

УДК 615.07:582.272.462

ВЛАДИМИРОВА І.М., КОТОВА Е.Е.*, ГЕОРГІЯНЦ В.А., КОТОВ А.Г.*

Державне підприємство «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів»Національний фармацевтичний університет*

АНАЛІЗ І ФАРМАКОПЕЙНА СТАНДАРТИЗАЦІЯ СИРОВИНИ — ЛАМІНАРІЇ СЛАНІ

Проведено експериментальну роботу з визначення показників якості сланей ламінарії у відповідності з вимогами ГФ XI, ДФУ та ЄФ. Проведені дослідження показали, що сировина слані ламінарії при випробуванні макроскопічних, мікроскопічних показників, визначенні сторонніх домішок, проведенні якісного та кількісного визначення біологічно активних речовин відповідала вимогам діючої нормативної документації — статті ГФ XI «Слані ламінарії». Запропоновано внести ряд змін і доповнень у відповідності з сучасними вимогами ДФУ та ЄФ, які були використані при розробці проекту національної монографії у ДФУ «Ламінарії слані».

Ключові слова: стандартизація; лікарська рослинна сировина; слані ламінарії

ПОСТАНОВКА ПРОБЛЕМИ

У попередній роботі нами дана загальна характеристика роду ламінарія, його морфолого-анатомічні особливості, хімічний склад, фармакологічна активність та аспекти застосування в народній та офіційній медицині [2].

На підставі цього зроблений висновок про перспективність подальшого використання даного виду сировини у фармацевтичній промисловості з метою розробки лікарських засобів, в тому числі тиреотропної дії. Вирішення цього питання на сучасному етапі вимагає удосконалення існуючої нормативної бази на лікарську рослинну сировину — слані ламінарії, зокрема розробку національної монографії, гармонізованою з Європейською Фармакопеєю (ЄФ) [7].

АНАЛІЗ ОСТАННІХ ДОСЛІДЖЕНЬ І ПУБЛІКАЦІЙ

На території України на сьогодні (до часу виходу Доповнення IV до Державної фармакопеї України (ДФУ)) діючою нормативною документацією на даний вид лікарської сировини є стаття ГФ XI «Слані ламінарії», яка вимагає визначення якості сировини за такими показниками, як опис, що включає зовнішні та мікроскопічні ознаки, якісні реакції (йод, полісахариди, відновлюючі цукри), числові показники сторонніх домішок, визначення йоду та полісахаридів як

кількісних показників стандартизації, визначення піску [4].

ВИДІЛЕННЯ НЕ ВИРІШЕНИХ РАНІШЕ ЧАСТИН ЗАГАЛЬНОЇ ПРОБЛЕМИ

Слід зауважити на те, що ГФ XI стала чинною у 1991 році, вона містить деякі методи аналізу, які б можна замінити на більш сучасні, користуючись вимогами та підходами ЄФ та ДФУ до стандартизації лікарської рослинної сировини.

ФОРМУЛЮВАННЯ ЦІЛЕЙ СТАТТІ

Метою нашої роботи було дослідження якості сланей ламінарії, які використовуються в Україні, гармонізація вимог існуючої законодавчої бази — статті ГФ XI «Слані ламінарії» з ЄФ та розробка проекту національної монографії у ДФУ.

Для досягнення даної мети були поставлені такі завдання: дослідити показники якості сировини, що регламентуються монографією ГФ XI «Слані ламінарії», провести аналіз методик якісного та кількісного визначення біологічно активних речовин ламінарії з урахуванням вимог ДФУ щодо структури та змісту монографії з використанням сучасних методик та методів аналізу [4, 5].

ВИКЛАД ОСНОВНОГО МАТЕРІАЛУ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дослідження сировини

Об'єктами дослідження були обрані сім серій сировини «Ламінарії слані (морська капуста)»

© Владимирова І.М., Котова Е.Е., Георгіянц В.А., Котов А.Г., 2011

виробництва ЗАТ «Ліктрави» (м. Житомир, 2007–2009 рр.) (зразки №№ 1-7) та зразки сировини з Китаю та Далекого Сходу Росії (зразки №№ 8 та 9 відповідно).

За вимогами ГФ XI, сировиною вважається зібрані із червня по вересень та висушені слані бурих водоростей ламінарії японської (*Laminaria japonica* Aresch.) і ламінарії цукристої (*Laminaria saccharina* L.) [4].

Ідентифікація

Макроскопія (Зовнішні ознаки). У ГФ XI описані морфологічні ознаки для цільної, шинкованої та подрібненої сировини. При проведенні макроскопічних досліджень було встановлено, що досліджувані зразки сировини за зовнішніми ознаками відповідають вимогам статті ГФ XI «Слані ламінарії» (табл. 1).

Мікроскопія. У ГФ XI описані особливості мікроскопічної будови сланей ламінарії при вивченні їх з поверхні. Зазвичай у ДФУ, також як і у монографіях ЄФ, мікроскопічне дослідження рослинної сировини проводять для подрібненої на порошок сировини. Тому цей прийом вважаємо за необхідне використовувати у цьому розділі [4].

Пластини сланей подрібнювали на порошок (355) (2.9.12) [6]. Колір темно-оливковий, темно-сірий із зеленуватим відтінком, зеленувато-бурий, червоно-бурий. Під мікроскопом переглядали у розчині *хлоралгідрату Р* зрізи покривної тканини з поверхні, а також поперечні зрізи шинкованої сировини. При проведенні мікроскопічних досліджень в усіх зразках були встановлені діагностичні ознаки, характерні для ламінарії.

На поперечних зрізах ламінарія мала ізотеральну будову і розрізнялось 4 неоднорідні частини: меристодерма із 3-4 шарів дрібних клітин, без волосків і заглиблень — крипстостом; вузька периферійна корова частина із клітин різного розміру і форми, забарвлених пігментами; багат шаровий проміжний шар із великих безбарвних або жовтувато-коричневих паренхімних клітин і вмістищ зі слизом; центральна безбарвна частина серцевини, яка складається із «ситовидних» клітин, слизових каналів та видовжених «гіфових» клітин з потовщеними альгулозними оболонками.

На зрізах пластини через спороносну пляму виявлялись півсферичні скопища спорангіїв із численними одноклітинними булавоподібними парафізами без спор і еліпсоподібними одногніздими зооспорангіями із зооспорами.

На зрізах з поверхні слані виявлялись 4-6-кутні клітини покривної тканини (меристодерми) із більш або менш потовщеними, прямими чи трохи хвилястими оболонками. Крізь покривну тканину просвічують клітини паренхіми, помітні вмістища зі слизом.

У порошку виявлялись: фрагменти меристодерми з дрібними клітинами з потовщеними, прямими чи дещо хвилястими оболонками; клітини різної форми та розміру, забарвлені пігментами; безбарвні чи жовтувато-коричневі паренхімні клітини та вмістища зі слизом; безбарвні «ситовидні» клітини, видовжені трубчасті «гіфові» клітини з потовщеними оболонками, фрагменти слизових каналів [1, 2].

Ідентифікація. Якісні реакції.

У ГФ XI наводиться методика визначення йоду після спалювання у колбі з киснем. Крім того, проводиться реакція визначення полісахаридів висадженням сконцентрованого водного витягу в спирт етиловий 96 %; з реактивом Фелінга визначають відновлювальні цукри. Метод спалювання у колбі з киснем має свої недоліки, тому ми пропонуємо дані реакції ідентифікації замінити на визначення альгінових кислот, як у ЄФ монографії «Келр» («Бурі водорості») [8]. Дана реакція є достатньо показовою, експресною при виконанні та специфічною для біологічно активних речовин ламінарії, при цьому не потрібно використання спеціальних коштовних приладів чи обладнання.

При проведенні ідентифікації за допомогою якісних реакцій в усіх зразках спостерігалось утворення об'ємного білого осаду альгінатів натрію.

Сторонні домішки. ГФ XI допускає вміст в цільній та шинкованій сировині сланей з жовтілими краями не більше 10 %; органічних домішок (водоростей інших видів, трави, сланей, що пошкоджені рачками тощо) не допускається; мінеральних домішок (ракушки, камінці) не більше 0,5 %; піску не більше 0,2 %; цільних та шинкованих сланей товщиною менше 0,03 см не більше 15 %; в подрібненій сировині — часток, що не проходять крізь сито з отворами діаметром 3 мм, не більше 5 %. За результатами аналізів рекомендовано у проект монографії ввести само цю регламентацію.

За аналогією із монографією ДФУ «Бурі водорості» [6] пропонуємо у сировині визначати арсен (не більше 0.009 % (90 ppm), кадмій (не більше 0.0004 % (4 ppm), свинець (не більше 0.0005 % (5 ppm), ртуть (не більше 0.00001 % (0.1 ppm). Крім зазначених показників якості, пропонуємо також визначення показника *набухання* сировини.

У ДФУ для рослинної сировини наводиться показник «Втрата в масі при висушуванні» (2.2.32) (в ГФ XI — «Вологість»), значення яко-

го повинне складати не більше 15 % для сировини. Всі зразки сировини відповідали даним вимогам.

В ГФ XI нормується показник «Зола загальна», який повинен бути не більше 40 % для цільної, шинкованої та подрібненої сировини. За результатами аналізів рекомендовано в проект монографії ввести само цю регламентацію. Результати аналізу досліджуваних зразків сировини за показником «Загальна зола» [4] свідчать, що всі зразки відповідають вимогам ГФ XI за даним показником (табл. 1).

Дотримуючись вимог ЄФ, ми пропонуємо введення показника «Зола, нерозчинна в хлористоводневій кислоті», який є більш інформативним та може замінити вимогу «Визначення вмісту піску» у сланях ламінарії, наведене в ГФ XI.

Кількісне визначення. В ГФ XI в сланях ламінарії регламентується вміст йоду (не менше 0,1 % для цільної, шинкованої та подрібненої сировини). Визначення проводять спалюванням в колбі з киснем (ГФ XI, вип. 1, с. 181). Раціональніше було б дану методику визначення йоду

замінити на більш сучасну, яка наведена в ДФУ монографії «Бурі водорості»: проводиться лужна мінералізація сировини з подальшим визначенням загального йоду титриметричним методом (титрант — 0,01 М розчин натрію тіосульфату, індикатор — крохмаль) [6].

Щодо кількісного визначення полісахаридів в сланях ламінарії, то нами пропонується застосовувати методику, яка наведена у ДФУ 1.2 у монографії «Алтеї корені» [5].

Як видно з викладених даних, сировина слані ламінарії відповідає вимогам ГФ XI. До методів, які ми запропонували замінити на більш сучасні, користуючись вимогами ДФУ та ЄФ, відносимо метод кількісного визначення йоду, а саме — спалювання у колбі з киснем. Ми пропонуємо замінити його на метод лужного спалювання сировини у муфельній печі з подальшим титриметричним визначенням загального йоду. Якісну реакцію визначення йоду, яка теж проводиться після спалювання сировини у колбі з киснем, та визначення полісахаридів замінити на визначення альгінових кислот ламінарії. Крім того,

Таблиця 1

РЕЗУЛЬТАТИ АНАЛІЗУ СЛАНЕЙ ЛАМІНАРІЇ

Показник	Нормування	Зразок								
		1	2	3	4	5	6	7	8	9
Опис	ГФ XI	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Макроскопія (зовнішні ознаки)	ГФ XI	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Мікроскопія	у відповідності з ГФ XI	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Сторонні домішки сланей з пожовтілими краями	не більше 10 %	-	-	-	-	-	-	-	-	-
мінеральних домішок (ракушки, камінці)	не більше 0,5 %	-	-	-	-	-	-	-	-	-
цільних та шинкованих сланей товщиною менше 0,03 см	не більше 15 %	10,54	11,14	10,81	10,20	10,79	11,10	10,51	11,56	11,58
Показник набухання	не менше 10	12,7	12,7	13,3	13,0	13,0	13,6	12,7	14,0	13,7
Арсен (2.4.27).	не більше 90 ppm	44	40	42	39	43	44	41	42	42
Кадмій (2.4.27).	не більше 4 ppm	2	2	3	2	3	3	2	3	3
Свинець (2.4.27).	не більше 5 ppm	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5	<5
Ртуть (2.4.27).	не більше 0.1 ppm	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
Втрата в масі при висушуванні	не більше 15 %	11,89	9,47	9,72	8,54	11,74	10,31	9,95	12,85	13,12
Загальна зола	не більше 40 %	39,4	39,6	39,2	39,1	39,1	39,5	39,2	39,6	39,2
Зола, нерозчинна в хлористоводневій кислоті	не більше 2 %	0,75	0,80	0,63	0,71	0,59	0,68	0,78	0,75	0,81
Вміст йоду	не менше 0,1 %	0,12	0,11	0,11	0,12	0,11	0,11	0,11	0,12	0,12
Вміст полісахаридів (методика проекту ДФУ)	не менше 8,0 %	8,44	8,90	9,68	9,84	8,19	9,13	8,19	9,23	9,32
Вміст полісахаридів (методика ГФ XI «Слані ламінарії»)		8,56	8,87	8,51	9,59	8,17	9,17	8,18	9,20	9,42

Примітка:

«+» — відповідає вимогам; «-» — домішка не знайдена.

ми вважаємо за необхідне доповнити та більш детально навести мікроскопічне дослідження для сировини сланей ламінарії, а також додати вивчення порошку сировини.

Таким чином, при розробці національної монографії (проект) на слані ламінарії «*Laminariae thalli*» необхідно використовувати більш сучасні методи дослідження та адаптувати існуючі до вимог монографій ЄФ і ДФУ.

ВИСНОВКИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ РОЗВІДОК

1. Обґрунтована необхідність введення у ДФУ національної монографії «Ламінарії слані» (*Laminariae thalli*). Проведені дослідження показали, що сировина слані ламінарії при випробуванні макроскопічних, мікроскопічних показників, визначення сторонніх домішок, проведенні якісного та кількісного визначення біологічно активних речовин відповідає вимогам діючої нормативної документації — статті «Слані ламінарії» ГФ XI.
2. Запропоновано внести зміни, а саме — до розділу «Ідентифікація В» додати мікроскопічне дослідження порошку сировини; в розділі «Ідентифікація С», якісні реакції проводити шляхом визначення солей альгінових кислот — альгінатів натрію; в розділі «Кількісне визначення» методику визначення йоду шляхом спалювання у колбі з киснем замінити на методику лужної мінералізації, наведену у ДФУ монографії «Бурі водорості»; показник «Визначення піску» замінити на показник «Зола, нерозчинна в хлористоводневій кислоті».
3. До визначення показників якості сировини запропоновано додати такі — визначення показника набухання сировини та визначення вмісту важких металів (арсен, кадмій, свинець, ртуть), у відповідності з сучасними вимогами ДФУ.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Атлас по анатомии растений / Сербин А.Г., Картмазова Л.С., Руденко В.П., Гонтовая Т.Н. — Х.: Колорит, 2006. — 86 с.
2. Владимірова І.М., Георгіянц В.А., Котов А.Г. Ламінарії слані, обґрунтування вибору до фармакопейної стандартизації // Управління, економіка та забезпечення якості в фармації. — 2011. — № 4. — С. 24–29.
3. Владимірова І.М., Сіра Л.М. Морфолого-анатомічна стандартизація слані ламінарії / Вісник фармації. — 2010. — № 2 (62). — С. 49–52.
4. Государственная фармакопея СССР. Вып. 2. Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье. — 11-е изд., доп. — М.: Медицина, 1989. — 400 с.
5. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакологічний центр». 1-е вид. — Доповнення 2. — Харків: Державне підприємство «Науково-експертний фармакологічний центр», 2008. — 620 с.
6. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакологічний центр». 1-е вид. — Доповнення 3. — Харків: Державне підприємство «Науково-експертний фармакологічний центр», 2009. — 280 с.
7. Котов А.Г. Дослідження з розробки та введення монографій на лікарську рослинну сировину до Державної Фармакопеї України // Фармаком. — 2009. — № 1. — С. 5–19.
8. European Pharmacopoeia. — 5.5th ed. — Strasbourg, Council of Europe, 2007.

УДК 615.07:582.272.462

Владимирова И.Н., Котова Э.Э., Георгианц В.А., Котов А.Г.

АНАЛИЗ И ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАНДАРТИЗАЦИЯ СЫРЬЯ — ЛАМИНАРИИ СЛОЕВИЩА

Проведена экспериментальная работа по установлению показателей качества слоевищ ламинарии в соответствии с требованиями ГФ XI, ГФУ и ЕФ. Проведенные исследования показали, что сырье слоевища ламинарии при установлении макроскопических, микроскопических показателей, определении посторонних примесей, а также проведении качественного и количественного определения биологически активных веществ соответствовало требованиям действующей нормативной документации — статье ГФ XI «Слоевища ламинарии». Предложено внести ряд изменений и дополнений, в соответствии с современными требованиями ГФУ и ЕФ, которые были использованы при разработке проекта национальной монографии в ГФУ «Ламинарии слоевища».

Ключевые слова: стандартизация, лекарственное растительное сырье, слоевища ламинарии.

UDC 615.07:582.272.462

Vladimirova I.N., Kotova E.E., Georgiyanc V.A., Kotov A.G.

THE ANALYSIS AND PHARMACOPEUTICAL STANDARDIZATION OF RAW MATERIAL — LAMINARIA THALLIES

The experimental work on an establishment of indicators of quality of laminaria thallies according to requirements State Pharmacopoeia of USSR XI, State Pharmacopoeia of Ukraine and European Pharmacopoeia was spended. The conducted researches have shown that the raw materials of laminaria thallies at an establishment of macroscopical, microscopic indicators, definition of extraneous impurity and also carrying out qualitative and quantitative definition of biologically active substances corresponded to requirements of the operating standard documentation — article State Pharmacopoeia of USSR XI of «Laminaria thallies». It is offered to bring a number of changes and additions, according to requirements State Pharmacopoeia of Ukraine and European Pharmacopoeia which have been used by working out of the project of the national monograph in State Pharmacopoeia of Ukraine «Laminaria thallies».

Key words: standardization, medicinal raw materials, Laminaria thallies.

Адреса для листування:

61001, м. Харків, пл. Повстання, 17

Кафедра якості, стандартизації та сертифікації
ліків ІПКСФ НФаУ

Тел.: (057) 731-92-76

Надійшла до редакції: