

УДК:615.11

Н. І. Тихоненко, О. Г. Вовк, А. Г. Котов, Е. Е. Котова, Т. М. Тихоненко

Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів»

ДОСЛІДЖЕННЯ КРИТЕРІЇВ СТАНДАРТИЗАЦІЇ ЛІКАРСЬКОЇ РОСЛИННОЇ СИРОВИНИ ДЕЯКИХ ВИДІВ РОДИНИ LAMIACEAE LINDL ЗА ФАРМАКОПЕЯМИ СРСР ДЛЯ РОЗРОБКИ МОНОГРАФІЙ ДЕРЖАВНОЇ ФАРМАКОПЕЇ УКРАЇНИ

У статті наведено результати досліджень критеріїв стандартизації деяких видів лікарської рослинної сировини (ЛРС) родини Lamiaceae Lindl за Фармакопеями Радянського Союзу 7-го, 8-го, 9-го, 10-го та 11-го видань та показано необхідність і доцільність використання досягнень радянської школи стандартизації лікарських засобів і поєднання їх із сучасним світовим досвідом контролю якості ЛРС для розробки монографій Державної Фармакопеї України (ДФУ) «Материнки трава», «М'яти листя», «Чебрець», «Чебрець повзучий». Такий методологічний підхід повністю відповідає концептуальним положенням розробки монографій ДФУ.

Ключові слова: контроль якості лікарської рослинної сировини, стандарти якості, монографія Державної Фармакопеї України.

ПОСТАНОВКА ПРОБЛЕМИ

В останні роки в Україні зростає виробництво та застосування лікарських засобів (ЛЗ) на основі лікарської рослинної сировини (ЛРС), при цьому обов'язковою умовою використання ЛРС є її належна якість [1].

Контроль якості ЛРС набуває особливого значення через часто складну та мінливу природу багатьох лікарських засобів із ЛРС, а також через велику кількість біологічно активних речовин, що містяться в ній у незначній кількості [2].

АНАЛІЗ ОСТАННІХ ДОСЛІДЖЕНЬ І ПУБЛІКАЦІЙ

Стандарти якості на ЛЗ, у тому числі й ЛРС, створювались протягом багатьох років експертами, які є представниками промисловості, уповноваженими фармакопейними органами, уповноваженими органами з контролю якості та науково-дослідними організаціями. Ці стандарти базуються на практичному досвіді та необхідності гарантувати безпечність та ефективність ЛЗ заради здоров'я пацієнта. Не може бути «подвійних норм» при забезпеченні якості ЛЗ [3].

Стандарти якості ЛРС, як і інших речовин, використовуваних при виробництві та приготуванні ЛЗ, мають бути викладеними у нормативних документах, якими, перш за все, є національні фармакопеї. Саме фармакопея є основним нормативним документом, що у загальних статтях та монографіях регламентує питання контролю й якості ЛЗ [4].

В Україні, як і в колишньому Радянському Союзі, частиною якого наша країна була до 1991 року, для контролю якості лікарської рослинної сировини, крім фармакопеї, використовувались ГОСТ, ТУ, фармакопейні статті тощо. У Державній Фармакопеї СРСР XI видання (ГФ XI) (остання Фармакопея за часів Радянського Союзу) [5, 6] наведено лише 88 статей на ЛРС. Слід зауважити, що між 10 і 11 виданнями Державної Фармакопеї СРСР пройшло 12 років [1].

Аналогічна ситуація із використанням нормативної документації на ЛРС, певною мірою, збереглася в Україні й сьогодні.

Контроль якості ЛРС, що знаходиться на фармацевтичному ринку України, здійснюється, звичайно, на основі такої нормативної документації:

© Н. І. Тихоненко, О. Г. Вовк, А. Г. Котов, Е. Е. Котова,
Т. М. Тихоненко, 2010

- монографія Державної Фармакопеї України (ДФУ) на певний вид ЛРС;
- стаття ГФ XI видання (за відсутності відповідної монографії в ДФУ);
- ГОСТ, ТУ тощо;
- документи, що регламентують якість ЛРС певного виробника (Методики контролю якості);
- специфікації фірм, монографії провідних світових фармакопей (переважно для вхідного контролю якості).

ВИДІЛЕННЯ НЕ ВИРІШЕНИХ РАНІШЕ ЧАСТИН ЗАГАЛЬНОЇ ПРОБЛЕМИ

Від 2001 року Україна видає Державну Фармакопею України (ДФУ) — першу Фармакопею серед країн колишнього СРСР, що базується на передових світових вимогах щодо якості лікарських засобів, викладених у Європейській Фармакопеї (ЄФ).

Від 2004 року (Доповнення 2 до Державної Фармакопеї України 1-го видання) розпочато роботи із введення монографій на ЛРС до ДФУ. На даний час до ДФУ введено 41 монографію на ЛРС [7, 8]. Роботи із введення до ДФУ монографій на ЛРС тривають. Такі монографії, звичайно, використовують для вхідного контролю якості.

Монографії ДФУ на ЛРС (крім національних) повністю гармонізовані із відповідними монографіями Європейської Фармакопеї та можуть містити національну частину, що відбиває специфіку національних вимог до якості ЛРС та реальний стан її вирощування, заготівлі, збору, сушіння тощо.

Для розробки монографій ДФУ на ЛРС Державним підприємством «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів» було створено алгоритм, що є складовою частиною Порядку розробки монографій ДФУ [9], за яким передбачене, зокрема, докладне вивчення ЛРС на відповідність до вимог ГФ XI.

Але доцільним є вивчення вимог щодо якості ЛРС, наведених не тільки в ГФ XI, а й дослідження фармакопейних підходів щодо якості певних видів ЛРС за радянських часів у цілому, тобто вивчення вимог, наведених в усіх Фармакопеях Радянського Союзу [10, 11, 12, 13, 6]. Така робота надасть змогу використати досягнення радянської школи стандартизації лікарських засобів та поєднати їх із сучасним світовим досвідом контролю якості ЛРС, тобто реалізувати методологічний підхід, що повністю відповідає концептуальним положенням створення монографій ДФУ.

ФОРМУЛЮВАННЯ ЦІЛЕЙ СТАТТІ

Дослідження критеріїв стандартизації деяких видів ЛРС родини *Lamiaceae Lindl* за усіма Фармакопеями Радянського Союзу та вивчення можливості використання підходів Фармакопей Радянського Союзу 7-го, 8-го, 9-го, 10-го та 11-го видань щодо контролю якості сировини при розробці монографій ДФУ «Материнки трава», «М'яти листя», «Чебрець», «Чебрець повзучий».

ВИКЛАД ОСНОВНОГО МАТЕРІАЛУ ДОСЛІДЖЕННЯ

Материнки трава

Як видно із таблиці 1, за радянських часів даний вид ЛРС було описано лише в ГФ XI у статті «Трава душици». Детальний аналіз показників якості ЛРС виду *Origanum vulgare L.* за статтею ГФ XI наведено у попередніх роботах [14].

Слід відмітити, що в основу розробки монографії ДФУ «Материнки трава» покладено саме статтю ГФ XI «Трава душици», тому що Європейська Фармакопея наводить монографію на інший вид сировини — *Origanum vulgare L. subsp. hirtum (Link.) Ietsw.* — широко культивований у країнах Європейського Союзу підвид *Origanum vulgare L.*, що недостатньо поширений як ЛРС в Україні.

Щодо набору показників якості сировини, наведеного в ГФ XI, то, в основному, його збережено в монографії ДФУ (Табл. 1), за винятком додаткової ідентифікації методом ТІХХ (за аналогією із відповідною монографією ЄФ для якісної регламентації основних біологічно активних речовин (БАР) у даному виді ЛРС).

М'яти листя

Mentha × piperita L. є одним із традиційно вживаних в Україні видів лікарських рослин. Стаття на м'яти перцевої листя наявна у кожному виданні Фармакопеї СРСР (Табл. 2). Аналіз набору показників якості показав, що, починаючи від 7-го видання, він майже не змінювався, нормування цих показників також суттєво не відрізняється. Разом із тим заслуговують на увагу певні деталі:

— у визначенні ЛРС простежується відповідність сучасній на час виходу видання Фармакопеї назві родини — у Фармакопеях СРСР 7-го, 8-го, 9-го та 10-го видань зазначено, що даний вид рослини відноситься до родини *Labiatae*, а у ГФ XI (відповідно до правил «Міжнародного кодексу ботанічної номенклатури» [15] — до родини *Lamiaceae* (синонім *Labiatae*);

— як *властивості* сировини у всіх Фармакопеях СРСР, а також у ДФУ наведено її запах і смак;

— усі видання Фармакопеї СРСР, описуючи *зовнішні ознаки* сировини, наводять детальний морфологічний опис якісних і кількісних ознак пластинки листка м'яти перцевої, Фармакопея СРСР 7-го видання виокремлює морфологічні ознаки листків чорної та білої або англійської форм м'яти перцевої; ДФУ за аналогією із ЄФ описує особливості не лише пластинки, а й черешка листка м'яти;

— *мікроскопічний аналіз* сировини Фармакопеї СРСР 7-го, 8-го, 9-го, 10-го, 11-го видань пропонують здійснювати, розглядаючи листок із поверхні, Фармакопея СРСР 8-го видання підкреслює, що листок повинен бути просвітлений лугом, а Фармакопея СРСР 7-го видання додатково досліджує його ще й на поперечному зрізі; у ДФУ використано методичний підхід ЄФ — аналізується здрібнена на порошок сировина; ГФ XI, на відміну від попередніх видань, описуючи продихові апарати, використовує сучасну їх класифікацію, що також відповідає підходам ЄФ і відображено у ДФУ;

— усі видання Фармакопеї СРСР нормують вміст *вологи* у сировині — не більше 14 %, ДФУ (як і ЄФ) нормує вміст *води* у сировині, що є коректнішим, із огляду на те, що дана сировина є ефіровмісною (нормування у національній частині монографії ДФУ корелює із нормуванням вологи у Фармакопеях СРСР);

— в усіх виданнях Фармакопеї СРСР визначається вміст *загальної золи* у сировині, простежується тенденція до збільшення нормування (від 12 % (7-е, 8-е, 9-е вид.) до 14 % (10-е, 11-е вид.));

— вміст у ЛРС *золи, не розчинної у хлористоводневій кислоті*, нормується на рівні не більше 6 %, починаючи від Фармакопеї СРСР 10-го видання. Саме таке нормування збережене і в національній частині монографії ДФУ (в європейській її частині цей показник — не більше 1,5 %);

— вміст *сторонніх домішок* у сировині унормовано, починаючи від Фармакопеї СРСР 8-го видання: загальний вміст — 6 % (8-е вид.), 17 % (9-е вид.), 17 % (10-е вид.), 19 % (11-е вид.). Нормування ДФУ: 15 % (європейська частина), 19 % — національна частина. Окремо Фармакопея СРСР 8-го видання зазначає неприпустимість наявності у сировині сортів м'яти із запахом карвону або пулегону, Фармакопея СРСР 9-го видання — домішок інших видів м'яти та сортів перцевої м'яти із стороннім, нементольним запахом, ДФУ (європейська частина) — регламентує на рівні не більше 8 % вміст листків із коричневими плямами, що відповідають ділянкам, ураженим *Ruscinia menthae*;

— визначення *кількісного вмісту* ефірної олії в даній ЛРС проводять за вимогами Фармакопей СРСР 8-го, 9-го, 10-го, 11-го видань (не менше 1 %). ДФУ (як і ЄФ) нормує вміст ефірної олії окремо для цілої (не менше 12 мл/кг) та різаної (не менше 9 мл/кг) сировини. Як бачимо, нормування співставне.

Таким чином, на даному етапі розробки нормативної документації на ЛРС м'яти листя максимально враховано стандарти якості сировини, закріплені у Фармакопеях СРСР, зокрема у ГФ XI (національна частина монографії ДФУ), тобто вимоги ДФУ максимально спираються на традиційні для вітчизняних фармацевтичних виробників підходи щодо якості сировини, наявної на фармацевтичному ринку України. У той же час, враховано передові світові тенденції щодо контролю якості м'яти перцевої листя (ідентифікація (макроскопія, мікроскопія, метод ТШХ), нормування вмісту сторонніх домішок (європейська частина монографії)).

Чебрець повзучий

ЛРС *Thymus serpyllum* L. описано у Фармакопеях СРСР 7-го та 11-го видань (Табл. 3). Досліджуючи критерії стандартизації, наведені у зазначених вище документах, виявлено наступне:

— у Фармакопеї СРСР 7-го видання у *назві статті* використано одну із народних назв рослини «Богородская трава»;

— у *визначенні* ЛРС простежується відповідність сучасній на час виходу видання Фармакопеї назві родини — у Фармакопеї СРСР 7-го видання зазначено, що даний вид рослини відноситься до родини *Labiatae*, а у ГФ XI (відповідно до правил «Міжнародного кодексу ботанічної номенклатури [15] — до родини *Lamiaceae* (синонім *Labiatae*); Фармакопея СРСР 7-го видання не визначає ступеня здрібнення сировини, ГФ XI як ЛРС визначає обмолочену сировину, ДФУ описує цілу або різану сировину (за аналогією з ЄФ);

— як *властивості* сировини у Фармакопеях СРСР 7-го та 11-го видань наведено її запах і смак, ДФУ не виділяє таких властивостей даного виду ЛРС (за аналогією з ЄФ);

— регламентуючи якість сировини за *зовнішніми ознаками*, Фармакопея СРСР 7-го та 11-го видань описують морфологічні ознаки стебел, листків, суцвіть та квіток рослини; ДФУ також наводить детальний опис цих органів чебрецю повзучого.

Звертає на себе увагу той факт, що Фармакопея СРСР 7-го видання для ідентифікації та стандартизації ЛРС чебрецю повзучого обмежується лише описом морфологічних ознак сировини. Всі інші показники її якості (мікроскопічні ознаки,

вміст вологи, загальної золи, золи, не розчинної у хлористоводневій кислоті, сторонніх домішок, екстрактивних речовин або ефірної олії) у Фармакопеї СРСР 7-го видання не нормовані.

— ГФ XI сировину називає травою, а *мікроскопічні* дослідження її пропонує проводити, розглядаючи лише листок із поверхні, тому у цьому розділі статті наведено ознаки анатомічної будови лише епідерми листка; ДФУ аналізує мікроскопічні структури, представлені у здрібненій на порошок сировині, і характеризує особливості будови як епідерми, так і наявних у сировині фрагментів чашечки, віночка та пилкових зерен;

— ГФ XI нормує вміст *вологи* у сировині — не більше 13 %, ДФУ у європейській частині (як і ЄФ) нормує *втрату в масі при висушуванні* на рівні 10 % (нормування у національній частині монографії ДФУ корелює із нормуванням вологи у ГФ X — не більше 13 %);

— у ГФ XI визначається вміст *загальної золи* у сировині на рівні не більше 13 %; ДФУ (як і ЄФ) нормує цей показник на рівні не більше 10.0 % (у національній частині монографії — не більше 12 %);

— вміст у ЛРС *золи, не розчинної у хлористоводневій кислоті*, ГФ XI нормує на рівні не більше 5 %. Саме таке нормування збережено і в національній частині монографії ДФУ (в європейській її частині цей показник — не більше 3.0 %);

— загальний вміст *сторонніх домішок* у сировині нормовано на рівні не більше 12 % (ГФ XI). Нормування ДФУ: 3 % (європейська частина), 15 % — національна частина. Окремо ДФУ (як і ЄФ) зазначає неприпустимість наявності у сировині листків *Thymus vulgaris*, *Thymus zygis*;

— ГФ XI визначає вміст у сировині екстрактивних речовин, витягуваних спиртом 30 % (об/об), на рівні не менше 18 %. ДФУ в європейській частині нормує вміст ефірної олії на рівні не менше 3.0 мл/кг, у перерахунку на суху сировину; в національній частині — ефірної олії: не менше 1.5 мл/кг, у перерахунку на суху сировину, екстрактивних речовин — не менше 18 % (за аналогією з ГФ XI).

Таким чином, за радянських часів вимоги щодо якості ЛРС *Thymus serpyllum* L. визначалися у Фармакопеях СРСР 7-го та 11-го видань, причому Фармакопея СРСР 7-го видання регламентувала лише зовнішні характеристики ЛРС. У ГФ XI набір показників якості значно ширший, але відсутні сучасні методики дослідження даного виду ЛРС (ідентифікація методом ТШХ, визначення вмісту ефірної олії). У монографії ДФУ, що у європейській частині є адаптованим

перекладом відповідної монографії ЄФ, у національній частині максимально враховано вимоги ГФ XI, крім того нормування показників якості спирається на дані вітчизняних виробників ЛЗ на основі ЛРС щодо якості сировини на ринку України та основане на даних вхідного контролю її якості (нормування вмісту сторонніх домішок і вмісту ефірної олії у сировині).

Чебрець

ЛРС чебрецю *Thymus vulgaris* L. описана у Фармакопеях СРСР 8-го, 9-го та 11-го видань (Табл. 4). Порівняльний аналіз критеріїв якості сировини у цих виданнях виявив, що перелік їх суттєво не відрізняється у різних виданнях, деякі відмінності стосуються числових показників. Звертає увагу наступне:

— *змінювалась назва статті*: «Лист тимьяна» (8-е вид.), «Трава тимьяна» (9-е вид.), «Трава тимьяна обыкновенного» (11-е вид.); у ДФУ монографія називається «Чебрець»;

— *визначення*: сировиною є лише висушені листки *Thymus vulgaris* L. (8-е вид.), висушена, обмолочена трава цього виду (9-е та 11-е вид.), висушені цілі листки та квітки *Thymus vulgaris* L. або *Thymus zygis* L. (ДФУ); крім того, відповідно до сучасних правил ботанічної номенклатури змінено латинську назву родини: *Labiatae* (8-е та 9-е вид.), *Lamiaceae* (11-е вид.) [15];

— *властивості*: запах сировини визначають як сильний, ароматний (11-е вид.), тимоловий (8-е, 9-е вид.), а смак як пряний (8-е, 11-е вид.); ДФУ визначає лише запах сировини як сильний, ароматний, що нагадує тимол;

— *зовнішні ознаки*: наведено основні морфологічні ознаки стебел, листків і квіток (8-е, 11-е вид.), листків і квіток 9-е вид.); у ДФУ окремо описано морфологічні відмінності ЛРС *T. vulgaris* та *T. zygis*;

— для *мікроскопічної* діагностики 8-е, 9-е та 11-е видання Фармакопей СРСР пропонують розглядати листок із поверхні та описують всі типи клітин епідерми листка; у 8-му виданні підкреслюється, що листок просвітлюється лугом; 11-е видання наводить сучасну класифікацію типів продихових апаратів; 9-е та 11-е вид. сировину називають травою, у її складі наявні, крім листків, квітки та шматочки стебел, а мікроскопічні дослідження обмежуються аналізом будови покривної тканини пластинки листка; за ДФУ пропонується розглядати здрібнену на порошок сировину, цей метод забезпечує повнішу мікроскопічну характеристику сировини; у результаті у ДФУ описані та зображені на рисунку діагностичні мікроструктури епідерми листка, фрагментів чашечки та віночка, пилкові зерна *T. vulgaris* та *T. zygis*;

Показники якості ЛРС материнки трава за даними ГФ VIII–ГФ XI та ДФУ*

Показник	ГФ XI, 1990, с. 328–330	ДФУ 1.3, 2009, с. 196–197
назва статті	Трава душици	Материнки трава
визначення	Зібрана під час цвітіння, висушена трава багаторічної дикорослої рослини материнки звичайної – <i>Origanum vulgare</i> L., родина Глухокропивових (Губоцвітих) – <i>Lamiaceae</i>	Ціла або різана, висушена трава <i>Origanum vulgare</i> L.
властивості	Смак гіркувато-пряний, децю в'яжучий. Запах ароматний	
ідентифікація		
зовнішні ознаки – макроскопія	Наведено основні морфологічні ознаки цілої сировини (цільні або частково здрібнені листяні пагони до 40 см завдовжки): листків, суцвіть і квіток – та здрібненої сировини: шматочків стебел, листків, суцвіть і окремих квіток	Наведено основні морфологічні ознаки пагонів, листків, суцвіть і квіток
мікроскопія	Розглядають листок із поверхні. Описано всі структури верхньої та нижньої епідерми: основні клітини, продихові апарати (діацитний тип), покривні волоски, залозисті волоски, ефіроолійні залозки	Розглядають здрібнену на порошок сировину. Описано діагностичні мікроструктури: покривні волоски, фрагменти верхньої та нижньої епідерми, продихові апарати (діацитний тип), фрагменти пластинки листка із ефіроолійними залозками, залозисті волоски, пилкові зерна
С.		Метод ТШХ
вологість	Не більше 13 %	
вода		Не більше 120 мл/кг
загальна зола	Не більше 10 %	Не більше 15.0 %
зола, нерозчинна у хлористоводневій кислоті		Не більше 4.0 %
сторонні домішки		
почорнілі та побурілі частини рослини	Не більше 7 %	Не більше 7 %
шматочки стебел і бічних гілочок, у тому числі відокремлених при аналізі 1 мм завтовшки	Не більше 40 %	Не більше 40 %
стебла		Не більше 10 %
органічна домішка	Не більше 1 %	
мінеральна домішка	Не більше 1 %	
інші сторонні домішки		Не більше 2 %, у тому числі не більше 1 % домішок мінерального походження
кількісне визначення		
ефірна олія	Ціла сировина: не менше 0.1 %; різана сировина: не менше 0.08 %	Ціла сировина: не менше 0.1 %; різана сировина: не менше 0.08 %

Примітка.

* - у ГФ VII-X видань сировину не описано.

Показники якості ЛРС м'яти листя за даними ГФ VIII–ГФ XI та ДФУ

Показник	ГФ VII, 1937, с. 202	ГФ VIII, 1952, с. 221	ГФ IX, 1961, с. 203–204	ГФ X, 1968, с. 302–303	ГФ XI, 1990, с. 261–262	ДФУ 1.3, 2009, с. 198–199
назва статті	Листя перечної м'яти	Лист перечної м'яти	Лист м'яти перечної	Лист м'яти перечної	Листя м'яти перечної	М'яти листя
визначення	Висушені листки перцевої м'яти – <i>Mentha piperita</i> L., Labiatae	Висушені листки перцевої м'яти – <i>Mentha piperita</i> L., родини Губоцвітних – Labiatae	Зібрані під час цвітіння листки культивованої багаторічної трав'янистої рослини м'яти перцевої – <i>Mentha piperita</i> L., родина Губоцвітних – Labiatae	Зібрані під час цвітіння листки культивованої багаторічної трав'янистої рослини м'яти перцевої – <i>Mentha piperita</i> L., родина Губоцвітних – Labiatae	Зібрані під час цвітіння, висушені, обмолочені листки культивованої багаторічної трав'янистої рослини м'яти перцевої – <i>Mentha piperita</i> L., родина Губоцвітних – Labiatae	Цілі або різані, висушені листки <i>Mentha piperita</i> L.
властивості	Смак пекучий, пряний, викликає на язичці та в роті тривале відчуття холоду. Запах сильний, ароматний	Смак пекучий, після жування на язичці та в роті тривале відчуття холоду. Запах сильний, своєрідний, ароматний	Смак пекучий, при жуванні викликає тривале відчуття холоду в роті. Запах при розтиранні сильний, своєрідний, ароматний	Смак пекучий, при жуванні тривале відчуття холоду в роті. Запах при розтиранні сильний, своєрідний, ароматний	Смак дещо пекучий, викликає відчуття холоду. Запах сильний, ароматний	Смак характерний. Запах характерний, проникаючий
ідентифікація						
зовнішні ознаки – макроскопія	Наведено морфологічні ознаки листків чорної та білої або англійської форм м'яти перцевої	Наведено детальний морфологічний опис листків	Наведено детальний морфологічний опис цілих листків. Різана сировина – шматочки різної форми розміром від 1 мм до 8 мм	Наведено детальний морфологічний опис цілих листків. Різана сировина – шматочки різної форми розміром від 1 мм до 10 мм	Сировина – це суміш шматочків листків різної форми до 10 мм розміром із домішкою квіток і пуп'янків. Описано колір пластинки листка, її край та характер поверхні	Наведено детальний морфологічний опис пластинки та черешка листка

мікроскопія	Розглядають листок із поверхні та на поперечному зрізі. Описано продишки, колєнінну, покривні волоски, залозисті олійні залозки	Розглядають просвітлений лугом листок із поверхні. Описано всі структури верхньої епідерми, продишкові апарати, кривні волоски, залозисті волоски, ефіроолійні залозки	Розглядають листок із поверхні. Описано всі структури верхньої та нижньої епідерми: основні клітини, продишкові апарати, залозисті волоски, ефіроолійні залозки	Розглядають листок із поверхні. Описано всі структури верхньої та нижньої епідерми: основні клітини, продишкові апарати (діацитний тип), залозисті волоски, ефіроолійні залозки	Розглядають здрібнену на порошок сировину. Описано діагностичні мікроструктури: основні клітини епідерми, продишкові апарати (діацитний тип), ефіроолійні залозки, залозисті волоски, покривні волоски кльок типів, жовтаві кристали менгоду під кутикулою голвок залозистих волосків і ефіроолійних залозок, фрагменти епідерми біля краю пластинки та дорсо-вентрального мезофілу
С.				Метод ТПХХ	
вологість		Не більше 14 %	Не більше 14 %	Не більше 14 %	Не більше 110 мл/кг N: не більше 130 мл/кг
вода					Не більше 15.0 %
загальна зола	Не більше 12 %	Не більше 12 %	Не більше 6 %	Не більше 6 %	Не більше 1.5 % N: не більше 6 %
зола, не розчинна у хлористо-водневій кислоті					
рестонні домішки					
печорнілі листки	Не більше 5 %	Не більше 5 %	Не більше 5 %	Не більше 5 %	N: не більше 5 %
листки із коричневими плямами, що відповідають ділянкам, ураженим <i>Russinia menhae</i>					Не більше 8 %
стебла та суцвіття			Не більше 10 %	Не більше 10 %	
стебла					N: не більше 10 %
стебла не більше 1.5 мм у діаметрі					Не більше 5 %
органічна домішка	Не більше 1 %	Не більше 1 %	Не більше 1 %	Не більше 3 %	Сторонні частки: не більше 2 % N: не більше 4 %, у тому числі не більше 1 % домішок мінерального походження
мінеральна домішка	Не більше 1 %	Не більше 1 %	Не більше 1 %	Не більше 1 %	
інші сорти та види м'яти	Повинні бути відсутніми	Не допускається домішка інших видів м'яти та сортів перцевої м'яти із стороннім, нементольним запахом			
кількісне визначення					
ефірна олія	Не менше 1 %	Не менше 1 %	Не менше 1 %	Не менше 1 %	Не менше 12 мл/кг для цілої сировини; не менше 9 мл/кг для різаної сировини

Таблиця 3

Показники якості ЛРС чебрець повзучий за даними ГФ VIII–ГФ XI та ДФУ*

Показник	ГФ VII, 1937, с.240	ГФ XI, 1990, с. 338–339	ДФУ 1.3, 2009, с. 233–235
назва статті	Богородская трава	Трава чабреца	Чебрець повзучий
визначення	Висушена трава чебрецю – <i>Thymus serpyllum</i> L., Labiatae, з квітками та листками, але без підземних частин	Зібрана під час цвітіння, висушена та обмолочена трава чебрецю повзучого (чебрецю) – <i>Thymus serpyllum</i> L., родина Глухокропивових (Губоцвітих) – Lamiaceae	Цілі або різані, висушені квітучі надземні частини <i>Thymus serpyllum</i> L.
властивості	Смак пряний, дещо пекучий. Запах ароматний, приємний	Смак гіркувато-пряний, дещо пекучий. Запах ароматний	
ідентифікація			
зовнішні ознаки – макроскопія	Наведено основні морфологічні ознаки стебла, листків і квіток	ЛРС – це суміш цілих або частково здрібнених тонких гілочок, листків, шматочків стебел до 0,5 мм завтовшки та квіток. Наведено основні морфологічні ознаки шматочків гілочок, листків і квіток	Наведено основні морфологічні ознаки стебла, листків, суцвіть і квіток
мікроскопія		Розглядають листок із поверхні. Описано всі структури верхньої та нижньої епідерми: основні клітини, продишові апарати (діацитний тип), ефіроолійні залозки, покривні та залозисті волоски	Розглядають здрібнену на порошок сировину. Описано діагностичні мікроструктури: основні клітини епідерми, продишові апарати (діацитний тип), ефіроолійні залозки, залозисті волоски, покривні волоски кількох типів, фрагменти чашечки та віночка, шилкові зерна
С.			Метод ТШХ, ідентифікація тимолу та карвакролу (із сировини) N: метод ТШХ, ідентифікація тимолу та карвакролу (із ефірної олії)
вологість		Не більше 13 %	
втрата в масі при висуванні			Не більше 10 % N: не більше 13 %
загальна зола		Не більше 12 %	Не більше 10 % N: не більше 12 %
зола, не розчинна у хлористо водневій кислоті		Не більше 5 %	Не більше 3.0 % N: не більше 5 %
сторонні домішки			
стебла більші за 0,5 мм завтовшки		Не більше 10 %	Не більше 3 % N: не більше 3 %; не більше 10 % шматочків стебел; більше 0.5 мм у діаметрі; не більше 2 % сторонніх часток
органічна домішка		Не більше 1 %	
мінеральна домішка		Не більше 1 %	
інші сторонні домішки			
інші види ЛРС, що є сторонньою домішкою			<i>Thymus vulgaris</i> , <i>Thymus zygis</i>
кількісне визначення			
ефірна олія			Не менше 3.0 мл/кг у перерахунку на суху сировину N: не менше 1.5 мл/кг у перерахунку на суху сировину
екстрактивні речовини, витягвані спиртом 30 % (об/об)		Не менше 18 %	N: не менше 18 %

Примітка.* – у ГФ VII–X видань сировину не описано.

Показники якості ЛРС чебрець за даними ГФ VIII–ГФ XI та ДФУ*

Показник	ГФ VIII, 1952, с. 225	ГФ IX, 1961, с. 245–246	ГФ XI, 1990, с. 339–340	ДФУ 1.3, 2009, с. 231–233
назва статті	Лист тиміана	Трава тимьяна	Трава тимьяна обыкновенного	Чебрець
визначення	Висушені, звільнені від стебел листки чебрецю звичайного – <i>Thymus vulgaris</i> L., родина Губоцвітих – Labiatae	Зібрана під час цвітіння, висушена та обмолочена трава культивованого півкуща чебрецю звичайного – <i>Thymus vulgaris</i> L., родина Губоцвітих – Labiatae	Зібрана під час цвітіння, висушена та обмолочена трава культивованого півкуща чебрецю звичайного – <i>Thymus vulgaris</i> L., родина Глухокропивових (Губоцвітих) – Lamiales	Цілі листки та квітки, відділені від попередньо висушених пагонів <i>Thymus vulgaris</i> L. або <i>Thymus zygis</i> L.
властивості	Смак пряний. Запах сильний, своєрідний (тимоловий)	Запах сильний, ароматний (тимоловий)	Смак пряний. Запах сильний, ароматний	Запах сильний, ароматний, що нагадує тимол
ідентифікація				
зовнішні ознаки – макроскопія	ЛРС складається переважно із листків, квітки наявні або відсутні. Наведено основні морфологічні ознаки стебел, листків і квіток	ЛРС – це суміш листків, квіток і тонких стебел. Наведено основні морфологічні ознаки листків і квіток	ЛРС – це суміш листків, квіток і шматочків стебел до 1 мм завтовшки. Наведено основні морфологічні ознаки шматочків стебел, листків і квіток	Наведено основні морфологічні ознаки листків і квіток кожного виду зокрема
мікроскопія	Розглядають листок із поверхні, просвітлений лугом. Описано ефіроолійні залозки, покривні волоски різних типів, залозисті волоски	Розглядають листок із поверхні. Описано всі структури верхньої та нижньої епідерми: основні клітини, продихові апарати, ефіроолійні залозки, покривні та залозисті волоски	Розглядають листок із поверхні. Описано всі структури верхньої та нижньої епідерми: основні клітини, продихові апарати (діацитний тип), ефіроолійні залозки, покривні та залозисті волоски	Розглядають здрібнену на порошок сировину. Описано та зображено на рисунку діагностичні мікроструктури: основні клітини епідерми, продихові апарати (діацитний тип), ефіроолійні залозки, залозисті волоски, покривні волоски кількох типів, фрагменти чашечки та віночка, пилкові зерна
C.				Метод ТПХ, ідентифікація тимолу та карвакролу.
D.				Метод ГХ. На хроматограмі випробовуваного розчину, одержаній при кількісному визначенні тимолу та карвакролу, характеристичні піки повинні мати такий самий час утримування, що і на хроматограмі розчину порівняння
вологість	Не більше 13 %	Не більше 13 %	Не більше 13 %	
вода				Не більше 100 мл/кг
загальна зола	Не більше 12 %	Не більше 12 %	Не більше 12 %	Не більше 15.0 %
зола, нерозчинна у хлористоводневій кислоті	Не більше 7 %	Не більше 7 %		Не більше 3.0 %

сторонні домішки				
ламані стебла близько 1 мм завтовшки	Не більше 5 %			
стебла більше 1 мм завтовшки			Не більше 5 %.	
стебла				Не більше 10 %
органічна домішка	Не більше 1 %	Не більше 1 %	Не більше 2 %	
мінеральна домішка	–	Не більше 2 %	Не більше 2 %	
інші сторонні домішки				Не більше 2 %
інші види ЛРС, що є сторонньою домішкою	Види чебрецю із крупнішими листками, до 1.5 см завдовжки, 7 мм завширшки, із довгими щетинистими волосками біля основи; чашечка бурувато-червона	<i>Thymus serpyllum L.</i>		Листки із довгими волосками біля основи та зі слабко опушеними іншими частинами (<i>Thymus serpyllum L.</i>) мають бути відсутніми
кількісне визначення				
ефірна олія	Не менше 1 %	Не менше 1 %	Не менше 1 %	Не менше 12 мл/кг у перерахунку на безводну сировину.
сумарний вміст тимолу і карвакролу в ефірній олії				Газова хроматографія: метод внутрішньої нормалізації. Не менше 40 %

Примітка.* – у ГФ VII та ГФ X видань сировину не описано.

— у Фармакопеях СРСР інших методів ідентифікації, крім макроскопії та мікроскопії, не наведено. ДФУ (за аналогією із ЄФ) наводить додатково ідентифікацію методом ТШХ і ідентифікація методом ГХ в умовах кількісного визначення;

— у Фармакопеях СРСР 8-го, 9-го та 11-го видань визначається вміст вологи у сировині та регламентується на рівні не більше 13 %, ДФУ (як і ЄФ) нормує вміст *води* у сировині, що є коректнішим, із огляду на те, що дана сировина є ефіровою (не більше 100 мг/кг);

— у Фармакопеях СРСР 8-го, 9-го та 11-го видань вміст *загальної золи* нормовано не більше 12 %, ДФУ (як і ЄФ) цей показник регламентує на рівні не більше 15.0 %;

— *зола, не розчинна у хлористоводневій кислоті* визначається за Фармакопеями СРСР 8-го та 9-го видань (не більше 7 %) та ДФУ — не більше 3.0 % (як і в ЄФ);

— загальний вміст *сторонніх домішок* у сировині унормовано на рівні не більше 6 % (8-е

вид.), 3 % (9-е вид.), 9 % (11-е вид.). Нормування ДФУ: 12 % (як і ЄФ). Фармакопея СРСР 9-го видання та ДФУ (як і ЄФ) зазначають неприпустимість наявності у сировині *Thymus serpyllum L.*, ДФУ нормує також розмір стебел (не більше 1 мм у діаметрі та не більше 15 мм завдовжки); Фармакопея СРСР 8-го видання також визначає інші види ЛРС як сторонні домішки;

— в усіх зазначених виданнях Фармакопеї СРСР проводиться *кількісне визначення* ефірної олії у сировині — не менше 1 %, ДФУ регламентує цей показник (як і ЄФ) на рівні не менше 12 мл/кг, у перерахунку на безводну сировину, що співпадає із нормуванням у зазначених вище виданнях Фармакопеї СРСР. Крім того, ДФУ (за аналогією із ЄФ) нормує сумарний вміст в ефірній олії тимолу і карвакролу (не менше 40 %), визначення проводять методом газової хроматографії.

Таким чином, за радянських часів вимоги щодо якості ЛРС *Thymus vulgaris L.* визначалися у Фармакопеях СРСР 8-го, 9-го та 11-го видань. Набір показників якості у Фармакопеях СРСР і

у ДФУ співпадає за винятком сучасних методів ідентифікації (ідентифікація методом ТШХ та ідентифікація методом ГХ в умовах кількісного визначення) та кількісного визначення (метод ГХ).

ВИСНОВКИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ РОЗВІДОК

1. Основою методологічного підходу при розробці монографій ДФУ на ЛРС є використання досягнень радянської школи стандартизації ЛРС, що максимально дозволяє врахувати якість вітчизняної ЛРС та реалізувати традиційні методики контролю її якості. Це особливо актуально для видів ЛРС, не описаних в Європейській Фармакопеї (*Origanum vulgare* L.).
2. При розробці сучасних фармакопейних вимог щодо контролю якості ЛРС слід спиратися на передові світові досягнення контролю якості ЛРС, закріплені перш за все в Європейській Фармакопеї, із якою ДФУ гармонізована. У монографіях ДФУ «Материнки трава», «М'яти листя», «Чебрець», «Чебрець повзучий» наведено сучасні методики ідентифікації ЛРС (метод ТШХ, метод ГХ) та кількісного визначення.
3. Враховуючи світові тенденції розробки критеріїв стандартизації ЛРС, ДФУ надає особливого значення таким розділам ідентифікації сировини як «Макроскопія» та «Мікроскопія». Морфологічні та анатомічні діагностичні ознаки є основою експрес-аналізу сировини та важливими показниками її якості. Тому, на відміну від видань Фармакопеї СРСР, у монографіях ДФУ детально описано характерні риси макроскопічної, а особливо мікроскопічної будови всіх складових частин ЛРС («Материнка», «Чебрець», «Чебрець повзучий»).
4. При розробці національних частин монографій «М'яти листя», «Чебрець повзучий» враховано нормування, наведене в ГФ XI, та дані вітчизняних виробників ЛЗ на основі ЛРС щодо якості сировини на ринку України, оснований на результатах вхідного контролю її якості.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. 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.
2. Надлежащая производственная практика лекарственных средств / Под ред. Н.А. Ляпунова, В.А. Загория, В.П. Георгиевского, Е.П. Безуглой. — Киев: Морион, 1999. — С. 785.
3. Там же. — С. 17.
4. Державна Фармакопея України/Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». — 1-е вид. — Харків: РІРЕГ, 2001.
5. Государственная Фармакопея СССР: Вып. 1. Общие методы анализа/МЗ СССР. — 11-ое изд., доп. — М.: Медицина, 1987. — 336 с.
6. Государственная Фармакопея СССР: Вып. 2. Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье/МЗ СССР. — 11-ое изд. — М.: Медицина, 1990. — 398 с.
7. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». — 1-е вид. — Доповнення 2. — Харків: Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр», 2008. — 620 с.
8. Державна Фармакопея України/Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». — 1-е вид. — Доповнення 3. — Харків: Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2009. — 280 с.
9. Котов А.Г. Дослідження з розробки та введення монографій на лікарську рослину сировину до Державної Фармакопеї України / А.Г. Котов // Фармаком. — 2009. — № 1. — С. 5–19.
10. Государственная Фармакопея. — 7-ое изд. / Наркомздрав СССР. — М.-Л.: Государственное изд-во биологической и медицинской литературы, 1937. — 648 с.
11. Государственная Фармакопея Союза Советских Социалистических Республик / МЗ СРСР. — 8-е изд. — М.: Медгиз, 1952. — 820 с.
12. Государственная Фармакопея СССР / МЗ СССР. — 9-е изд. — М.: Медгиз, 1961. — 911 с.
13. Государственная Фармакопея СССР / МЗ СССР. — 10-е изд. — М.: Медицина, 1968. — 1079 с.
14. К вопросу о введении в Государственную Фармакопею Украины монографии «Душица» / А.Г. Котов, Н.И. Тихоненко, Э.Э. Котова, А.Г. Вовк, Т.М. Тихоненко // Фармаком. — 2007. — № 4. — С. 15–22.
15. Международный кодекс ботанической номенклатуры. — М.-Л.: Наука, 1972. — 343 с.

УДК:615.11

Н. И. Тихоненко, А. Г. Вовк, А. Г. Котов, Е. Е. Котова, Т. М. Тихоненко

ИССЛЕДОВАНИЕ КРИТЕРИЕВ СТАНДАРТИЗАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ НЕКОТОРЫХ ВИДОВ СЕМЕЙСТВА LAMIACEAE LINDL ПО ФАРМАКОПЕЯМ СССР ДЛЯ РАЗРАБОТКИ МОНОГРАФИЙ ГОСУДАРСТВЕННОЙ ФАРМАКОПЕИ УКРАИНЫ

Государственное предприятие «Украинский научный фармакопейный центр качества лекарственных средств».

В статье приведены результаты исследований критериев стандартизации некоторых видов лекарственного растительного сырья (ЛРС) семейства Lamiaceae Lindl. в Фармакопеях Советского Союза 7-го, 8-го, 9-го, 10-го и 11-го изданий и показана необходимость и целесообразность использования достижений советской школы стандартизации лекарственных средств и сочетания их с современным мировым опытом контроля качества ЛРС для разработки монографий Государственной Фармакопеи Украины (ГФУ) «Душицы трава», «Мяты листья», «Тимьян», «Тимьян ползучий». Такой методологический подход полностью отвечает концептуальным положениям разработки монографий ГФУ.

Ключевые слова: контроль качества лекарственного растительного сырья, стандарты качества, монография Государственной Фармакопеи Украины.

UDK:615.11

Tykhonenko N. I., Vovk A. G., Kotov A. G., Kotova E. E., Tykhonenko T. M.

STUDY OF STANDARDIZATION CRITERIA OF HERBAL DRUG OF SOME SPECIES OF LAMIACEAE LINDL. FAMILY AT THE URSS PHARMACOPOEIAS FOR THE DEVELOPMENT OF MONOGRAPHS FOR THE STATE PHARMACOPOEIA OF UKRAINE

Data of the study of standardization criteria of some species of herbal drug of Lamiaceae Lindl. family in the USSA Pharmacopoeias (VII, VIII, IX, X and XI edition) were given and necessity and practicability of the use of achievements of Soviet school of standardization of drugs and compelling them with modern world experience of quality control of herbal drugs for the development of monographs for the State Pharmacopoeia of Ukraine "Oregano", "Peppermint leaf", "Thyme", "Wild thyme". This methodological approach fully corresponded to conceptual regulations for the development of SPU monographs.

Key words: quality control of herbal drugs, quality standards, monograph of the State Pharmacopoeia of Ukraine.

Адреса для листування:

61085, м. Харків, вул. Астрономічна, 33
e mail: tikhonenkotm@yandex.ru

Надійшла до редакції:

21.10.2010 р.