

СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ТРЕБОВАНИЙ К ОЦЕНКЕ ПОДЛИННОСТИ И КАЧЕСТВА МНОГОКОМПОНЕНТНОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО РАСТТЕЛЬНОГО ПРЕПАРАТА — ГРУДНОГО СБОРА №2

Чевидаев В.В., Боков Д.О., Самылина И.А.

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова, кафедра фармацевтического естествознания, Институт фармации им. А.П.Нелюбина, г. Москва

Ключевые слова: грудной сбор №2, фитопектол №2, *Pectorales species* №2, многокомпонентный лекарственный растительный препарат, стандартизация.

Резюме: В настоящем обзорном исследовании приведен анализ актуальной нормативной документации, регламентирующей подлинность и доброкачественность многокомпонентного лекарственного растительного препарата грудного сбора (Фитопектол №2). Рассматриваются возможные варианты для стандартизации ГС №2 с учетом современных, обоснованных с научной точки зрения, требований.

Resume: This review study provides an analysis of the current regulatory documents governing the authenticity and good quality of the multicomponent herbal medicinal product (HMP) *Pectorales species* No. 2 (PS No. 2), also known as Phytopectol No. 2. The authors propose possible options for standardization of PS No. 2, taking into account modern, scientifically grounded requirements.

Актуальность. Высокие показатели заболеваемости и смертности, связанные с патологией инфекционного и неинфекционного происхождения органов дыхательной системы, а также широкая распространенность новой коронавирусной инфекции актуализируют проблему поиска новых и применение уже зарегистрированных лекарственных препаратов для профилактики и терапии заболеваний респираторной системы [7].

С точки зрения безопасности и широкого опыта назначения представляется целесообразным применение лекарственных растительных препаратов (ЛРП), как монокомпонентных, так и многокомпонентных. К последним относится зарегистрированный на территории РФ ГС №2 (Фитопектол №2, *Pectorales species* №2). Компонентный состав ГС №2 включает в себя лекарственное растительное сырье (ЛРС), имеющее сильную доказательную базу и включенное в Государственную Фармакопею РФ XIV издания (ГФ XIV). Химический состав и фармакологические эффекты компонентов ГС №2 приведены в таблице 1.

Табл.1. Компонентный, химический и фармакологический профиль ГС №2.

№	ЛРС	Содержание, %	Химический состав	Фармакологические эффекты
1	Листья мать-и-мачехи	40	Полисахариды, сесквитерпены, тритерпены, флавоноиды, хромоны, азотосодержащие соединения, аминокислоты	Противовоспалительный, антимикробный, противовирусный, иммуномодулирующий [4]

2	Листья подорожника	30	Полисахариды, флавоноиды, азотсодержащие соединения, терпеноиды и сапонины, производные кофейной кислоты, иридоидные гликозиды, жирные кислоты, витамины	Противовоспалительный, анальгетический, антиоксидантный, антиульцерогенный, иммуномодулирующий [6]
3	Корни солодки	30	Полисахариды, тритерпеновые сапонины (глицирризин, глицирризиновая кислота), флаваноны, халконы (изоликвиритигенин, изоликвиритин), изофлавоны, птерокарпаны, куместаны, 3-арилкумарины	Отхаркивающий, антиульцерогенный, противоаллергический, противовоспалительный, иммуномодулирующий [5]

Таким образом, компоненты ГС №2 обладают богатым химическим составом и широким спектром фармакологического действия. Корни солодки и листья мать-и-мачехи обладают наибольшей относительной встречаемостью в многокомпонентных ЛРП, что свидетельствует о широкой области применения данных видов ЛРС [3].

Внешние признаки сбора могут быть описаны, как смесь неоднородных частиц серовато-зеленого цвета с вкраплениями желтого, зеленого, коричневого цветов. Запах достаточно слабый, вкус у водного извлечения приторно-сладкий, с ощущением слизистости.

На фармацевтическом рынке РФ ГС №2 выпускается в виде сбора-порошка (дозированная форма) и сбора измельченного (недозированная форма), настой сбора оказывает отхаркивающее и противовоспалительное действие и применяется в терапии воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей, сопровождающихся кашлем с трудно отделяемой мокротой (в т.ч. бронхита и трахеита) [1].

Поскольку лекарственной формой сбора является настой, представляется целесообразной стандартизация водорастворимых соединений, обуславливающих терапевтический эффект – полисахаридов (ПСХ), тритерпеновых (глицирризиновая кислота) и фенольных соединений (флавоноидов, гидроксикоричных кислот). Однако в современной НД этому аспекту уделено недостаточно внимания.

Цель: рассмотреть возможные аспекты стандартизации ГС №2 с учетом современных гармонизированных требований.

Задачи: 1. Провести анализ современной нормативной документации (НД), регламентирующей показатели подлинности и доброкачественности ГС №2. 2. Предложить возможные изменения и дополнения в разделы существующий НД для совершенствования требований к оценке подлинности и доброкачественности ГС №2.

Материал и методы. Контент-анализ современной нормативной документации, электронных баз данных научных публикаций (Pubmed, Cyberleninka, e-Library, Scopus, Web of science), электронных поисковых систем (Google Scholar).

Результаты и их обсуждение. На сегодняшний день НД на ГС № 2 включает в себя проекты фармакопейных статей (ФС), ФС предприятий-производителей. Из них в открытом доступе представлен проект Минздрава РФ [2]. Оценка подлинности и доброкачественности ГС №2 проводится с учетом требований ФС на компоненты сбора (ФС «Мать-и-мачехи обыкновенной листья», ФС «Подорожника большого листья», ФС «Солодки корни») и ОФС «Сборы» ГФ XIV.

В разделе «Внешние признаки» приведены морфологические характеристики для сбора измельченного и сбора порошка с учетом особенностей входящих в сбор компонентов.

В разделе «Микроскопические признаки» описаны анатомо-диагностические особенности микропрепаратов ГС №2 на увеличениях 200×, 400× и 640×.

Раздел «Определение основных групп биологически активных веществ» включает в себя идентификацию фенольных соединений методом тонкослойной хроматографии (ТСХ) с использованием в качестве стандартного образца (СО) рутина при детектировании в УФ-свете и подтверждение наличия сапонинов качественной пробирочной реакцией образования устойчивой пены с водой.

В разделе испытания приведено нормирование числовых показателей (не более) влажности, золы общей, золы, нерастворимой в хлористоводородной кислоте, измельченности, посторонних примесей для сбора измельченного и сбора-порошка (кроме органической примеси). Также приведены испытания «Зараженность вредителями запасов», «Масса содержимого упаковки», «Тяжелые металлы», «Радионуклиды», «Остаточные количества пестицидов», «Микробиологическая чистота» согласно требованиям соответствующих ОФС ГФ XIV. Испытание «Количественное определение» включает в себя методику определения экстрактивных веществ, извлекаемых водой в соответствии с требованиями ОФС «Определение содержания экстрактивных веществ в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах».

Разделы «Упаковка, маркировка и транспортирование» и «Хранение» сформированы согласно требованиям соответствующих ОФС.

Таким образом, исходя из содержания рассмотренного выше проекта ФС МЗ РФ на ГС №2, представляется целесообразным дополнение некоторых разделов с целью совершенствования требований к оценке подлинности и доброкачественности ГС №2.

Раздел «Микроскопические признаки» может быть конкретизирован такими параметрами как размер и частота встречаемости анатомо-диагностических признаков (устьиц, трихом, кристаллических включений и т.д.).

Для совершенствования нормативной документации на ГС №2 необходимо рассмотреть методики, позволяющих оценивать наличие и содержание основных групп водорастворимых биологически активных соединений (БАС), в частности, полисахаридов, фенольных соединений, сапонинов.

Перечень стандартных образцов для определения фенольных соединений методом ТСХ может быть расширен СО лютеолина, лютеолин-7-гликозида, апигенина, кверцетина, ликвиретина, которые входят в состав компонентов ГС №2. Для идентификации компонентного состава ПСХ может быть предложена методика, включающая предварительный кислотный гидролиз с последующим ТСХ-детектированием сахаров. В качестве стандартных образцов могут быть рассмотрены СО глюкозы, галактозы, рамнозы, арабинозы или галактуроновой кислоты. Для определения глицерризиновой кислоты в ГС №2 может быть применена методика, описанная в ФС «Солодки корни» ГФ XIV.

Раздел «Качественные реакции» может быть дополнен пробирочными реакциями на сахара (цветная реакция с карбазолом на галактуроновую кислоту, реакция осаждения сахаров 96% спиртом) и на флавоноиды (образование окрашенного комплекса с алюминия хлоридом).

Для совершенствования стандартизации ГС №2 представляется целесообразным проводить количественную оценку содержания определенной группы БАС вместо общего определения извлекаемых водой экстрактивных веществ. Так гравиметрический метод может быть предложен для оценки содержания полисахаридов. Возможная к применению методика описана в ФС «Подорожника большого листа» ГФ XIV. К достоинствам данного метода относятся доступность оборудования, простоту. Недостатками гравиметрического определения являются длительность проведения анализа и трудоёмкость.

Спектрофотометрический метод может быть рассмотрен для оценки содержания ПСХ, флавоноидов, глицерризиновой кислоты. Методика спектрофотометрического определения ПСХ описана в ФС «Мать-и-мачехи обыкновенной листья». В качестве возможного реагента для образования окрашенного комплекса с продуктами гидролитического расщепления ПСХ помимо пикриновой кислоты, могут быть рассмотрены растворы орцина и антрона. Возможными стандартными образцами могут быть СО растворы восстанавливающих сахаров глюкозы, галактозы, арабинозы, рамнозы. Методика спектрофотометрического определения флавоноидов, возможная для применения в стандартизации ГС №2, приведена в ФС «Душицы обыкновенная трава» ГФ XIV. Помимо лютеолина в качестве СО могут быть рассмотрены кверцетин, апигенин, рутин, ликвиретин. Количественная оценка содержания глицерризиновой кислоты может быть осуществлена согласно методике, приведенной в ФС «Корни солодки» ГФ XIV. Достоинствами спектрофотометрического метода являются высокая чувствительность, высокая селективность и быстрота проведения анализа. Среди недостатков стоит выделить погрешность измерения, необходимость применения эталонов, достаточно высокую стоимость оборудования.

Поскольку ПСХ в ГС №2 являются одной из основных групп БАС, представляется перспективным с точки зрения современных требований к стандартизации применение метода высокоэффективной жидкостной хроматографии с различными видами детектирования, основанного на оценке содержания моносахаридов после гидролитического расщепления ПСХ. К достоинствам метода

можно отнести высокую специфичность, быстроту, высокую чувствительность, возможность многократного использования колонок. Недостатками метода являются использование дорогого и сложного оборудования.

Выводы: 1. НД на ГС №2 представлена ФС предприятий-производителей и проектом ФС МЗ РФ. Последний находится в открытом доступе и содержит разделы в порядке, предусмотренном ОФС «Сборы» ГФ XIV. 2. Разделы существующего проекта ФС МЗ РФ «Микроскопические признаки», «Определение основных групп биологически активных веществ», «Испытания» могут быть конкретизированы и дополнены с учетом современных подходов к стандартизации многокомпонентных лекарственных растительных препаратов.

Литература

1. Государственный реестр лекарственных средств. [Электронное издание]. Режим доступа: <https://grls.rosminzdrav.ru>
2. Проект ФС. Грудной сбор № 2 лекарственный растительный препарат дозированный/недозированный. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://www.rosminzdrav.ru/>
3. Скибина А. А. и др. Современные требования к стандартизации грудных сборов и их компонентов // III Гаммермановские чтения. – 2017. – С. 115-117.
4. Chen S. et al. A review of the ethnobotanical value, phytochemistry, pharmacology, toxicity and quality control of *Tussilago farfara* L. (coltsfoot) // *Journal of Ethnopharmacology*. – 2020. – P. 113478.
5. Gao X. et al. Review of pharmacological effects of *Glycyrrhiza radix* and its bioactive compounds // *Zhongguo Zhong yao za zhi = Zhongguo zhongyao zazhi = China journal of Chinese materia medica*. – 2009. – Т. 34. – №. 21. – P. 2695-2700.
6. Samuelsen A. B. The traditional uses, chemical constituents and biological activities of *Plantago major* L. A review // *Journal of ethnopharmacology*. – 2000. – V. 71. – №. 1-2. – P. 1-21.
7. World Health Organization. (2020). World health statistics 2020: monitoring health for the SDGs, sus-tainable development goals. World Health Organization.