

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 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»)

включено испытание на мышьяк в приборе с бумагой, пропитанной раствором дихлорида ртути (предел обнаружения – 0,5 мкг), описан принцип оценки – визуальное сравнение окрашивания бумаги испытуемым и эталонным растворами, степень окрашивания зависит от количества мышьяка [2]. В данном испытании предусмотрено определение мышьяка и в органических препаратах после кипячения до обугливания в присутствии серной кислоты (навеска испытуемого препарата должна быть указана в частной фармакопейной статье). В Государственной фармакопее Российской Федерации XII издания (ГФ РФ XII) [1], в разделе «Испытание на предельное содержание примесей» отдельного исследования на примеси мышьяка не предусмотрено. В статье 24.2. *Тяжелые Металлы* (ОФС 42-0059-07) ГФ РФ XII данного раздела указано, что окрашенные сульфиды (с раствором натрия сульфида или тиоацетамидным реактивом) дает и мышьяк. Оценка содержания суммы токсичных элементов предусмотрена в сравнении с эталонным раствором свинца по степени окрашивания испытуемого и эталонного растворов [1].

Полуколичественная визуальная оценка мышьяка в сумме с тяжелыми металлами, в сравнении с эталонным раствором свинца предусмотрена и по Фармакопее США (<231> *Heavy metals*) [9]. В документе Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), посвященном оценке содержания контаминантов и остаточных загрязнителей [10], тест «Limit test for total toxic metals as lead» включен как один из разделов Приложения «Determination of arsenic and toxic metals». В указанном тесте также предусмотрено определение мышьяка в сумме с токсичными металлами, в сравнении с эталонным раствором свинца, пределы

содержания приведены в частных статьях (показатель «Heavy metals») [11].

Наряду с суммарной оценкой токсичных элементов, в обоих указанных документах, так же как и в Фармакопее Японии [7], предусмотрено и индивидуальное полуколичественное определение мышьяка как примеси (Limit test for arsenic). Сравнительное колориметрическое определение примеси мышьяка в зольном остатке с N,N-диэтилдиметилдитиокарбаматом в пиридине в пересчете на As₂O₃ (2 мкг) включено в документ ВОЗ и Фармакопее Японии, колориметрическое или спектрофотометрическое (максимальное поглощение в диапазоне 535-540 нм) с диэтилдитиокарбаматом серебра в пересчете на As – в ФСША. Ранее в документе ВОЗ [8] определение примеси мышьяка было предусмотрено в специальном приборе с бумагой, пропитанной дибромидом ртути. В преамбуле статьи ФША отмечено, что содержание мышьяка не должно превышать пределов, указанных в индивидуальной монографии, навеска исследуемого вещества указана в монографии или может быть определена по приведенной в статье формуле. В Фармакопее Японии показатель «Мышьяк» (Arsenic) включен в отдельные статьи на ЛРС наряду с показателем «Тяжелые металлы», в описании указана навеска сырья и пределы допустимого содержания мышьяка. В монографиях на ЛРС (например, «Achyranthes Root» – корни соломоцвета, «Arisma Rhizome» – корневище частухи) и др. указано, что испытуемый раствор необходимо приготовить из 0,4 г измельченного сырья, и приведен предел допустимого содержания мышьяка – не более 5 ppm, в статьях на экстракты указана навеска 0,67 г и предел – не более 3 ppm. В пищевом сырье

и продуктах предусмотрено колориметрическое определение мышьяка (ГОСТ 26930-86), основанное на измерении интенсивности окраски комплексного соединения мышьяка с диэтилдитиокарбаматом серебра в хлороформе [4].

Индивидуальное определение мышьяка методом атомно-абсорбционной спектроскопии (ААС) предусмотрено в монографии 2.4.27 «Heavy metals in herbal drugs and fatty oils» раздела ЕФ [6] раздела «Herbal drugs» и в тесте определения специфических токсич-

ных металлов и неметаллов В.2 – As, Hg «Determination of specific toxic metals» Приложения 3. Determination of arsenic and toxic metals в документе ВОЗ [10]. Пояснений о пределах допустимого содержания мышьяка в статье ЕФ не указано, показатель «Мышьяк» в монографии на ЛРС не включен. В соответствии с рекомендациями документа ВОЗ, значение пределов допустимого содержания токсичных металлов и неметаллов в ЛРС должно быть установлено на региональном или национальном уровне.

Таблица 2

Примеры национальных пределов/допустимых уровней содержания мышьяка в лекарственном растительном сырье (ЛРС), лекарственных растительных препаратах (ЛРП) и других продуктах на растительной основе

Страна, продукт	Пределы допустимого содержания
Канада [10]	ЛРС – 5 ppm, ЛРП – 0,01 мг/сутки
Малазия, Сингапур [10]	ЛРП – 5 ppm
Таиланд [10]	ЛРС, ЛРП – 4 ppm
Япония [7]	ЛРС – 5 ppm Экстракты – 3 ppm
Международный стандарт [10]	Растительное сырье для диетических добавок – 5 ppm Диетические добавки – 0,01 мг/сутки
Страна, продукт	Пределы допустимого содержания
СанПин 2.3.2 1078-01 (с изм. и доп., 2009) 1.7.10. Биологически активные добавки (БАД) к пище. БАД на растительной основе, в т.ч. цветочная пыльца [4]	сухие (чай) – 0,5 мг/кг жидкие (эликсиры, бальзамы, настойки и др.) – 0,05 мг/кг

В табл. 2 представлены некоторые примеры национальных пределов допустимого содержания мышьяка в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах, в том числе отечественные и зарубежные допустимые уровни мышьяка для БАД и диетических добавок на растительной основе. В готовых продуктах пределы допустимого содержания мышьяка представлены с учетом значения допустимого суточного потребления данного химического вещества (ADI) [10].

Выводы

1. Анализ полученных результатов показал принципиальные различия и общие тенденции в подходах к оценке примеси мышьяка в продуктах на основе ЛРС.
2. С учетом результатов проведенных исследований будет разработан гармонизированный подход к оценке содержания примеси мышьяка в ЛРС, введены научно-обоснованные пределы допустимого содержания примеси мышьяка ЛРС в проект ОФС для ГФ РФ XII.

Список литературы

1. Государственная фармакопея Российской Федерации, 12 изд., статья 24.2. Тяжелые Металлы (ОФС 42-0059-07)
2. Государственная фармакопея СССР: Вып.1 Общие методы анализа / МЗ СССР. – 11-е изд., доп. М.: Медицина. 1987. 336 с.
3. Государственная фармакопея СССР: Вып. 2. Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье/МЗ СССР. 11-е изд., доп. М.: Медицина. 1989. 400 с.
4. Гигиенические требования к качеству и безопасности продовольственного сырья и пищевых продуктов. Санитарно-эпидемиологические правила и нормативы с изменениями и дополнениями: Сборник. М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора. 2009. 267 с.
5. Тутельян В.А., Самылина И.А., Хотимченко С.А., Гравель И.В., Булаев В.М. Оценка безопасности лекарственного растительного сырья и БАДах и фитопрепаратах/Фармация. 2009. №1. С. 3-5.
6. European Pharmacopoeia. 6.0, 2008, «Herbal drugs».
7. Japanese Pharmacopoeia, Fifteen Edition. 2007.
8. Quality control methods for medical plant materials. Geneva, World Health Organization. 1998.
9. United State Pharmacopoeia 30-NF-25, 2007 <561> Articles of botanical origin». «Dietary supplements».
10. WHO guidelines for assessing quality of herbal medicines with reference to contaminants and residues. World Health Organization. 2007.
11. WHO monographs on selected medical plants. Vol. 1. 1999. Vol. 2. 2002. Vol. 3. 2007.

Comparative analysis of native and approaches to the valuation of arsenic in medical plant raw material

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

In order to develop a draft general pharmacopoeial article "Determination of arsenic in medicinal plant raw material," conducted a comparative study of information-analytical approaches to the valuation of arsenic (methods for determining and the limits of acceptable content) in medicinal plant raw materials, medicinal plant preparations, plant-based dietary supplements, dietary supplements included in the existing domestic and foreign pharmacopoeia and regulatory guidance documents.

Key words: arsenic, determination, valuation, medicinal herbal preparations.

Критерии доклинической оценки эффективности и безопасности лекарственных растительных средств

Е.Е. Лесиовская, Т.Н. Саватеева-Любимова

ФГУН «ИНСТИТУТ ТОКСИКОЛОГИИ» ФМБА РФ, Санкт-Петербург

Контактная информация: Терёшкина Ольга Ивановна oiter@rambler.ru

Разработаны методологические подходы к доклинической оценке эффективности и безопасности растительных препаратов и биологически активных добавок (БАД). Выявлены основные различия между растительными средствами, содержащими и не содержащими ядовитые и сильнодействующие вещества. Предложен новый вариант классификации средств природного происхождения на основании их острой токсичности. Определены основные препятствия на пути широкого внедрения растительных лекарственных средств.

Ключевые слова: лекарственные растительные средства, биологически активные добавки к пище, эффективность, безопасность, острая токсичность, лечебные и протекторные эффекты.

Отсутствие четких критериев и методов оценки лекарственных растительных средств привело к тому, что из одного вида сырья в настоящее время производят лекарственные препараты и биологически активные добавки к пище. В результате нередко случаи необоснованного назначения и нерационального дозирования растительных средств, недобросовестной их рекламы. Все это вводит в заблуждение врача и пациента и, в конечном счете, дискредитирует метод фитотерапии.

На основании многолетних исследований извлечений из лекарственных растений (ЛР), нами были разработаны методологические подходы к доклинической оценке эффективности и безопасности препаратов и биологически активных добавок (БАД). Основные растительные источники ядовитых и сильнодействующих веществ по всем своим характеристикам не отличаются от средств, полученных путем синтеза. Для них характерны следующие особенности:

– строго определенный состав, чаще – одно действующее вещество;

– фармакокинетические параметры препаратов доступны для определения;

– стандартизация осуществима физико-химическими методами;

– относительно узкий спектр лечебных эффектов и применение по строго ограниченному показанию;

– более высокая эффективность при остро развивающихся и тяжело протекающих заболеваниях;

– действие их на организм развивается быстро: как правило, в течение нескольких часов, реже – дней;

– лечебный эффект легко измерим количественно и имеет известную продолжительность во времени;

– лечебный эффект развивается при использовании препаратов в относительно узком диапазоне доз от пороговых до субтоксических;

– применение препаратов даже при соблюдении лечебных доз сопровождается прогнозируемыми побочными эффектами, среди которых нередко осложнения, угрожающие жизни;

– длительность курса лечения обычно невелика и часто лимитирована раз-