

Завръщането на билките стандартизация и качествен контрол на фитопрепарати

Вася Банкова

Наскоро публикувани археологически и биохимични данни показват, че нашите отдавна изчезнали родственици, неандерталците, са познавали и използвали лечебни растения и по-конкретно гор-весни кори, съдържащи

обезболяващи салицилати. Шаманите и на най-примитивно живеещите племена от незапомнени времена са умеели да лекуват редица заболявания с магии, съществена част от които е приемането на лечебни растителни отвари. В продължение на хилядолетия единствените, достъпни за хората, лекарства са били тези, които могат да се вземат направо от природата, преди всичко от растенията.

Могъщото настъпление на синтетичните органични лечебни средства под форма-

Познанието за лечебните свойства на растения води началото си още от предчовешки времена. Дори животните знаят, че някои растения могат да донесат облекчение на страданията им. Установено е, че шимпанзетата в тропическата гора разпознават няколко растения, които ядат само при стомашни неразположения.

та на чисти активни вещества започва едва преди около сто години с утвърждаването на аспирина, последван от локални анестетици, барбитурати, сулфонамиди и т.н. Рязкото увеличаване на броя на синтетичните лекар-

ства е свързано с драматичния напредък на синтетичната органична химия и на фармакологията и това е довело в годините след Втората световна война до бързото спадане на употребата на лечебни растителни екстракти. Много показателен в това отношение е броят на препаратите от растителен произход, описани в първата фармакопея на САЩ – 425, или 66% от всички описани, сравнен с този в последната – 60, или само 2%. Тази рязка загуба на популярност на лечебните средства от

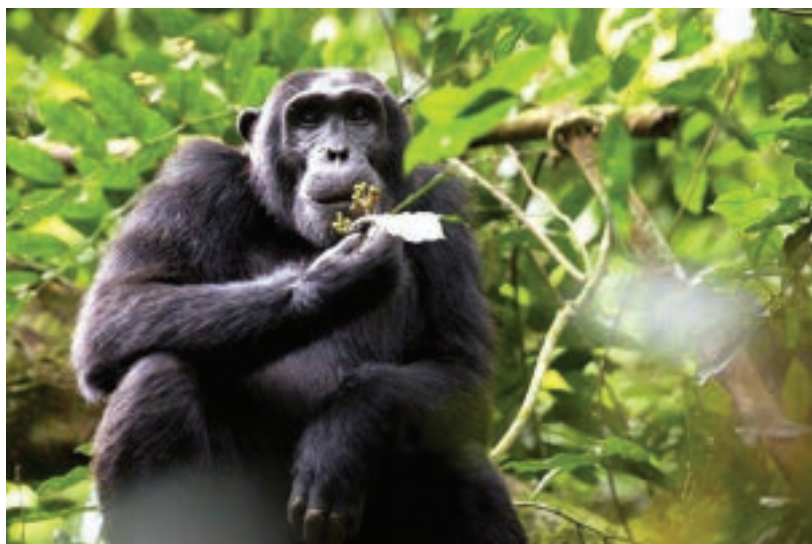
природни продукти се дължи до голяма степен на лекотата, с която се изследват, стандартизират и контролират за фалшификации синтетичните лекарства, както и на вярата на общественото мнение в науката и в качествата на новите препарати. Всъщност, всичко казано дотук се отнася само за развитите индустриални страни. Според данни на Световната здравна организация (СЗО) около 80% от населението на земята разчита за лечение и профилактика на болести само на средства от растителен произход.

В последните години в развитите страни се наблюдава възобновяване и постоянно нарастване на интереса към използване на природните продукти в медицината, както сред учените, така и сред широката публика. Понастоящем в света се харчат около 14 милиарда долара годишно за фитопрепарати. СЗО отчита, че 20% от световния пазар на лекарства се пада на такива от растителен произход. Този интерес към природните средства се дължи на известно разочарование от „модерната медицина“, породено от високите цени на непрекъснато появяващите се все по-нови синтетични препарати, от многобройните им и понякога ужасяващи странични ефекти и все по-честите алергични реакции. От друга страна, приложението на лечебни средства от растителен произход в официалната западна медицина е до голяма степен възпрепятствано от проблеми, свързани с тяхното качество и стандартизация – несигурност за постоянство на състава, недоказана безопасност и ефективност.

А дали изобщо е необходима и възможна стандартизация на природните продукти, използвани като лекарства? Група хора, които могат да бъдат обединени най-общо под названието „природолечители“ (известни и като „хербалисти“, от английската дума herb – билка), рязко се противопоставят на всякакви опити да се стандартизират лечебните растения, като се следи химичния им състав. Те донускат

единствено контрол върху идентичността на растителния материал и наличието на замърсители като тежки метали, но не и контрол върху присъствието и съдържанието на биологичноактивните вещества в растението. Според тяхното схващане билките трябва да се прилагат така, както идват от природата, защото хилядолетният опит на човечеството е доказал ползата от точно такова приложение. Всъщност спорът е философски. За природолечителите подходът на съвременната наука е редукационистки – не позволява правилно да се разглежда човешкия организъм като едно цяло и да се отчита неговото взаимодействие с природата. Техният възглед е холистичен – изисква лечението да се извършва като насочено въздействие върху цялостния организъм, а не като лечение на конкретен орган или конкретно заболяване. За такова въздействие, смятат те, не е необходимо да се правят анализи на билките и да се произвеждат обогатени екстракти. Според тях стандартизираните екстракти и препарати от лечебни растения не са по-добри и по-полezni за пациентите, а са единствено резултат от желанието на международни фармацевтични фирми да изземат този все по-печеливш бизнес от дребните търговци. Производството на стандартизирани продукти изисква сериозни капиталовложения в изследвания и технологии, които са по силите само на големите интернационални компании, с това те си осигуряват изключителни права върху производството и разпространението на такива продукти. Така фармаиндустрията посяга, казват природолечителите, върху една от най-съществените характеристики на използването на лечебните растения – тяхната демократичност и общодостъпност, дори и за най-бедните. Очевидно глаговете на противниците на стандартизацията на лечебните растения се включват в хора на антиглобалистите и гобиват политически привкус.

В твърденията на природолечителите – холисти, разбира се, има известна логика.



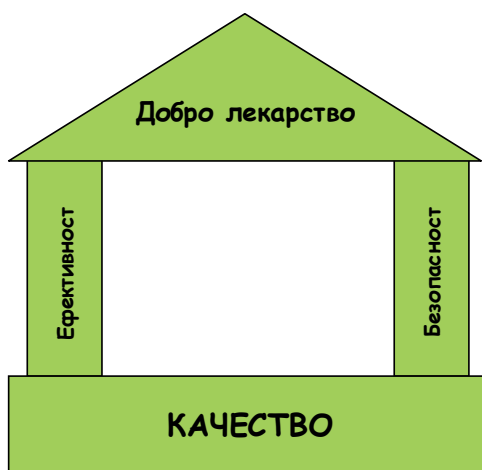
Когато са болни, шимпанзетата в африканските гори са забелязвани да ядат растения, които не са част от обичайната им диета

Все пак медицинската наука има сериозни причини да изисква все по-настойчиво да се разработят нормативи за стандартизация и качествен контрол на екстракти и препарати от растителен произход. Когато няма стандартизация, е възможно да се продават фалшифицирани препарати, с добавка на синтетични лекарствени средства, както и с растителен материал, който не съответства на етикета и може да се окаже, че съдържа опасни вещества. Липсата на стандартизация води до невъзможност точно да се дозират такива средства и да се провеждат достоверни клинични изпитания с тях, не позволява да се проучват взаимодействията им с други лекарства, както и да се регистрират нежелателните странични ефекти. В много случаи лекуващият лекар не знае – гали защото не е питал, или защото болният съзнателно крие – за употребата на билки или фитопрепарати едновременно с назначеното от него лечение. Ако тези средства се стандартизират, могат точно да се дозират и действието им да бъде коректно описано в резултат на клинични изпитания, лекарите ще започнат да ги предписват и да следят за проблеми и

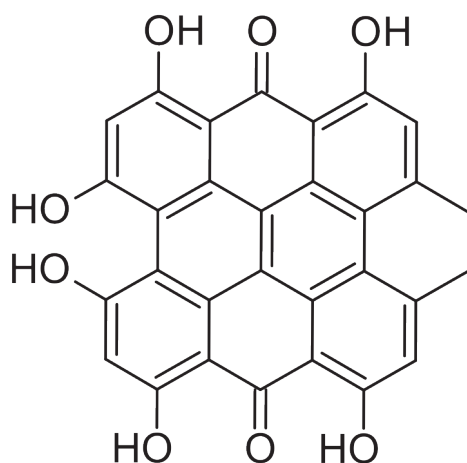
лекарствени взаимодействия. Представителите на официалната медицина биха се възползвали от традиционните средства много по-охотно и много по-адекватно при наличие на регистрирани и стандартизирани препарати и това позволява да се използва пълноценно и от много повече хора потенциалът на традиционната медицина.

Като отговор на този проблем, СЗО публикува Насоки за оценка на безвредността и ефикасността на фитопрепарати. Възпроизводимата ефективност и безопасност на един препарат се определя

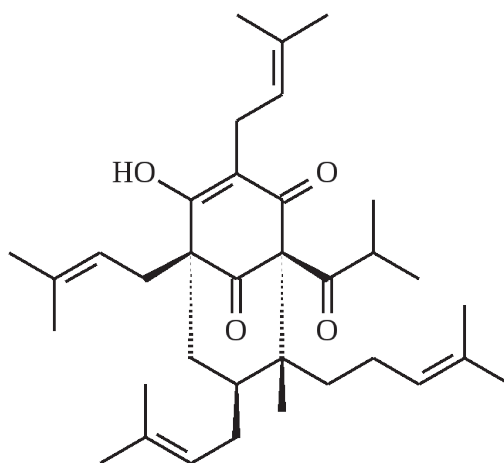
от неговото качество. В сравнение със синтетичните лекарства обаче, критериите и подходът към фитопрепаратите са много по-сложни. Активните вещества не винаги са познати или са само частично познати. Самият фитопрепарат обикновено е сложна смес от много на брой вещества,



Качеството е основа за възпроизводимата ефективност и безопасност на лекарствените средства



хиперицин



хиперфорин

Формулите на двете вещества с антидепресантно действие в жълтия кантарион

често с твърде различна химична структура, което значително затруднява установяването на достатъчно обхватни критерии за качество.

Друго сериозно затруднение е променливостта в химичния състав на растенията. Растения от един и същи вид, събирани на различни места, могат доста да се различават в това отношение. Култивирането е една от стратегиите за преодоляване на този проблем, но понякога наличието на хемотипове (култивари със специфични разлики в химичния състав) води до продукти с различно качество.

Освен мястото, също и времето и начинът на събиране, условията на сушене и съхранение могат силно да повлияят на качеството на растителните суровини. Ето защо всички тези етапи трябва да бъдат стандартизирани. Начинът на преработка на суровината до краен продукт може силно да въздейства на химичния състав и оттам на качеството на получения продукт. Така например използването на различни разтворители за екстракция може да доведе до екстракти, които съществено се различават по съдържанието на различ-

ни активни компоненти. Добър пример е жълтият кантарион. Той съдържа две различни по химичната си природа вещества с доказана антидепресантна активност, които действат синергично – хиперицин и хиперфорин. При получаване на екстракт от жълт кантарион, ако се използва 60%-ен етилов алкохол се извличат както хиперицинът, така и хиперфоринът, докато с 30% алкохол хиперфоринът би бил практически загубен, а с ацетон се извлича хиперфоринът, но само малка част от хиперицина.

Нестабилността на някои от извличаните вещества при условията на технологичните процеси може да доведе до допълнителни затруднения в резултат на тяхното разлагане. Тъй като различните технологии на производство могат да доведат до различно качество на екстрактите, въпросът за еквивалентността на различни фитопрепарати, получени от едно и също растение, е много сериозен – очевидно те не винаги могат да се разглеждат като различни форми на едно и също лекарство. Следователно стандартизирането на процесите на преработка, водещи до получаването на готов продукт, е необходимо изискване за пости-



Жълт кантарион

гане на възпроизводимо и надеждно качество на фитопрепаратите. Качеството може само да бъде произведено, то не може да се постигне чрез прилагането на аналитични процедури. Ето защо въвеждането на „добрите практики“ както в селското стопанство, така и във фармацевтичното производство е важно условие за производството на качествени фитопрепарати.

И така, за успешно управление на качеството на фитопрепаратите е необходимо да се дефинират индивидуални критерии за качество за всеки отделен препарат под формата на „монография“. Тази монография или спецификация е подобна на фармакопейните монографии, но е по-подробна от тях. Спецификацията започва с ясно научно охарактеризиране на изходния материал. Подробности за произхода на растенията

(страна или регион, при култивирано растение – мястото на отглеждане), времето на бране, както и данни за процеса на събиране и сушене трябва да бъдат представени. За положителна идентификация на растителния материал могат да се използват различни химични методи - хроматографски техники като тънкослойна хроматография, високоефективна течна хроматография или газова хроматография. Могат да се приложат хроматограми на „пръстовия отпечатък“, базирани на основните активни съединения или на използваните при стандартизацията вещества-маркери. В някои случаи се предлага и използването на ДНК-анализ за доказване идентичността на растителния вид. Изследването на бактериалната замърсеност също е от значение. Във фармакопеите са установени лимити

за растителните препарати по отношение на съдържанието на микроорганизми, които обикновено зависят от начина на приложение на препаратите.

В допълнение, присъствието и концентрацията на токсични замърсители от околната среда като тежки метали, пестициди и афлатоксини трябва да бъде внимателно проследявано. Съществуват фармакопейни изисквания за допустимото съдържание на тежки метали като олово, кадмий и живак, както и на най-разпространените пестициди и на афлатоксините. Изследването за нивото на радиоактивност вече не е задължително според Европейското законодателство.

Несъмнено един от основните проблеми при формулиране на критериите за качество на растителни екстракти и препарати е въпросът за активните вещества. Според степенята на познание за активните вещества в дадено лечебно растение се използват и различни подходи за определяне на количествени критерии за качеството.

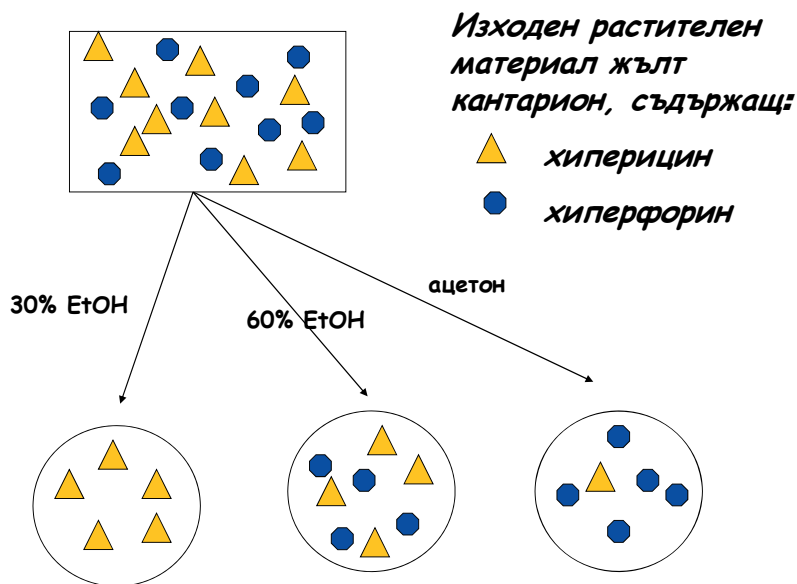
Според това фитопрепаратите се разделят на две групи:

- Екстракти или препарати, при които активните принципи (химически дефинирано вещество или група вещества) са известни и не предизвикват съмнение

- Екстракти или препарати, в които активните вещества не са недвусмислено доказани

За да се характеризира даден растителен екстракт или препарат по безспорен и адекватен начин, към всяка от двете групи се прилагат различни критерии.

Приетите от ЕС Европейски насоки за качеството на билкови препарати постановяват, че екстракти или препарати, в които активните съставки са известни, могат да бъдат стандартизирани чрез т.нар. „нормализация“. В този случай съдържанието на активното вещество/вещества може да бъде доведено до определена стойност чрез прибавяне на инертно вещество (напр. лактоза) или чрез смесване с по-концентрирана или по-бедна партида.



Съставът на екстракта зависи от разтворителя, използван за извличане на активните вещества



Чл.-кор. проф. д.х.н. Вася Банкова е завършила ВХТИ – София със специалност Органичен синтез. Научните ѝ интереси са насочени към търсенето на нови биологично активни вещества от неизучени природни източници (ендемични растения, гъби, пчелни продукти). Специално внимание в своите изследвания тя отделя на прополиса. Понастоящем ръководи лаборатория „Химия на природните вещества“ в Института по органична химия с Център по фитохимия на БАН.

Като последица, концентрацията на активното вещество остава постоянна (в границите $\pm 5\%$), а количеството на природния екстракт и инертния примес са различни. В този случай изследвания за стабилност, основани на активното вещество, са задължителни.

Ако става въпрос за продукт с няколко известни активни съставки, нещата се усложняват. В този случай уточняване на състава може да се осъществи само със смесване на различни партиди.

Когато активните вещества не са известни или все още са в процес на изследване и изясняване, тогава екстрактът в неговата цялост се счита за „активен принцип“. В този случай за качествен контрол се използват съединения, характерни за съответно-

то растение – маркери. Такива екстракти и препарати не се нормализират по маркерите, защото не е сигурно, че маркерите са носители на биологичната активност. В такива случаи може да се използва и анализ по „пръстов отпечатък“ с помощта на разнообразни съвременни хроматографски или спектрални методи, при този подход възможността да се пропусне все още неизвестното активно вещество е по-малка. Използването на анализ по „пръстов отпечатък“ позволява да се определят както идентичността и чистотата на препарата, така и качеството му. В редки случаи, когато не е предложен достатъчно адекватен химичен метод за анализ и контрол на препарат, чиито активни вещества не са известни, е допустимо да се използва биологичен тест за активност.

Европейският съюз в последните години разработва нормативни документи, в които се формулират изискванията към качеството на лекарствените средства от природен произход. Тези изисквания водят до възможността да бъдат регистрирани такива средства при същия режим както при синтетичните лекарства и позволяват пълноценното им включване в арсенала на съвременната медицина.

Във всеки случай, фитопрепаратите трябва да бъдат добре характеризирани и обозначени, за да бъде надеждно гарантирано качеството и да има прозрачност за всички етапи на получаването. Най-малко е необходимо в съпътстващите листовки да се специфицира растителната суровина, методът на екстракция и използваният разтворител, съотношението препарат/изходен екстракт, концентрацията на активните компоненти – тези данни биха позволили на лекуващия лекар да се възползва рационално от фитопрепаратите. Очевидно е също така, че познанията за активните компоненти на много лечебни растения все още са твърде недостатъчни и има спешна необходимост от задълбочени изследвания в тази насока. ■

Неизвестен динозавър е открит в Сибир



Динозаврите са древни четирикраки влечуги, появили се през Мезозойската ера от историята на Земята, т.е. преди около 230 милиона години и просъществували на нея около 160 милиона години. Останки от тях са намерени на почти всички съвременни континенти и се приема, че те са били най-разпространените гръбначни животни на нашата планета през Мезозойската ера. Причините за тяхното бързо и тотално изчезване в края на Мезозойската ера, т.е. преди около 65 милиона години, не са напълно изяснени и днес. Те са древни предци както на съвременните влечуги, така и на огромния клас на птиците. По намерени в различни земни пластове останки от динозаври днес палеонтолозите разграничават около 1000 вида, част от които са реконструирани и изложени в много музеи в света. Един от най-популярните филми за древните динозаври е широкоизвестният „Джурасик Парк“, който с голям интерес и успех бе представен и в България. Изследвания на находки от динозаври се извършват активно и днес в различни страни по света и разширяват представите ни за разнообразието, биологията и местообитанията на тези впечатляващи с размерите си древни обитатели на Земята.

В началото на 2018 г. екип от руски учени от Санкт-Петербургския и Томския университети публикуваха в известното научно списание *Geobios* любопитно съобщение за откриването на още един неизвестен досега род и вид динозавър, открит в скалите на крайбрежните стръмни брегове на сибирската река Кия, Кемеровска област. Поради значителни отличия в костната система на новия вид от познатите

досега динозаври и поради внушителните му размери, руските палеонтолози отнасят новооткрития сибирски динозавър към отделен род и вид, на който дават научното име *Siberotitan astrosacralis*. Костни останки от *Сибиротитан астросакралис* били намирани от същия екип палеонтолози и по време на предишни научни експедиции в района, но те не позволявали да се направи достатъчно убедително разграничаване и описание на новия вид от други видове динозаври, открити в този богат на палеонтологични находки район. При последните проучвания на седиментни скали, на около 4 метра височина в стръмния бряг на реката, те успели да намерят нови костни останки – зъби, гръбначни прешлени и главно – добре запазен огромен кръстец (*Os sacralis*), които им позволили да диференцират и убедително опишат новия вид динозавър.

Руските палеонтолози съобщават, че новият род и вид динозавър е живял преди около 120 милиона години в обширния сибирски регион и е имал внушителни размери. Въпреки че не е между най-едриите познати днес динозаври, неговата маса е била около 10 тона, а общата дължина на тялото и опашката му са били около 12 метра. Подобно на други динозаври и той е имал относително дълга шия и опашка, двужел се е на 4 крака и се е хранил с растителна храна. Особено характерно за *Сибиротитан астросакралис* е устройството на неговия кръстец – последните гръбначни прешлени са слети с тазовите кости. Той бил много добре запазен, със звездовидно излизащи от него ребра, което било много характерен белег, включен и във вида от неговото име на новия динозавър.

Новата интересна находка на учените позволява да се допълнят не само сведенията за богатото видово разнообразие на тази група влечуги през миналите епохи на Земята, но и да се разкрият нови факти за устройството и функциите на тяхната костна система.

По Geobios.