monograph "Oak bark" for the State Pharmacopoeia of Ukraine.

Котов Андрій Георгійович. Закінчив Харківський фармацевтичний інститут (1982). К.фарм.н. (1996). Ст. наук. співр. (2004). Керівник наукового напрямку «Лікарська рослинна сировина» відділу ДФУ УНФЦЯЛЗ.

Котова Еліна Едуардівна. Закінчила Харківський державний університет (1983). Ст. наук. співр. відділу валідації та стандартних зразків ДП УНФЦЯЛЗ. К.фарм.н. (2005).

Хохленкова Наталя Вікторівна. Закінчила Харківський фармацевтичний інститут (1996). К.фарм.н. Доцент кафедри технології ліків НФаУ.

Ярних Тетяна Григорівна. Закінчила Харківський фармацевтичний інститут (1985). Зав. кафедри технології ліків НФаУ. Д.фарм.н. Професор. Засл. діяч науки та техніки України.

Буряк Марина Валеріївна. Закінчила Національний фармацевтичний університет (2008). Аспірант кафедри технології ліків НФаУ.

Вовк Олександра Григорівна. Закінчила Харківський державний університет (1959). К.б.н. (1969). Доцент (1973). Ст. наук. співр. наукового напрямку «Лікарська рослинна сировина» відділу ДФУ УНФЦЯЛЗ.

Технологія лікарських засобів

УДК 615.456+615.451]:661.12

Алмакаєва Л.Г., Шевченко І.В., Алмакаєв М.С.

Державне підприємство «Державний науковий центр лікарських засобів і медичної продукції»

Дослідження з розробки складу та технології ін'єкційного лікарського засобу на основі байкаліну й амінокислоти

Обґрунтовано склад і розроблено технологію лікарського засобу для парентерального застосування на основі нерозчинного у воді флавоноїду байкаліну, що базується на процесі одержання розчинної солі із вихідних реагентів. Вивчено оптимальні технологічні параметри солеутворення та приготування розчину препарату.

Одним із основних напрямків робіт ДП ДНЦЛЗ є використання біологічно активних речовин природного походження для розробки лікарських препаратів. Великий інтерес, зокрема, представляє флавоноїд байкалін, що виявляє широкий спектр біологічної дії [1-4].

Хімічний склад флавоноїдів шоломниці байкальської (*Scutellaria baicalensis* Georgi) досить різноманітний: апігенін, лютеолін, скутеларєїн, динатін, ізоскутеларєїн, вогонін, вогонозид,

норвогонін, байкалеїн, необайкалеїн, ороксилін тощо, всього понад 20 сполук. Однією із домінуючих біологічно активних речовин (БАР) коренів шоломниці байкальської є байкалін [5, 6]. Байкалін шоломниці байкальської пригнічує перекисне окиснення ліпідів. Ефективність використання в онкологічному експерименті цієї субстанції пов'язана саме з її антиоксидантною активністю. Цей флавоноїд перешкоджає надмірній генерації вільних радикалів, зменшує їх