

КРИТЕРИИ СТАНДАРТИЗАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ В ФАРМАКОПЕЯХ СТРАН ЕАЭС И ЕС

И.И. Тернинко, доктор фармацевтических наук, **Нгуен Тхи Хай Иен***
Санкт-Петербургская химико-фармацевтическая академия,
Российская Федерация, 197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 14 А

Представлены результаты сравнительного информационно-аналитического исследования параметров качества лекарственного растительного сырья (ЛРС) и критериев стандартизации эфирного масла по требованиям фармакопей Российской Федерации XIII издания, Республики Казахстан, Республики Беларусь и Европейской фармакопеи 8.0. Установлены общие тенденции и определенные различия. Выявлены критерии, которые требуют дальнейшего изучения для обоснования их включения в стандарты качества на ЛРС. Полученные результаты создают предпосылки для дальнейшего изучения требований к контролю качества ЛРС с целью их гармонизации для пространства Европейского экономического Союза (ЕАЭС).

Ключевые слова: лекарственное растительное сырье, эфирное масло, стандартизация, фармакопея, ЕАЭС.

*E-mail: nguyenhaiyen20190@gmail.com

Лекарственные растения и продукты их переработки занимают надежные позиции в традиционной фармакотерапии и применяются как для лечения различных патологических состояний, так и с целью профилактики. В настоящее время в медицинской практике Российской Федерации используется свыше 17 тыс. лекарственных средств (ЛС), среди которых около 40% производится из лекарственного растительного сырья (ЛРС). По данным ВОЗ, к 2020 г. количество фитопрепаратов в ассортименте ЛС различных фармакотерапевтических групп составит 60% [1, 2].

В мировой практике государственным стандартом качества ЛС являются фармакопейные статьи (ФС) или монографии, которые входят в сборник, именуемый «Фармакопея» и публикуемый на уровне одного или нескольких государств. Государственная фармакопея РФ (ГФ РФ) имеет свои национальные особенности, которые носят законодательный характер на территории нашей страны и в некоторых частях существенно отличаются от требований Евро-

пейской фармакопеи (ЕФ). Особенно это прослеживается в подходах к стандартизации ЛРС.

РФ наряду с другими государствами (Казахстан, Беларусь, Киргизстан и Армения) является членом Евразийского экономического союза (ЕАЭС), что подразумевает работу в едином экономическом пространстве во многих отраслях, в том числе и фармацевтической промышленности. С 1 января 2016 г. ЛС и изделия медицинского назначения находятся в свободном обращении на территории ЕАЭС после прохождения процедуры регистрации и экспертизы препаратов по единым правилам [3]. Это создает перспективы для унификации требований к качеству ЛС на территории ЕАЭС, что значительно упростит международное взаимодействие в работе фармацевтического сектора (разработка и создание ЛС, импорт и экспорт субстанций, ЛРС, ЛС и др.). Актуальность этой темы нашла подтверждение в создании «Концепции гармонизации государственных фармакопей государств-членов ЕАЭС» и, как следствие, Фармакопейного комитета ЕАЭС [4].

Цель исследования – сравнительное изучение критериев стандартизации ЛРС и эфирного масла, регламенти-

руемых фармакопеями стран ЕАЭС (Россия, Казахстан, Беларусь) и Европейского союза (ЕС) для дальнейшей унификации и разработки единых подходов, с учетом национальных особенностей и их гармонизации.

Объектами исследования служили ОФС и ФС (монографии) на ЛРС и эфирное масло в фармакопеях Российской Федерации XIII издания (ГФ РФ XIII), Республики Казахстан (ГФ РК), Республики Беларусь (ГФ РБ) и ЕФ 8.0 [5–8].

В ходе исследования было выявлено, что во всех проанализированных фармакопеях присутствуют общие фармакопейные статьи (ОФС) по анализу ЛРС и ФС или монографии на отдельные виды ЛРС (табл. 1). Ключевые параметры контроля качества ЛРС сходны во всех изучаемых фармакопеях. Вместе с тем установлены различия в подходах к стандартизации ЛРС как в части ОФС, так и в ФС/Монографиях на конкретное сырье.

Во всех фармакопеях присутствовали следующие ОФС на ЛРС и лекарственные растительные препараты (ЛРП): «Отбор проб ЛРС и ЛРП», «Лекарственное растительное сырье», «Лекарственные средства на основе ЛРС», «Техника микроскопического и микрохимического исследования ЛРС и ЛРП», «Посторонние примеси», «Зола, не растворимая в хлористоводородной кислоте», «Определение влажности ЛРС и ЛРП», «Определение содержания дубильных веществ в ЛРС и ЛРП», «Определение содержания эфирного масла в ЛРС и ЛРП», «Определение содержания остаточных пестицидов в ЛРС и ЛРП», «Микробиологическая чистота», «Определение содержания тяжелых металлов в ЛРС».

Такие ОФС, как «Хранение ЛРС и ЛРП», «Упаковка, маркировка, транспортировка ЛРС и ЛРП», «Биологические методы оценки активности ЛРС и ЛРП, содержащих сердечные гликозиды», «Определение степени зараженности вредителями запасов» регламентированы только ГФ РФ XIII. Характеристика морфологических групп сырья – травы, листья, цветки, кора, подземные органы (корни, корневища, луковички, клубни, клубнелуковички), плоды, семена, почки, шишки – приведена в ГФ РФ XIII и ГФ РК.

Отдельная ОФС «Определение содержания радионуклидов и экстрактивных веществ в ЛРС и ЛРП» в ЕФ 8.0 отсутствует, однако определение содержания радионуклидов входит в ОФС «Растительные препа-

раты («Herbaldrugs»). Отсутствие методологии определения экстрактивных веществ в ЕФ можно обосновать требованием персонификации действующих веществ в ЛРС, что способствует повышению качества.

Фармакопеи РК и РБ гармонизированы с ЕФ, поэтому включают такие специфические показатели, не характерные для фармакопей СССР и РФ, как «Устьица и устьичный индекс», «Показатель горечи», «Коэффициент набухания», «Содержание афлатоксина В₁ и ократоксина А». Введение данных показателей в Фармакопею ЕАЭС требует тщательного изучения их влияния на качество ЛРС и обоснования целесообразности.

В ходе анализа отдельных фармакопейных статей (монографий) на ЛРС определен ряд параметров стандартизации ЛРС, которые включены во все анализируемые фармакопеи. Контроль качества ЛРС в большинстве стран мира устанавливается по следующим единым параметрам: «Подлинность (идентификация)», включающая макро- и микроскопические характеристики ЛРС и фитохимический анализ по установлению основных групп биологически активных веществ (БАВ); «Испытания» – определение влажности (потеря в массе при высушивании), общей золы, золы, не растворимой в кислоте хлороводородной, посторонних примесей, тяжелых металлов, радионуклидов, микробиологической чистоты; «Количественное определение основной группы БАВ», в основном в перерасчете суммы БАВ на определенное вещество.

Обращают на себя внимание незначительные различия в структуре ФС и терминологии некоторых параметров. Все ФС (монографии) на ЛРС начинаются с определения (характеристики) конкретного сырья, причем в ГФ РФ XIII не указывается количественное содержание основных групп БАВ. Критерии «Подлинность» и «Влажность» (ГФ РФ XIII) в остальных фармакопеях имеют название «Идентификация» и «Потеря в массе при высушивании». Выявленные отличительные критерии стандартизации ЛРС были систематизированы (табл. 2). Так, в ЕФ макроскопическое исследование проводится только для цельного, а микроскопическое – только для порошкообразного ЛРС, в связи с чем невозможно в полном объеме оценить зависимость специфики диагностических признаков от степени измельчения. Для определения групп БАВ в ЕФ рекомендуется более информативный и объективный метод тонкослойной хроматографии (ТСХ), в то время как в фармакопеях стран ЕАЭС для некоторых видов ЛРС используются только качественные реакции.

Степень измельчения ЛРС – важный показатель, так как он, наряду с морфологическими особенностями и химическим составом сырья, характеризует процесс экстракции БАВ [9]. Данный показатель регламентирован только ГФ РФ XIII. В то же время в ГФ РФ XIII отсутствует показатель «Определение воды в эфирно-масличном ЛРС». Один из наиболее простых и надежных способов получения эфирных масел –

Таблица 1

ТИП И КОЛИЧЕСТВО НОРМАТИВНЫХ ДОКУМЕНТОВ НА ЛРС В ФАРМАКОПЕЯХ

Фармакопея	Тип статьи, количество	
	ОФС	ФС
ГФ РФ XIII	32	55
ГФ РК	40	56
ГФ РБ	34	55
ЕФ 8.0	29	177

Таблица 2

КРИТЕРИИ СТАНДАРТИЗАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ

Критерий	ГФ РФ XIII	ГФ РК	ГФ РБ	ЕФ 8.0
Макроскопическое исследование	В зависимости от степени измельченности сырья (цельное, измельченное, порошкованное)	В зависимости от степени измельченности сырья (цельное, измельченное сырье)	Не зависит от степени измельченности, только цельное сырье	
Микроскопическое исследование	В зависимости от степени измененности (цельное, измельченное, порошкованное сырье)	Изучение порошкованного и цельного ЛРС	В зависимости от степени измельченности	Изучается ТОЛЬКО порошкованное ЛРС
Иллюстрации диагностических признаков	Присутствуют фотографии	Редко обозначены рисунками	Не обозначены рисунками	Присутствуют рисунки
Методы идентификации основных групп БАВ	ТСХ: для 52 из 55 ЛРС	ТСХ: для 36 из 56 ЛРС	ТСХ: для 92 из 123 ЛРС	ТСХ: для всех ЛРС
	ВЭЖХ: для 3 из 55 ЛРС	ВЭЖХ не используется		
	Реакции групповые качественные			Отсутствуют
	Для 22 из 55 ЛРС	Для 25 из 56 ЛРС	Для 34 из 123 ЛРС	
Степень измельчения	Определяется	Отсутствует		
Определение воды в эфирно-масличном ЛРС	Отсутствует	Определяется		
Тяжелые металлы	для всех ЛРС		Не для всех ЛРС	
Радионуклиды	Регламентируются в каждой ФС		Входят в ОФС «ЛРС»	
Остаточные количества пестицидов				
Микробиологическая чистота				
Показатель горечи	Отсутствует	Определяется		
Коэффициент набухания	То же	То же		
Афлатоксин В ₁	««	—	Определяется	
Охратоксин А	««	Определяется	Отсутствует	Определяется

перегонка с водяным паром (дистилляция). Процесс перегонки эфирных масел с водяным паром рассматривается как бинарная система взаимно нерастворимых жидкостей – масла (по главному компоненту) и воды [10], т.е. вода прямо влияет на процесс перегонки и выход эфирных масел. Поэтому определение воды в эфирно-масличном ЛРС также очень важно.

Афлатоксин В₁ и охратоксин А – продукты жизнедеятельности микроскопических грибов *Aspergillus*, оказывающие мутагенное и канцерогенное действие. Именно с присутствием афлатоксина В₁ связывают высокую частоту рака печени [11]. Охратоксин А оказывает нефротоксичное, гепатотоксичное, тератогенное, канцерогенное и иммунодепрессивное действие [12]. Учитывая значительное негативное влияние на здоровье человека данных веществ, а также тот факт, что они могут накапливаться в ЛРС, целесообразно включить данный параметр в ГФ РФ XIII.

В анализируемых фармакопеях при стандартизации эфирных масел (ЭМ) совпадают следующие параметры: «Испытания» (по показателям: описание, подлинность, жирные масла и осмоленные эфиры, вода, относительная плотность, оптическое вращение, пока-

затель преломления, кислотное число, растворимость в спирте, остаток эфирного масла после выпаривания, перекисное число), «Количественное определение», «Маркировка», «Хранение». Выявленные отличительные критерии анализа ЭМ приведены в табл. 3. Важное отличие – отсутствие в ГФ РФ XIII параметра «Хроматографический профиль». Данный показатель позволяет идентифицировать сигнальные компоненты (маркеры) и, как следствие, способствует уменьшению появления фальсифицированных ЭМ. Поэтому введение данного критерия при анализе ЭМ целесообразно.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Как показало сравнительное информационно-аналитическое исследование критериев стандартизации ЛРС в фармакопеях стран ЕАЭС и ЕС, большая часть параметров оценки качества ЛРС унифицированы. Установлены как общие тенденции, так и определенные различия. Выявлены критерии (содержание микотоксинов, степень измельченности, определение воды в эфирно-масличном ЛРС и др.), которые нуждаются в дальнейшем изучении для обоснования их включения в стандарты качества на ЛРС. Получен-

Таблица 3

ОТЛИЧИТЕЛЬНЫЕ КРИТЕРИИ СТАНДАРТИЗАЦИИ ЭФИРНЫХ МАСЕЛ

Критерий	ГФ РФ XIII	ГФ РК	ГФ РБ	ЕФ 8.0
Растворимость	Определяется	Отсутствует		
Спирт этиловый в эфирных маслах	То же	То же		
Температура затвердевания	««	Отсутствует	Определяется	Температура замерзания
Объем содержимого упаковки	««	Отсутствует		
Микробиологическая чистота	Определяется		Отсутствует	
Упаковка	Определяется	Отсутствует		
Срок годности	То же	То же		
Посторонние эфиры	Отсутствует			Определяется
Хроматографический профиль	Отсутствует		Определяется	

ные результаты создают предпосылки для дальнейшего изучения требований к контролю качества ЛРС с целью их гармонизации для пространства ЕАЭС.

ЛИТЕРАТУРА

1. Куркин В.А. Рациональные основы применения лекарственных растений в современной медицине. Новые медицинские технологии, 2008; 6: 62.
2. Newman D.J., Cragg G.M. Natural Products As Sources of New Drugs over the 30 Years from 1981 to 2010. Journal of natural products, 2012; 75 (3): 311–5.

ственного растительного сырья и его водных извлечений. Дис. канд. фарм. наук. М., 2007; 184.

3. Квириг М. Евразийский союз: начало действия общего рынка медицинских препаратов. Rödl&Partner, 2016; 14. Режим доступа: <http://www.roedl.com>.
4. Концепция гармонизации фармакопей государств – членов Евразийского экономического союза. Режим доступа: <http://www.eurasiancommission.org>
5. Государственная фармакопея Республики Беларусь: в 3-х томах. УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении». Под общ. ред. А.А. Шерякова. Минск: Минский государственный ПТК полиграфии им. В. Хорушей. Т.1: 2006; 1345. Т.2: 2007; 471. Т.3: 2009; 728.
6. Государственная фармакопея Республики Казахстан: в 3-х томах. Алматы: Издательский дом «Жибек Жолы». Т.1: 2008; 592. Т.2: 2009; 804. Т.3: 2014; 872.
7. Государственная фармакопея Российской Федерации, XIII изд. М., 2016. Режим доступа: <http://femb.ru>.
8. European Pharmacopoeia, 8th ed. Strasbourg: EDQM Council of Europe, 2014.
9. Беседина Н.А. Исследования по стандартизации измельченного лекарственного растительного сырья и его водных извлечений. Дис. канд. фарм. наук. М., 2007; 184.
10. Муравьев И.А. Технология лекарств. Том 1 и 2. М.: Книга по Требованию, 2012; 705 (in Russian).
11. Белицкий Г.А. Химический канцерогенез. Проблемы клинической медицины, 2006; 1: 10–5 (in Russian).
12. Медянцева Э.П., Тхи Тхань Х. Май, Варламова Р.М., Тарасова Е.Ю., Сахапова Г.Р., Будников Г.К. Амперометрические биосенсоры для определения охратоксина А. Ученые записки Казанского государственного университета, 2012; 154 (4): 92–104 (in Russian).

Поступила 8 июля 2016 г.

CRITERIA FOR THE STANDARDIZATION OF RAW MEDICINAL PLANT MATERIALS IN THE COUNTRIES OF THE EURASIAN ECONOMIC UNION AND THE EUROPEAN UNION

I.I. Terninko, PhD; Nguen Tkhi Khai Ien

Saint Petersburg State Chemopharmaceutical Academy; 14A, Prof. Popov St., Saint Petersburg 197376, Russian Federation

SUMMARY

The paper gives the results of a comparative informational and analytical study of the quality of raw medicinal plant materials (MPMs) and criteria for the standardization of essential oils according to the requirements of the Pharmacopoeia of the Russian Federation, 13th Edition, that of the Republic of Kazakhstan, that of the Republic of Belarus, and the European Pharmacopoeia, 8th Edition. General trends and specific differences have been established. The criteria to be further investigated to justify their inclusion in the quality standards for MPM have been identified. The findings create preconditions for the further study of requirements for quality control of MPMs for their harmonization for the space of the Eurasian Economic Union.

Key words: raw medicinal plant materials, essential oil, standardization, pharmacopoeia, Eurasian Economic Union.

REFERENCES

1. Kurkin V.A. Rationales of use of herbs in modern medicine. New medical technologies. 2008(6): 62 (in Russian).
2. Newman David J., Cragg Gordon M. Natural Products As Sources of New Drugs over the 30 Years from 1981 to 2010. Journal of natural products, 2012, 75 (3): 311–5.
3. Kvirin M. The Eurasian Economic Union: Common market of circulation of medical products. Rödl&Partner (Internet). 2016 January (cited 2016, June 16); -p.14. Available from: <http://www.roedl.com>.
4. The concept of harmonization of pharmacopoeia states - members of the Eurasian Economic Union. (Internet). Available from: <http://www.eurasiancommission.org>.
5. State Pharmacopoeia of the Republic of Belarus, Minsk, Vol. 1, 2006 – 1345 p.; Vol. 2, 2007 – 471 p.; Vol. 3, 2009: 728.
6. State Pharmacopoeia of the Republic of Kazakhstan, Astana – Vol.1, 2008. – 592 p.; Vol.2, 2009. – 804 p.; Vol.3, 2014: 872.
7. State Pharmacopoeia of the Russian Federation, XIII Ed., Moscow (2016). (Internet).- Available from: <http://femb.ru>.
8. European Pharmacopoeia. – 8-th ed. – Strasbourg: EDQM Council of Europe, 2014.
9. Besedina N.A. Research in the standardization of powdered herbal drugs and its water extraction (dissertation). (Moscow): I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; 2007: 184 (in Russian).
10. Murav'ev I.A. Drugs technology: Vol. 1-2. Moscow: Print-on-Demand; 2012. – 705 p (in Russian).
11. Belickij G.A. Chemical carcinogenesis. The problems in clinical medicine. 2006(1):10–5 (in Russian).
12. Medyantseva E.P., Than Mai H. Thi, Varlamova R.M., Tarasova E.Ju., Sahapova G.R., Budnikov G.K. Amperometric Biosensors for Determination of Ochrotoxin A. Scientific notes of the Kazan State University. Vol. 154, 2012: 92–104 (in Russian).