

УДК 615.322:547.9

ВОПРОСЫ СОЗДАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ СЫРЬЯ ЗВЕРОБОЯ

© 2010 О.Е. Правдивцева, В.А. Куркин

Самарский государственный медицинский университет

Поступила в редакцию 07.09.2010

Зверобоя трава (*Hyperici herba*) является популярным лекарственным сырьем и применяется в РФ в качестве антимикробного, противовоспалительного и вяжущего средства. За рубежом сырье зверобоя является основой для получения антидепрессантов. Создание импортозаменяющих препаратов на основе зверобоя травы возможно только после детального изучения химического состава, вопросов стандартизации и способов рационального применения.

Ключевые слова: *зверобой продырявленный, Hypericum perforatum L., зверобоя настойка, антидепрессанты*

Зверобоя трава (*Hyperici herba*) является популярным лекарственным средством и широко применяется как в нашей стране, так и за рубежом [1, 2]. Для получения лекарственного растительного сырья в РФ допускается заготовка двух видов растений – зверобоя продырявленного (*Hypericum perforatum L.*) и зверобоя пятнистого (четырёхгранного) (*Hypericum maculatum Crantz.*; синоним *Hypericum quadrangulum L.*). В нашей стране зверобоя трава применяется в качестве противовоспалительного, антимикробного и вяжущего средства в виде настоя, сборов и препарата «Зверобоя настойка». В то же время за рубежом на основе этого сырья получают антидепрессантные лекарственные препараты, такие как «Деприм», «Негрустин» и «Гелариум Гиперикум», разрешенных к применению в РФ [3]. Следует отметить, что в настоящее время в нашей стране не производят антидепрессанты на растительной основе. При этом, несмотря на широкое применение препаратов на основе травы зверобоя, остается открытым вопрос относительно того, какая группа биологически активных соединений, обуславливает антидепрессантный эффект. Следствием является отсутствие унифицированного подхода к анализу сырья и препаратов зверобоя. Создание импортозаменяющих антидепрессантных препаратов возможно только на основе детального изучения

химического состава сырья зверобоя, физико-химических и фармакологических свойств индивидуальных соединений. Это связано с тем, что химический состав травы зверобоя до сих пор остается недостаточно изученным, хотя известно, что трава зверобоя содержит флавоноиды (рутин, гиперозид, бисапигенин), антраценпроизводные (гиперицин, псевдогиперицин), флороглюцины (гиперфорин), дубильные вещества, эфирные масла и другие биологически активные соединения (БАС) [2, 3].

Целью работы является изучение химического состава, разработка новых подходов для стандартизации, а также изучение вопросов рационального применения сырья и препаратов на основе зверобоя травы.

Методом колоночной хроматографии из надземной части зверобоя продырявленного нами выделен ряд БАС в форме индивидуальных соединений, среди которых флавоноиды рутин, гиперозид, кверцетин, 6,8¹¹-дикверцетин, 3,8¹¹-бисапигенин, фенилпропаноид хлорогеновая кислота, флороглюцин гиперфорин, а также стерины – β-ситостерин и эргостерин. Химическое строение выделенных соединений изучено с использованием УФ-, ЯМР- и масс-спектров и результатов различных химических превращений. 3,8¹¹-Бисапигенин, 6,8¹¹-дикверцетин, β-ситостерин и эргостерин впервые выделены из травы зверобоя продырявленного, произрастающего в РФ.

Полученные БАС мы использовали для изучения фармакологических эффектов и изучения вопросов стандартизации. В литературных источниках сообщается о наличии антидепрессантных свойств гиперицина и гиперфорина, причем для последнего компонента нами также выявлена нейротропная активность [3, 4]. Нами также был обнаружен

Правдивцева Ольга Евгеньевна, кандидат фармацевтических наук, старший преподаватель кафедры фармакогнозии с ботаникой и основами фитотерапии

Куркин Владимир Александрович, доктор фармацевтических наук, профессор, заведующий кафедрой фармакогнозии с ботаникой и основами фитотерапии. E-mail: vakur@samaramail.ru

выраженный антидепрессантный эффект для флавоноидов гиперозида и бисапигенина, однако не подтверждены данные зарубежных ученых относительно антидепрессантных свойств для рутина [5].

Актуальным является изучение вопросов разработки новых подходов к стандартизации сырья и препаратов травы зверобоя. В настоящее время существует множество подходов к химическому анализу этого растения, в то время как современные условия требуют унификации методик. Поэтому разработанные нами методики позволяют проводить оценку содержания основных БАС, как в сырье, так и в препаратах зверобоя, и создают предпосылки получения новых антидепрессантных лекарственных средств. Несмотря на то, что в нормативной документации на сырье и препарат «Зверобоя настойка» предусмотрены качественный и количественный анализ, и в том и другом случае имеются существенные недостатки, которые мы считаем необходимым исправить. Так, качество сырья зверобоя нормируется ГФ СССР XI издания (ст. 52). Прежде всего, следует отметить, что в качестве экстрагента используется 50% этиловый спирт. Однако результаты проведенных нами исследований свидетельствуют о том, что оптимальным экстрагентом для травы зверобоя является 70% этиловый спирт, который, на наш взгляд, следует использовать для целей стандартизации [3]. Это обстоятельство согласуется с данными научной литературы, сообщающими, что оптимальным экстрагентом для флавоноидов рутина и гиперозида является этиловый спирт 70% концентрации [3]. Оптимальным подходом, на наш взгляд, будет являться метод, сочетающий в себе определение суммы флавоноидов и антраценпроизводных.

Опираясь на разработанные нами методики стандартизации, нами было проведено исследование содержания основных действующих веществ в различных видах сырья зверобоя, представляющих собой листья, цветки, плоды, стебли и корневища с корнями. Полученные результаты свидетельствуют о том, что наибольшее содержание действующих веществ обнаружено в случае цветков и листьев зверобоя, причем если содержание флавоноидов в этих частях сырья примерно одинаково (6,93% и 5,90% соответственно), то содержание антраценпроизводных в цветках (0,81%) отличается от других видов сырья примерно в 3 раза. Следовательно, необходимо добиваться получения сырья с более высоким процентом листьев и цветков, ориентируясь при этом на рекомендации по сбору цветущих верхушек растений.

Важно подчеркнуть, что способ заготовки сырья зверобоя путем срезания всей надземной части может вредить и дикорастущим зарослям этого растения. Поэтому нами были проанализированы на содержание суммы флавоноидов и антраценпроизводных образцы сырья зверобоя травы с различной длиной стеблей. Анализ показал, что содержание основных действующих веществ – суммы антраценпроизводных и суммы флавоноидов снижается при увеличении длины стеблей зверобоя травы. Это связано с тем, что при увеличении длины стебля в сырье существенно снижается доля цветков и листьев, которые содержат основные количества действующих веществ. На наш взгляд, следует заготавливать надземные части зверобоя с длиной стебля не более 20 см.

Немаловажным вопросом является сушка сырья зверобоя. Как показало наше исследование образцов травы зверобоя продырявленного, высушенных при различных температурных режимах, режим сушки существенно не влияет на наличие действующих веществ. Однако установлено, что более высокие значения содержания основных компонентов наблюдаются в случае сушки сырья в сушилках при температуре 60-90⁰С. Возможно при данной температуре происходит более быстрая инактивация ферментов, приводящих к деструкции основных фенольных компонентов [3].

В настоящее время уже существует препарат «Зверобоя настойка». Данный препарат получается из травы зверобоя на основе 40% этилового спирта и предназначен в качестве антимикробного, противовоспалительного и ранозаживляющего средства для наружного применения. Однако необходима оптимизация методики получения препарата «Зверобоя настойка» с целью создания антидепрессантного препарата. Как показал анализ, наибольшее содержание основных БАС отмечается в образцах препаратов, экстрагентом для которых служил 70% этиловый спирт [3]. Эти препараты приближались по составу к импортным лекарственным средствам. Кроме того, исследовался вопрос получения жидкого экстракта травы зверобоя. Для этого были различными способами получен в лабораторных условиях ряд извлечений на 70% этиловом спирте. Исследовались также вопросы получения сухого экстракта травы зверобоя. Для этого высушивали жидкий экстракт травы зверобоя до получения сухого порошка, влажность которого не превышала 5%. Полученный сухой экстракт мы использовали для получения в лабораторных условиях таблетированных лекарственных препаратов. Полученный нами зверобоя сухой

экстракт и зверобоя настойка прошли доклинические испытания на белых беспородных крысах на предмет выявления антидепрессантной (тест «Отчаяние») и анксиолитической активности (тест «Приподнятый крестообразный лабиринт») [4].

Полученные результаты наглядно свидетельствуют о выраженном антидепрессантном действии фитопрепаратов на основе зверобоя травы, сравнимом с эффектом amitriptyline. Под действием исследуемых препаратов существенно увеличивается время активных попыток животных выбраться из воды. Так, сухой экстракт зверобоя увеличивает антидепрессантный эффект почти в два раза по сравнению с контролем. Настойка зверобоя продырявленного и «Деприм» увеличивают время движения животного в эксперименте на 25% и 48% соответственно. У исследованных фитопрепаратов обнаружена также некоторая анксиолитическая активность. Фитопрепараты значительно увеличивают время пребывания животных на открытых площадках приподнятого крестообразного лабиринта. Следует отметить, что «Зверобоя экстракт сухой», разработанный нами, показывает результаты, сопоставимые с зарубежным лекарственным средством «Деприм», а в некоторых случаях и превосходит его, однако последний мы использовали в большей дозировке, учитывая процентное

содержание основных БАС в анализируемых лекарственных средствах [4].

Выводы: проведенные исследования свидетельствуют о возможности создания конкурентоспособных отечественных антидепрессантных лекарственных средств на основе травы зверобоя.

Работа выполнена при поддержке проекта 02.740.11.0650 ФЦП «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009-2013 годы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Государственная Фармакопея СССР. - Одиннадцатое издание. Вып. 2. М.: Медицина, 1990. 400 с.
2. Куркин, В.А. Фармакогнозия: Учебник для студентов фармацевтических вузов (факультетов.). 2-е изд., перераб. и доп. Самара: ООО «Офорт», ГОУ ВПО «СамГМУ», 2007. С.794-799.
3. Куркин, В.А. Зверобой: итоги и перспективы создания лекарственных средств / В.А. Куркин, О.Е. Правдивцева. Самара: ГОУ ВПО «СамГМУ»; ООО «Офорт», 2008. 127 с.
4. Куркин, В.А. Изучение нейротропной активности новых лекарственных препаратов зверобоя травы / В.А. Куркин, А.В. Дубищев, О.Е. Правдивцева и др. // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. 2009, Т. 11, № 1(6). С. 1300-1303.
5. Butterweck, V. Flavonoids from *Hypericum perforatum* show antidepressant activity in the forced swimming test / V. Butterweck, G. Jurgenliemk, A. Nahrstedt et al. // *Planta Medica*. 2000. Vol. 66. P. 3-6.

QUESTIONS OF CREATION THE MEDICAL PRODUCTS ON THE BASIS OF ST. JOHN'S WORT HERBS RAW MATERIAL

© 2010 О.Е. Pravdivtseva, V.A. Kurkin

Samara State Medical University

St. John's herbs (*Hyperici herba*) is popular medicinal raw material and is applied in Russian Federation as antimicrobial, anti-inflammatory and astringent means. Abroad St. John's herbs raw material is the basis for reception of antidepressants. Building import replacing preparations on the basis of St. John's herbs may be only after detailed studying the chemical compound, questions of standardization and methods of rational application.

Key words: *Hypericum perforatum* L. herbs tincture, antidepressants

Olga Pravdivtseva, Candidate of Pharmacy, Senior Lecturer at the Department of Pharmacognosy with Botany and Bases of Phytotherapy

Vladimir Kurkin, Doctor of Pharmacy, Professor, Head of the Department of Pharmacognosy with Botany and Bases of Phytotherapy. E-mail: vakur@samaramail.ru