

ОПРЕДЕЛЕНИЕ СУММЫ АНТРАЦЕНПРОИЗВОДНЫХ В ПРЕПАРАТЕ «МАРЕНА КРАСИЛЬНОЙ ЭКСТРАКТ» В ТАБЛЕТКАХ

М. В. Рыбалко¹, В. А. Куркин², А. А. Шмыгарева¹, А. Н. Саньков¹

¹ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет»

²ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет»

Поступила в редакцию 24.04.2019 г.

Аннотация. В настоящей работе обсуждаются актуальные аспекты разработки методики стандартизации препарата «Марены красильной экстракт» в таблетках. Марена красильная (*Rubia tinctorum* L.) - лекарственное растение, корневище с корнями которого содержит антрахиноны, сахар, кислоту аскорбиновую, иридоиды, пектиновые вещества, лимонную, яблочную, винную кислоты, белки. В качестве действующих веществ корневища с корнями марены содержат антраценпроизводные соединения группы ализарина (5-6%), среди которых основным гликозидом является руберитриновая кислота (примверозид ализарина). Лекарственные препараты корневищ и корней марены красильной используются в медицинской практике, так как обладают диуретическими свойствами, усиливают перистальтику мускулатуры почечных лоханок и мочеточников, способствуя продвижению камней [1]. Несмотря на широкое применение сырья марены красильной, на сегодняшний момент выпускают лишь несколько лекарственных препаратов («Марены красильной экстракт»), в состав которых входят корневища с корнями марены красильной, и связано это, видимо, с недостаточной степенью изученности видов сырья марены. Методика стандартизации препарата «Марены красильной экстракт» в таблетках разработана на основе результатов химического исследования корневищ с корнями марены красильной. В результате химического исследования корневищ с корнями марены красильной выделено доминирующее вещество – руберитриновая кислота - и на основе данного доминирующего вещества разработаны методологические подходы к стандартизации сырья и препаратов на ее основе, заключающиеся в определении антраценпроизводных. Методика количественного определения суммы антраценпроизводных в препарате «Марены красильной экстракт» в таблетках основана на ранее представленной модифицированной методике количественного определения суммы антраценпроизводных в лекарственном сырье. Предложены новые подходы к стандартизации препарата «Марены красильной экстракт» в таблетках заключающиеся в определении антраценпроизводных с помощью спектрофотометрии при аналитической длине волны 520 нм и использовании руберитриновой кислоты в качестве стандартного образца. Содержание суммы антраценпроизводных в препарате «Марены красильной экстракт» в таблетках варьирует в пределах от 10.2 мг до 11.3 мг (в пересчёте на руберитриновую кислоту).

Ключевые слова: марена красильная, *Rubia tinctorum* L., корневище с корнями, антраценпроизводные, руберитриновая кислота, стандартизация, спектрофотометрия

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) лекарственные средства растительного происхождения составляют немалую часть объема фарминдустрии. Значительная часть населения развивающихся стран в рамках системы первичной медико-санитарной помощи использует традиционные препараты природного происхождения [1-3]. Отсутствие четких критериев и методов оценки лекарственных раститель-

ных средств стало причиной того, что из одного вида сырья в настоящее время производят как лекарственные препараты, так и биологически активные добавки к пище. Для полноценного использования растительных препаратов в медицинской практике необходимо четко осознавать тот факт, что стандартизация лекарственного растительного сырья и совершенствование методов контроля качества фитопрепаратов является важнейшим условием их эффективного применения [5-8]. Основным сборником нормативных документов на лекарственные средства являются

© Рыбалко М. В., Куркин В. А., Шмыгарева А. А., Саньков А. Н., 2019

Государственные фармакопеи отдельных стран или Европы, в которых изложены общие статьи по стандартизации лекарственных средств и монографии по использованию отдельных видов сырья растительного происхождения [9-11]. При стандартизации фитопрепаратов возникают определенные трудности. Требуется применения современных физико-химических методов для их анализа. Такими методами, с соответствующей степенью избирательности, точности, доступности для внедрения в промышленное производство, являются оптические и электрохимические способы анализа в сочетании с различными видами хроматографии [12,13]. В последние годы широкое распространение в определении состава лекарственных растительных препаратов получили методы спектрофотометрии, позволяющие с высокой степенью точности определять качественные и количественные характеристики и выявлять отдельные компоненты в суммарных растительных препаратах, а также в исходных видах сырья. Как правило, химические компоненты растений варьируют в зависимости от вида, сорта и части растения, условий произрастания (почва, влажность, температура), сезона года и возраста растения. Эти различия делают стандартизацию активных ингредиентов очень важной, однако эта процедура сложная и не всегда доступная [14-16]. Традиционная медицина рассматривает марену в качестве растения со спазмолитическими и диуретическими свойствами. Народные целители рекомендуют принимать экстракт при ряде серьезных заболеваний, среди которых подагра, туберкулез и даже онкология [17,18]. Ценность для фармакологии представляет естественный химический состав сырья и природное сочетание антрахинонов с веществами других групп. Самое сильное фармакологическое действие оказывает экстракт марены красильной. Поэтому его используют в качестве отдельного препарата, а также вводят в состав других медикаментов [19,20]. На данный момент в Российской Федерации производят и используют таблетки экстракта марены красильной по 250 мг №20 (ЗАО «Фармцентр ВИ-ЛАР»). В связи с несовершенством методик количественного определения антраценпроизводных в Государственной фармакопее Российской Федерации XIV издания, Европейской фармакопее, было проведено исследование по обоснованию новых методических подходов к стандартизации суммы антраценпроизводных в марене красильной. В данном исследовании была рассмотрена

возможность применения аналогичных методов определения суммы антраценпроизводных в таблетках экстракта марены красильной. Таким образом, проведение мероприятий по стандартизации лекарственного растительного сырья и фитопрепаратов является важной и актуальной задачей на современном этапе развития фармацевтической науки и требует от специалистов, работающих в этой области, тщательной систематизации и более детального анализа полученных в ходе экспериментов данных для их последующего включения в соответствующие разделы разрабатываемого нормативного документа.

МЕТОДИКА ЭКСПЕРИМЕНТА

Объектом исследования служили несколько серий препарата «Марены красильной экстракт» в таблетках по 250 мг № 20 (ЗАО «Фармцентр ВИ-ЛАР»). При разработке методики количественного определения суммы антраценпроизводных в препарате «Марены красильной экстракт» в таблетках были изучены спектры в УФ- и видимой области спектра. Регистрацию спектров производили с помощью спектрофотометра UNICO 2800.

0.5 г (точная навеска) тщательно растертых таблеток экстракта марены красильной помещают в колбу с притертым шлифом вместимостью 100 мл, добавляют 15 мл 80% спирта. Колбу присоединяют к обратному холодильнику и нагревают на кипящей водяной бане в течение 15 минут. Затем после охлаждения до комнатной температуры раствор фильтруют, через бумажный фильтр («красная» полоса), в мерную колбу вместимостью 50 мл, избегая попадания порошка таблеток на фильтр, затем раствор доводят до метки 80% спиртом и тщательно перемешивают.

1 мл полученного извлечения помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводят объем раствора до метки щелочно-аммиачным раствором, приготовленным в соответствии с требованиями ГФ СССР XI издания. После охлаждения измеряют оптическую плотность на спектрофотометре при длине волны 520 нм. В качестве раствора сравнения используют раствор, полученный следующим образом: 0.5 мл извлечения помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл и доводят объем раствора водой до метки. Содержание суммы антраценпроизводных проводят по формуле (1):

$$X = \frac{D \cdot m_0 \cdot 50 \cdot 50 \cdot 1 \cdot P_{cp} \cdot 1000}{D_0 \cdot m \cdot 1 \cdot 50 \cdot 25} \quad (1)$$

где D - оптическая плотность испытуемого рас-

твора; D_0 - оптическая плотность раствора РСО руберитриновой кислоты; m - масса навески растертых таблеток экстракта марены красильной; m_0 - масса РСО руберитриновой кислоты; P_{cp} - средняя масса одной таблетки, г.

При отсутствии стандартного образца руберитриновой кислоты целесообразно использовать теоретическое значение удельного показателя поглощения (2):

$$X = \frac{D \cdot 50 \cdot 50 \cdot P_{cp} \cdot 1000}{m \cdot 520 \cdot 1 \cdot 100} \quad (2)$$

где D - оптическая плотность испытуемого раствора; m - масса навески растертых таблеток экстракта марены красильной; P_{cp} - средняя масса одной таблетки, г. 520 - значение удельного показателя поглощения руберитриновой кислоты.

Метрологические характеристики методики количественного определения содержания суммы антраценпроизводных в препарате «Марены красильной экстракт» в таблетках представлены в таблице ниже (табл. 1). Результаты статистической обработки проведенных опытов свидетельствуют о том, что ошибка единичного определения суммы антраценпроизводных в таблетках экстракта марены красильной.

Таблица 1

Метрологические характеристики методики количественного определения суммы антраценпроизводных в препарате «Марены красильной экстракт» в таблетках

f	\bar{X}	S	P, %	t (P,f)	ΔX	E, %
10	11.31	0.2529	95	2.23	± 0.56	± 4.90

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Исследование показало, что водно-спиртовое извлечение из корневищ с корнями марены красильной в щелочно-аммиачной среде имеет максимум поглощения при длине волны 520 нм, водно-спиртовое извлечение в тех же условиях из препарата «Марены красильной экстракт» в таблетках имеет максимум поглощения, также при длине волны 520 нм, что обусловлено наличием антраценпроизводных. Соответственно сумма антраценпроизводных может быть рассчитана при аналитической длине волны 520 нм. Стандартным образцом может служить доминирующее вещество руберитриновая кислота (рис.1). Экстракция проводилась при различных концентрациях экстрагента (табл. 2). В ходе исследования было показано, что оптимальными условиями для извлечения антраценпроизводных из таблеток экстракта марены красильной является использование в качестве экстрагента 80% спирт,

соотношение сырья с экстрагентом 1:15, время экстракции - 15 минут на водяной бане (рис. 2).

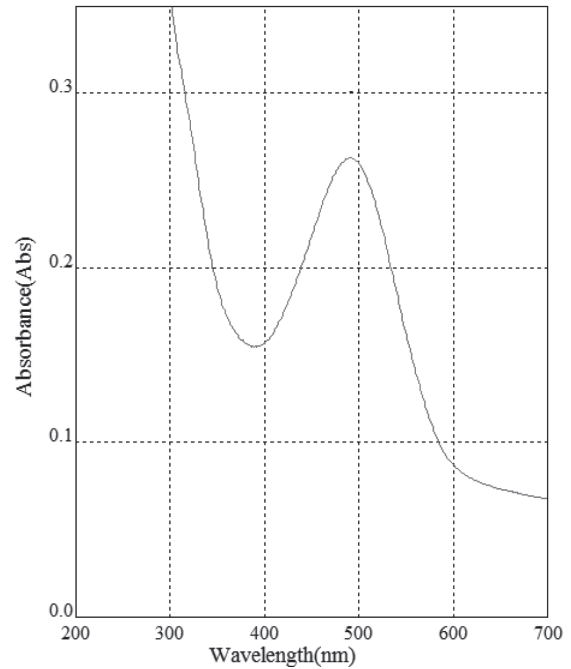


Рис. 1. Электронный спектры щелочно-аммиачного раствора руберитриновой кислоты

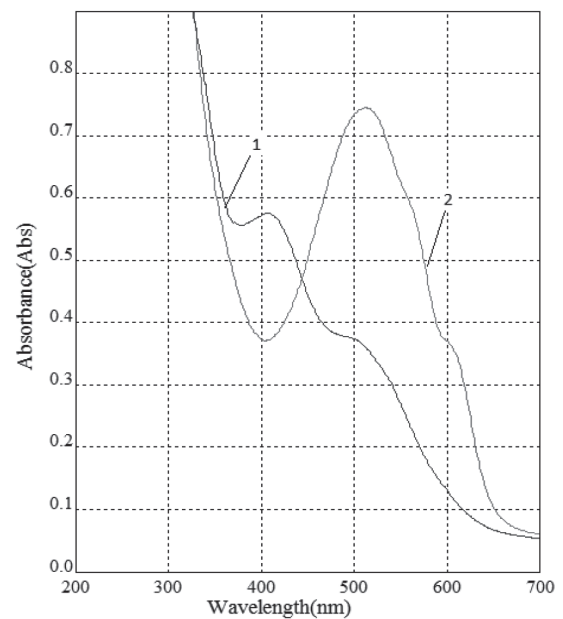


Рис. 2. Электронные спектры исходного раствора (1) и щелочно-аммиачного раствора (2) водно-спиртового извлечения из таблеток экстракта марены красильной

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Разработана методика количественного определения суммы антраценпроизводных в таблетках экстракта марены красильной в пересчете на руберитриновую кислоту методом прямой спектрофотометрии в щелочно-амми-

Влияние экстрагента на полноту извлечения антраценпроизводных из препарата «Марены красильной экстракт» в таблетках

Экстрагент	Соотношение «сырье: Экстрагент»	Время экстракции, мин	Содержание суммы антраценпроизводных в пересчете на руберитриновую кислоту в мг
96% спирт	1:15	15 минут водяная баня	11.0
80% спирт	1:15	15 минут водяная баня	11.3
60% спирт	1:15	15 минут водяная баня	10.8
40% спирт	1:15	15 минут водяная баня	10.2

ачной среде при аналитической длине волны 520 нм.

2. Содержание суммы антраценпроизводных в препарате «Марены красильной экстракт» в таблетках варьируют в пределах от 10.2 мг до 11.3 мг (в пересчёте на руберитриновую кислоту).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Куркин В.А. Фармакогнозия. Учебник для студентов фармацевтических вузов (факультетов). Самара, Офорт, 2007, ч.2, 1239 с.

2. Куркин В.А. Основы фитотерапии. Учебное пособие для студентов фармацевтических вузов. Самара, Офорт, 2009, 963 с.

3. Муравьева Д.А., Самылина И.А., Яковлев Г.П. Фармакогнозия. Медицина, 2002, 656 с.

4. Яценко-Хмелевский А.А. //Краткий курс анатомии растений .1961. С. 251-267.

5. Правдивцева О.Е. // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2016. № 12-2. С. 272-276.

6. Куркин В.А., Шмыгарева А.А., Саньков А.Н. Антраценпроизводные фармакопейных растений. Самара, Офорт, 2016, 210 с.

7. Самылина И.А.// «Проблемы стандартизации лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных средств», материалы I Международного научного конгресса, 1994, с. 254.

8. Самылина И.А., Баландина И.А.// Фармация.2004.Т. 52(2).С.39-41

9. Яковлев Г.П., Блинова К.Ф. Лекарственное растительное сырье. Учебное пособие. Санкт-Петербург, СпецЛит, 2006,464с.

ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава РФ

*Рыбалко М. В., ассистент кафедры управления и экономики фармации

E-mail: majya.rybalko@yandex.ru

Шмыгарева А. А., доктор фарм. наук, доцент, профессор кафедры управления и экономики фармации, фарм. технологии и фармакогнозии

E-mail: a.shmygareva@mail.ru

10. Куркин В.А.//Фармация.2002.Т.50(2).С.8-16

11. Соколов С.Я., Замотаев И.П. Справочник по лекарственным растениям. Москва, Медицина, 1990, 206 с.

12. Соколов С.Я. Фармакотерапия и фитотерапия. Руководство для врачей. Москва, Медицинское информационное агентство, 2000, 976 с.

13. Волынский Б.Г., Бендер К.И., Фрейдман С.Л., Богословская С.И., Воронина К.В. //Лекарственные растения в научной и народной медицине.1967. С. 113-116

14. Арзамасцев А.П.//Химико-фармацевтический журнал. 2000. Т.34. №5. С.47-48

15. Минина С.А. Химия и технология фитопрепаратов. Учебное пособие. Москва, ГЭОТАР-Медиа, 2009, ч.2, 560 с.

16. Минчик О.Ю. // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции. 2004. Т. 59. С.101-102

17. Гольшенков П.П. Лекарственные растения и их использование. Саранск, Мордов. Кн. Изд. Управление по печати при Совете Министров МАССР, 1971, 380 с.

18. Арзамасцев А.П.// Химико-фармацевтический журнал. 2000. Т.34. № 5. С.49-50

19. Арзамасцев А.П. // Фармация. 2006. Т.54. № 4. С.8-12

20. Thompson W.G.// Clinical pharmacology and rational use Drugs. 1980. Vol. 19, No. 1, pp. 49-58.

21. Leung A.Y. Encyclopedia of common natural ingredients used in food, drugs, and cosmetics. New York, 1996, p.346.

Orenburg State Medical Academy

*Rybalko M V. Assistant Professor, Department of management and Economics of pharmacy, pharmaceutical technology and pharmacognosy

E-mail: majya.rybalko@yandex.ru

Shmygareva A. A., PhD., DSci., Full Professor, Dept. of Management and Economics of pharmacy, Pharmaceutical Technology and Pharmacognosy

E-mail: a.shmygareva@mail.ru

Саньков А. Н., кандидат медицинских наук, доцент, зав. кафедрой управления и экономики фармации, фармацевтической технологии и фармакогнозии

E-mail: a.n.sankov@mail.ru

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет»

Куркин В. А., доктор фармацевтических наук, профессор, заведующий кафедрой фармакогнозии с ботаникой и основами фитотерапии

E-mail: kurkinvladimir@yandex.ru

Sankov A. N., MD., Associate Professor, head of the Department of management and Economics of pharmacy, pharmaceutical technology and pharmacognosy

E-mail: a.n.sankov@mail.ru

Samara State Medical University

Kurkin V. A., PhD., DSci., Full Professor, head of the Department of Pharmacognosy with Botany and the basics of Phytotherapy

E-mail: Kurkinvladimir@yandex.ru

DETERMINATION OF THE TOTAL ANTHRACENDERIVATIVES IN THE PREPARATION "RUBIAE TINCTORII EXTRACT" TABLETS

M. V. Rybalko¹, V. A. Kurkin², A. A. Shmygareva¹, A. N. Sankov¹

¹Orenburg State Medical Academy

²Samara State Medical University

Abstract. This paper discusses the current aspects of the development of methods of standardization of the drug "Rubiae tinctorii extract" in tablets. *Rubia tinctorum* L. is a medicinal plant, rhizome with roots which contains anthracenderivatives, sugar, acid, ascorbic acid, iridoids, pectin, citric acid, malic acid, proteins. As active substances, rhizomes and roots of *Rubia tinctorum* contain anthracenderivatives compounds of the alizarin group (5-6%), among which the main glycoside is ruberythrinic acid acid (alizarin primveroside). The medicinal preparations of rhizomes and roots of *Rubia tinctorum* are used in medical practice, as they have diuretic properties, enhance the peristalsis of the muscles of the renal pelvis and ureters, contributing to the promotion of stones [1]. Despite the wide application of raw materials of *Rubia tinctorum*, to date, produced only a few drugs ("Rubiae tinctorii extract"), which include rhizomes and roots of *Rubia tinctorum*, and this is probably due to insufficient knowledge of raw materials of *Rubia*. The method of standardization of the drug "Rubiae tinctorii extract" in tablets was developed based on the results of a chemical study of rhizomes and roots of *Rubia tinctorum*. As a result of the chemical studies of rhizomes and roots of *Rubia tinctorum*, a dominant substance, ruberythrinic acid, was isolated, and methodological approaches to standardization of raw materials and preparations based on it were developed, based on the determination of anthracenderivatives. The method of quantitative determination of the sum of anthracenderivatives of the preparation "Rubiae tinctorii extract" in tablets is based on the previously presented modified method of quantitative determination of the total of anthracenderivatives in medicinal raw materials. Proposed new approaches to the standardization of the drug "Rubiae tinctorii extract" in tablets consisting in the determination of anthracenderivatives using spectrophotometry at an analytical wavelength of 520 nm and the use of ruberythrinic acid as a standard sample. The content of the total anthracenderivatives in the "Rubiae tinctorii extract" preparation in tablets varies from 10.2 mg to 11.5 mg (calculated on ruberythrinic acid).

Keywords: *Rubia tinctorum* L., rhizome with roots, anthracenderivatives, ruberythrinic acid acid, standardization, spectrophotometry

REFERENCES

1. Kurkin V.A. Farmakognoziya. Uchebnik dlya studentov farmatsevticheskikh vuzov (fakul'tetov). Samara, Ofort, 2007, pt.2, 1239 p.

2. Kurkin V.A. Osnovy fitoterapii. Uchebnoe posobie dlya studentov farmatsevticheskikh vuzov. Samara, Ofort, 2009, 963 p.

3. Murav'eva D.A., Samylina I.A., Yakovlev G.P. Farmakognoziya. Meditsina, 2002, 656 p.

4. Yatsenko-Khmelevskii A.A., Kratkii kurs anatomii rastenii .1961. pp. 251-267.
5. Pravdivtseva O.E., Mezhdunarodnyi zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovani. 2016. No. 12-2. pp. 272-276.
6. Kurkin V.A., Shmygareva A.A., San'kov A.N. Antratsenproizvodnye farmakopeinykh rastenii. Samara, Ofort, 2016, 210 p.
7. Samylina I.A., «Problemy standartizatsii lekarstvennogo rastitel'nogo syr'ya i lekarstvennykh rastitel'nykh sredstv», materialy I Mezhdunarodnogo nauchnogo kongressa, 1994, p. 254.
8. Samylina I.A., Balandina I.A., Farmatsiya. 2004. Vol. 52(2). pp. 39-41.
9. Yakovlev G.P., Blinova K.F. Lekarstvennoe rastitel'noe syr'e. Uchebnoe posobie. Sankt-Peterburg, SpetsLit, 2006, 464 p.
10. Kurkin V.A., Farmatsiya. 2002. Vol. 50(2). pp. 8-16.
11. Sokolov S.Ya., Zamotaev I.P. Spravochnik po lekarstvennym rasteniyam. Moskva, Meditsina, 1990, 206 p.
12. Sokolov S.Ya. Farmakoterapiya i fitofarmakologiya. Rukovodstvo dlya vrachei. Moskva, Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 2000, 976 p.
13. Volynskii B.G., Bender K.I., Freidman S.L., Bogoslovskaya S.I., Voronina K.V., Lekarstvennye rasteniya v nauchnoi i narodnoi meditsine. 1967. pp. 113-116.
14. Arzamastsev A.P., Khimiko-farmatsevticheskii zhurnal. 2000. Vol. 34. No. 5. pp. 47-48.
15. Minina S.A. Khimiya i tekhnologiya fitopreparatov. Uchebnoe posobie. Moskva, GEOTAR-Media, 2009, pt. 2, 560 p.
16. Minchik O.Yu., Razrabotka, issledovanie i marketing novoi farmatsevticheskoi produktsii. 2004. Vol. 59. pp. 101-102.
17. Golyshenkov P.P. Lekarstvennye rasteniya i ikh ispol'zovanie. Saransk, Mordov. Kn. Izd. Upravlenie po pechatu pri Sovete Ministrov MASSR, 1971, 380 p.
18. Arzamastsev A.P., Khimiko-farmatsevticheskii zhurnal. 2000. Vol. 34. No. 5. pp. 49-50.
19. Arzamastsev A.P., Farmatsiya. 2006. Vol. 54. No. 4. pp. 8-12.
20. Thompson W.G., Clinical pharmacology and rational use Drugs. 1980. Vol. 19, No. 1, pp. 49-58.
21. Leung A.Y. Encyclopedia of common natural ingredients used in food, drugs, and cosmetics. New York, 1996, p. 346.