

The methodical recommendations for study of safety reproduced medicinal preparations

I.V. Berezovsraya, T.A. Guskova, A.D. Durnev

The analysis of the factors determining danger of reproduced medicinal (generics) means is carried out which is illustrated by examples from the references. The information on the normative documentation promoting the prevention of possible negative effects of reproduced medicines is given. The developed methodical recommendations for nonclinical toxicological researches of reproduced medicinal preparations are given which will be published in the new edition «Managements of nonclinical study of new pharmacological substances».

Key words: nonclinical toxicological researches, pharmacological substances.

Гармонизация подходов к оценке безопасности состава лекарственных растительных препаратов

О.И. Терёшкина¹, И.А. Самылина², И.П.Рудакова¹, И.В. Гравель²

¹ – НИИ фармации Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва

² – ГОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва

Контактная информация: Терёшкина Ольга Ивановна oiter@rambler.ru

Проведены экспериментальные исследования по изучению уровня загрязненности токсичными контаминантами (токсикантами) лекарственных растений и сырья, уровня их перехода в лекарственные формы в процессе изготовления и разработки методов определения. Проведены информационно-аналитические исследования по оценке требований отечественной и ведущих зарубежных фармакопей, руководств по оценке качества лекарственного растительного сырья и нормативно-методических документов по оценке пищевых продуктов на растительной основе. На основании проведенных исследований разработаны проекты общих фармакопейных статей (ОФС) «Определение тяжелых металлов в лекарственном растительном сырье» и «Определение остаточных пестицидов в лекарственном растительном сырье» для Государственной Фармакопеи Российской Федерации XII издания.

Ключевые слова: токсиканты, оценка безопасности, лекарственные растительные препараты, нормативные документы

В соответствии с современными представлениями, оценка безопасности лекарственного растительного препарата (ЛРП) должна учитывать все потенциальные факторы риска, специфичные для данной группы лекарственных средств. Современные ЛРП принципиально отличаются с точки зрения безопасности их состава. Причинами этих отличий могут являться и новые технологии получения экстракционных продуктов, в том числе с применением токсичных растворителей, потенциально опасные вспомогательные вещества в составе лекарственных форм и иные экологические условия. В соответствии с подходом к доклиническому

изучению лекарственных средств, разрабатываемых из природного сырья, уровень безопасности препарата природного происхождения прямо зависит от уровня его стандартизации [3]. Среди причин риска медицинского применения ЛРП Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) названы и проблемы качества, в том числе возможность загрязнения потенциально токсичными чужеродными веществами (остаточные органические растворители, токсичные металлы и неметаллы, пестициды, микотоксины, фумиганты, микробная загрязненность, радионуклиды). В документах ВОЗ подчеркнута важность разработки научно-обоснованных национальных требований, проведение исследований в области гармонизации по оценке безопасности ЛРП, повышение уровня требований к качеству ЛРП, оценки качества препарата с точки зрения оценки содержания чужеродных токсичных и потенциально опасных веществ (контаминантов и остаточных загрязнителей) [8]. В соответствии с европейским подходом, обязательными испытаниями лекарственного растительного сырья (ЛРС) и ЛРП с точки зрения безопасности также являются исследования профиля примесей различного происхождения, в том числе примесей, связанных с процессом производства (технологических), примесей потенциально опасных контаминантов [6, 7]. До настоящего времени в отечественной фармакопее отсутствуют статьи по определению мышьяка, пестицидов и тяжелых металлов в ЛРС.

Цель исследований – гармонизация подходов к оценке безопасности состава современного ЛРП с точки зрения оценки содержания контаминантов и остаточных загрязнителей.

Материалы и методы

Проведены исследования по изучению подходов к оценке безопасности ЛРС с точки зрения оценки контаминантов и остаточных загрязнителей - примесей токсичных и потенциально опасных веществ, и, в первую очередь, к оценке содержания тяжелых металлов, мышьяка и пестицидов. В документах ВОЗ подчеркнуто, что в подходах к решению указанной проблемы для лекарственных препаратов может быть много общего с подходами к оценке безопасности продовольственного сырья, продуктов питания и БАД к пище. Однако в связи с особенностями применения лекарственных средств у человека, проблема оценки примесей имеет особую актуальность и должна иметь особые пути решения, связанные с проведением национальных исследований по научному обоснованию нормирования токсикантов.

Основными этапами исследований являлись:

1) экспериментальные исследования по изучению уровня загрязненности токсикантами лекарственных растений и сырья, по изучению уровня их перехода в лекарственные формы в процессе изготовления и разработке методов определения токсикантов [1, 2];

2) информационно-аналитические исследования по изучению подходов к нормированию токсикантов [4, 5].

Результаты и их обсуждение

Особую актуальность при разработке гармонизированного подхода к оценке безопасности представляет собой проблема научного обоснования нормирования токсикантов – выбор объектов нормирования и пределов их допустимого содержания в продукте.

Для решения указанного вопроса на современном уровне были проведены информационно-аналитические исследования данных литературы, требований отечественной и ведущих зарубежных фармакопей, руководств по оценке качества лекарственного растительного сырья, а также, в соответствии с рекомендациями ВОЗ, и нормативно-методических документов по оценке пищевых продуктов на растительной основе. Анализ информации свидетельствует о наличии существенных различий в подходах к нормированию токсикантов, в принципах оценки, количестве объектов нормирования, единицах нормирования, терминологии, а главное – в значении пределов допустимого содержания токсикантов. Так, в монографии Европейской фармакопеи приведены значения пределов содержания для 70 остаточных пестицидов (ОП), Фармакопеи США – для 34 ОП, значения пределов допустимого содержания совпадают для 33 ОП. Различаются и подходы к нормированию метаболитов пестицидов и других производных. Так, например, малатион нормируется по ЕФ в сумме с малаоксоном, перметрин – в сумме с изомерами, в ФСША при тех же значениях пределов для обоих пестицидов не указаны их производные. Отмечены принципиальные различия и в подходах к нормированию тяжелых металлов и мышьяка (табл.). Установлено, что общим в подходе к нормированию токсикантов является токсикологическое обоснование норм и установление значений уровня максимально допустимого содержания в соответствии с рекомендациями FAO/ВОЗ для продуктов питания (Food and Agricultural Organization/World Health Organization – организация по продуктам питания и сельскому хозяйству

ВОЗ), с учетом значения уровня допустимого суточного потребления химического вещества (ADI – acceptable daily intake of a chemical) и величины дозы суточного потребления (MDI – mean daily intake) лекарственного растительного сырья. Установлено, что обязательным является определение и нормирование в лекарственных средствах, продуктах питания и добавках к пище 4-х основных потенциально токсичных элементов: свинца, кадмия, ртути и мышьяка, и обязательное определение содержания пестицидов, имеющих длительное остаточное действие – органических соединений хлора. Если природа используемых пестицидов не известна, важно оценить количество наиболее токсичных хлорсодержащих пестицидов. Как показали проведенные исследования, хлорорганические пестициды обнаружены практически во всех изученных сборах и БАД, реализуемых через аптечную сеть в РФ. ДДТ обнаружен более чем в 20% образцов, его метаболит – ДДЕ найден практически во всех исследованных образцах. Установлена зависимость содержания пестицидов в ЛРП от вида используемого экстрагента и от вида экстракционного продукта. Анализ допустимых уровней содержания хлорсодержащих пестицидов показал, что наиболее строго регламентируется содержание тяжелых металлов и пестицидов в пищевых продуктах в России.

Выводы

На основании проведенных исследований разработан методологический подход к нормированию тяжелых металлов и остаточных пестицидов, гармонизированный с международными рекомендациями оценки указанных

Таблица

Сравнительный анализ подходов к нормированию тяжелых токсичных металлов и мышьяка в ЛРС и БАД на растительной основе

Нормативные документы	Принцип оценки /Метод определения /Пределы допустимого содержания
Проект ОФС для ГФ РФ XII «Определение содержания тяжелых металлов в лекарственном растительном сырье»	Принцип: индивидуальное определение металлов (свинец, кадмий, ртуть) Метод: атомно-адсорбционная спектроскопия (ААС) Пределы: свинец – 6,0 мг/кг, кадмий – 1,0 мг/кг, ртуть – 0,1 мг/кг
ГФ XII 24.2 «Тяжелые металлы» ОФС 42-0059-07	Принцип – суммарное полуколичественное определение металлов (свинец, ртуть, висмут, сурьма, олово, кадмий, серебро, медь, молибден, ванадий, рутений, платина, палладий + железо более 0,05% и мышьяк), оценка степени окрашивания в сравнении с эталонным раствором свинца Метод – определение с сульфидным или тиацетамидным реактивом в веществе или в зольном остатке Пределы не указаны (предположительно, не более 10 мкг/г)
ГФ СССР XI	В монографиях раздела «Лекарственное растительное сырье» показатель «Тяжелые металлы» отсутствует. Показатель включен в общие статьи на лекарственные формы «Экстракты» и «Настойки» (суммарное полуколичественное определение – металлы не перечислены – с сульфидным реактивом) Пределы – не более 0,01% (экстракты), не более 0,001% (настойки)
СанПин 2.3.2 1078-01 от 14.11.2001/22.03.02 Раздел 1.10 Биологически активные добавки к пище Пункт 1.10.7 БАД на растительной основе, в т.ч. цветочная пыльца – сухие (чай)	Принцип оценки – индивидуальное определение токсичных элементов (свинец, кадмий, ртуть и мышьяк) Метод определения – ААС Пределы: свинец – 6,0 мг/кг, кадмий – 1,0 мг/кг, ртуть – 0,1 мг/кг, мышьяк – 0,5 мг/кг
Европейская Фармакопея «Herbal drugs» 2.4.27 «Heavy metals in herbal drugs and fatty oils»	Принцип оценки – индивидуальное определение металлов Метод ААС (2.2.23) метод I (кадмий, медь, железо, свинец, никель и цинк) и метод II (мышьяк и ртуть) Пределы – в общей статье не указаны (в частной статье KELP, Fucus vel Ascophyllum: свинец – не более 5 ppm, кадмий – 4 ppm, ртуть – 0,1 ppm)
Фармакопея США 30, НФ 25 «Dietary supplements», <231> Heavy metals	Принцип оценки – суммарное полуколичественное определение металлов (свинец, ртуть, висмут, мышьяк, сурьма, цинк, кадмий, серебро, медь, молибден) Метод – определение с тиацетамидным реактивом «<231> Heavy metals» в сравнении с эталонным раствором свинца Пределы указаны в частных статьях (10 – 50% /10 – 50 мг/кг)
Фармакопея Японии «General rules for crude drugs» 1.07 Heavy Metals Limit Test 1.11 Arsenic Limit Test	Принцип оценки – суммарное полуколичественное определение металлов (металлы не указаны) Метод – определение с сульфидным реактивом в зольном остатке в сравнении с эталонным раствором свинца Пределы: 10-20 ppm (указаны в частных статьях на ЛРС), Мышьяк (нормы указаны в частных статьях на ЛРС)
Фармакопея Китая	Принцип оценки – индивидуальное определение металлов Метод ААС Пределы: свинец – не более 5 мг/кг, кадмий – 0,3 мг/кг, ртуть – 0,2 мг/кг

Нормативные документы	Принцип оценки /Метод определения /Пределы допустимого содержания
Государственная Фармакопея Республики Беларусь 2.8. «Методы анализа лекарственного растительного сырья и лекарственных средств из него» #2.8.20 Определение содержания токсических веществ методом атомно-абсорбционной спектроскопии	Принцип оценки – токсические вещества не указаны (предположительно, индивидуальная оценка токсических веществ) Метод – AAC (2.2.23) Пределы – не указаны (в этой статье описана подготовка проб из навески сырья 3-5 г) Определения мышьяка (ссылка на метод 2.4.2.)
Международная Фармакопея «4. Methods for material of plant origin» «2.2.3 Limit test for heavy metals»	Определение тяжелых металлов (и мышьяка) в общей фармакопейной статье не предусмотрено. В разделе «2.2.3 Limit test for heavy metals» Принцип оценки – суммарное полуколичественное определение «примесей металлов» (металлы не указаны) с сульфидным реактивом в сравнении с эталонным раствором свинца, нормы приведены в частных статьях. Для определения мышьяка предусмотрено отдельное исследование
1)WHO monographs on selected medical plants, Vol.1.1999, Vol.2 2002 2) «WHO guidelines for assessing quality of herbal medicines with reference to contaminants and residues, 2007 Annex 3. Determination of arsenic and toxic metals A. Limit tests A.1 Limit test for arsenic A.2 Limit test for cadmium and lead A.3 Limit test for total toxic metals as lead B. Determination of specific toxic metals B.1 – Cd, Cu, Fe, Ni, Pb, Zn, B.2 – As, Hg	Показатель «Heavy metals» включен в частные статьи на ЛРС, пределы (свинец – не более 10 мг/кг, кадмий – не более 0,3 мг/кг), метод определения – ссылка на документ «Quality control methods for medical plants materials, 1998» Принцип оценки – индивидуальное определение металлов (кадмия и свинца) Метод – AAC/обратная вольтаметрия Принцип оценки – индивидуальное определение металлов (кадмия и свинца) Limit test for total toxic metals as lead Принцип оценки – суммарное полуколичественное определение Метод (ссылка на Международную фармакопею, 4 изд.) – определение с сульфидным реактивом в зольном остатке в сравнении с эталонным раствором свинца (навеска образца и концентрация эталонного раствора, соответствующая рекомендуемым нормам, указана в частной статье) Нормы – указаны в частных статьях Determination of specific toxic metals Принцип оценки – индивидуальное определение металлов и неметаллов (Cd, Cu, Fe, Ni, Pb, Zn, As, Hg) Метод – AAC Пределы – в разделе 3.3 указано, что значения норм допустимого содержания токсичных металлов и неметаллов в ЛРС должно быть установлено на региональном или национальном уровне

токсикантов в ЛРС и ЛРП и отечественным подходом к их оценке в продовольственном сырье и пищевых продуктах, в основе которого:

1) принцип выбора токсикантов в качестве обязательных объектов нормирования для ЛРС и ЛРП в соответствии с отечественными показателями безопасности для БАД к пище на растительной основе;

2) принцип выбора значений пределов допустимого содержания токсикантов в ЛРС и ЛРП, не превышающих допустимых уровней токсикантов отечественных гигиенических нормативов;

3) принцип обязательного индивидуального нормирования трех потенциально опасных тяжелых металлов: свинца, кадмия и ртути, определяемых

методом атомно-абсорбционной спектроскопии;

4) принцип обязательного определения хлорсодержащих остаточных пестицидов в ЛРС методом хроматомасс-спектрометрии;

5) принцип ВОЗ по минимизации значения токсикологически обоснованного предела допустимого содержания токсикантов при максимальном включении в определяемый состав возможных метаболитов, изомеров и других производных.

На основании результатов проведенных исследований разработаны проекты ОФС «Определение тяжелых металлов в лекарственном растительном сырье» и «Определение остаточных пестицидов в лекарственном растительном сырье».

С целью разработки общей фармакопейной статьи «Определение мышьяка в лекарственном растительном сырье» для XII издания Государственной фармакопеи России (ГФ РФ XII) экспериментальные исследования начаты с изучения проблемы загрязнения мышьяком сырья, заготавливаемого в России и реализуемого через аптечную сеть. Проведены информационно-аналитические исследования подходов к оценке примеси мышьяка в ЛРС. Для включения в ГФ РФ XII пересматривается и отечественный нормативный документ, посвященный определению содержания радионуклидов в ЛРС, в соответствии с современными требованиями отечественных и зарубежных документов, в том числе в соответствии с действующими нормами радиационной безопасности.

Список литературы

1. **Гравель И.В.** Сравнительная оценка содержания ДДТ и его метаболитов в настоях и отварах из лекарственного растительного сырья Алтайского края // Фармация. 2004. № 4. С.13-15.
2. **Гравель И.В.** Содержание гексахлорциклобензола и его изомеров в лекарственном растительном сырье и водных извлечениях из него// Растит. ресурсы. 2004. Вып. 3. С. 59-64.
3. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ – 2-е изд., перер. и доп. / Под ред. Р.У. Хабриева. М.: Медицина. 2005. С.741.
4. **Терёшкина О.И., Рудакова И.П., Гравель И.В., Самылина И.А.** Проблема нормирования тяжелых металлов в лекарственном растительном сырье// Фармация. 2010. № 2.С.7-11.
5. **Терёшкина О.И., Рудакова И.П., Гуськова Т.А., Самылина И.А.** Методологический подход к нормированию остаточных пестицидов в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах// Фармация. 2011. № 2 С. 3-7.
6. Guideline on specifications: test procedures and acceptance criteria for herbal substances, herbal preparations and herbal medicinal products/traditional herbal medicinal products. EMEA. 2006.
7. Guideline on quality of herbal medicinal products/traditional herbal medicinal products, EMEA. 2006.
8. WHO guidelines for assessing quality of herbal medicines with reference to contaminants and residues. World Health Organization. 2007.

Harmonization of approaches to safety assessment of medicinal plant drugs

O.I. Tereshkina, I.A. Samylina, I.P. Rudakova, I.V. Gravel

Experimental studies on the pollution level toxic contaminants (toxicants) medicinal plants and raw materials, the level of their transition to the formulations in the manufacture and development of methods for determining. Held information and analytical studies to assess the requirements of domestic and leading international pharmacopoeias, guides to assess the quality of medicinal plants and regulatory guidance documents for assessing food plant-based. Based on the research projects developed common pharmacopoeia articles "Determination of heavy metals in medicinal plant raw material" and "Determination of pesticide residues in medicinal plant raw material" for the State Pharmacopoeia of the Russian Federation twelfth edition.

Key words: toxicants, safety assessment, drug herbal medicines, regulations.

Сравнительный анализ отечественного и зарубежного подходов к нормированию мышьяка в лекарственном растительном сырье

О.И. Терёшкина¹, И.А. Самылина², И.П.Рудакова¹, И.В. Гравель²

¹ – НИИ фармации Первый МГМУ им. И. М.Сеченова, Москва

² – ГОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва

Контактная информация: Терёшкина Ольга Ивановна oiter@rambler.ru

С целью разработки проекта общей фармакопейной статьи «Определение мышьяка в лекарственном растительном сырье» проведены сравнительные информационно-аналитические исследования подходов к нормированию мышьяка (методы определения и пределы допустимого содержания) в лекарственном растительном сырье, лекарственных растительных препаратах, БАД на растительной основе, диетических добавках, включенных в действующие отечественные и зарубежные фармакопей и нормативно-методические документы.

Ключевые слова: мышьяк, определение, нормирование, лекарственные растительные препараты

Применение лекарственных растительных средств, даже при соблюдении правил сельскохозяйственной и производственной практики, увеличивает общее потребление человеком токсичных химических контаминантов, присутствующих в лекарственном растительном сырье (ЛРС), пищевых продуктах и биологически активных добавках к пище (БАД) на растительной основе. Причинами загрязнения данных видов продукции высокотоксичными примесями мышьяка могут являться: выбросы различных производств, вода, состав почвы, пестициды, содержащие мышьяк удобрения [10]. Токсикологический профиль соединений мышьяка хорошо изучен [5]. Мышьяк, как один из «пока-

зателей безопасности», включен в требования СанПиН к пищевым продуктам и БАД, к пище на растительной основе [4]. В фармакопейных статьях раздела «Лекарственное растительное сырье» Государственной Фармакопеи СССР XI издания (ГФ СССР XI) показатель «Мышьяк» отсутствует [3].

Цель исследований

В настоящее время, в связи с работой над проектом общей фармакопейной статьи (ОФС) для ГФ РФ XII, регламентирующей определение содержания мышьяка в ЛРС, представляется особенно важным разработка отечественного гармонизированного подхода

к оценке содержания примеси мышьяка в ЛРС.

Материалы и методы

Проведены сравнительные информационно-аналитические исследования подходов к нормированию мышьяка (методы определения и пределы допустимого содержания) в лекарственном растительном сырье, лекарственных растительных препаратах, БАД на растительной основе, диетических добавках.

Результаты и их обсуждения

В табл. 1 систематизирована информация о современных подходах к нор-

Таблица 1

Сравнение подходов к определению мышьяка в ЛРС

Нормативный документ	Подход к определению
ГФ СССР XI	визуальное сравнение со стандартным раствором степени окрашивания бумаги, пропитанной раствором дихлорида ртути (предел обнаружения – 0,5 мкг)
ГФ РФ XII раздел «Испытание на предельное содержание примесей» 24.2. ТЯЖЕЛЫЕ МЕТАЛЛЫ (ОФС 42-0059-07) ФСША<231> Heavy metals ВОЗ «Limit test for total toxic metals as lead»	оценка содержания суммы тяжелых металлов и мышьяка в сравнении со стандартным раствором свинца по степени окрашивания испытуемого и стандартного растворов с раствором натрия сульфида и тиаоцетамидным реактивом
ВОЗ Приложение «Determination of arsenic and toxic metals», тест «Limit test for total toxic metals as lead» Фармакопея Японии «Limit test for arsenic» Фармакопея США «Limit test for arsenic»	сравнительное колориметрическое определение примеси мышьяка в зольном остатке с N-N- диэтилдиметилдитиокарбаматом в пиридине в пересчете на As ₂ O ₃ или колориметрическое/ спектрофотометрическое определение с диэтилдитиокарбаматом серебра в пересчете на As в сравнении со стандартным раствором (максимальное поглощение в диапазоне 535-540 нм)
ВОЗ Приложение 3. Determination of arsenic and toxic metals», тест «Determination of specific toxic metals» (B.2 – As, Hg), Европейская фармакопея «Herbal drugs». 2.4.27 «Heavy metals in herbal drugs and fatty oils»	индивидуальное определение мышьяка методом атомно-абсорбционной спектроскопии

мированию мышьяка в ЛРС, включенная в действующие отечественные и зарубежные фармакопей и нормативно-

методические документы. Так, в ГФ СССР XI (раздел «Испытание на чистоту и допустимые пределы примесей»)