

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К СТРУКТУРЕ ПОСТРОЕНИЯ ФАРМАКОПЕЙНЫХ СТАТЕЙ НА ЛЕКАРСТВЕННОЕ РАСТИТЕЛЬНОЕ СЫРЬЕ

Е.И. Саканян, докт. фарм. наук, профессор, **Н.Д. Бунятян**, докт. фарм. наук, профессор, **И.В. Сакаева**, канд. фарм. наук, **М.Н. Лякина**, докт. фарм. наук, **Т.Б. Шемерянкина**, канд. фарм. наук, **Н.А. Постоюк**, канд. фарм. наук, **Н.П. Рукавицына***

Научный центр экспертизы средств медицинского применения Минздрава России;
127051, Москва, Петровский бульвар, д. 8

*E-mail: rukavitsina@expmed.ru

Рассмотрены вопросы гармонизации требований к составлению фармакопейных статей на лекарственное растительное сырье (ЛРС), к ее структуре, определен перечень основных показателей качества ЛРС. Результаты исследований использованы в подготовке проектов фармакопейных статей на ЛРС, предназначенных для включения в Государственную фармакопею РФ XIII издания.

Ключевые слова: лекарственное растительное сырье, фармакопейная статья, монография, гармонизация фармакопейных стандартов, показатели качества.

История создания отечественных фармакопейных статей (ФС) на лекарственное растительное сырье (ЛРС) насчитывает 250 лет. В 1765 г. в России на латинском языке была издана Военная фармакопея для полковых аптек, содержащая статьи преимущественно на ЛРС (82 наименования) и получаемые из него галеновые препараты (88 наименований). В последующих изданиях Российских фармакопей, в том числе предназначенных уже для гражданских лиц, вплоть до середины XX века среди ФС преобладали статьи, регламентирующие качество ЛРС и лекарственных препаратов растительного происхождения [6].

Структура ФС на ЛРС постоянно совершенствовалась. В настоящее время она определяется требованиями ОСТ 91500.05.001-00 «Стандарты качества лекарственных средств. Основные положения», введенного в действие приказом Минздрава РФ № 388 от 01.11.2001. Согласно ОСТу, к построению, содержанию и изложению стандартов качества на ЛРС предъявлялись следующие требования:

- В заглавии стандарта указывается название ЛРС на русском и латинском языках.
- Русские и латинские названия ЛРС даются во множественном числе.

- В названии ЛРС первым словом должно быть наименование (в именительном падеже) или торговое название (в именительном падеже), а последующими – указание формы (сбор, брикет и т.д.).
- Стандарт должен иметь вводную часть, в которой указываются на русском и латинском языках: название и область применения ЛРС, производящее растение и семейство.
- В разделе «Внешние признаки» приводится краткое описание морфологических признаков цельного и измельченного ЛРС.
- В разделе «Микроскопия» – описание диагностических признаков ЛРС, иллюстрированное микрофотографиями или рисунками.
- В разделе «Качественные реакции» – методики микрохимических, гистохимических и других реакций или хроматографических проб.
- В разделе «Числовые показатели» устанавливаются нормы процентного содержания действующих веществ (фармакологически активных веществ) или биологическая активность, нормы влажности (потеря в массе при высушивании), золы общей и нерастворимой в 10% растворе кислоты хлористоводородной, допустимых примесей и измельченности.
- В разделе «Количественное определение» приводятся методики определения содержания действующих веществ.
- Раздел «Микробиологическая чистота» излагается в соответствии с пунктом 21 приложения 3 к настоящему ОСТу.
- Разделы «Упаковка», «Маркировка», «Транспортирование», «Хранение», «Срок годности» и «Фармакологическое действие» имеют объем в соответствии с требованиями ОСТа [7].

Однако требования ОСТа к настоящему времени уже не соответствуют уровню мировых стандартов качества на лекарственные средства (ЛС), в том числе и на ЛРС. Процессы глобализации и взаимного сотрудничества различных стран мира привели к необходимости гармонизации требований, предъявляемых к качеству ЛС. Начало этому процессу было положено в 1948 г., когда под эгидой Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) была создана Международная фармакопея. Предложения по разработке надлежащей фармакопейной практики (GPhP) были сформулированы в результате ряда встреч представителей ведущих зарубежных фармакопей и регуляторных органов в области обращения ЛС, проходивших в период с 2002 по 2012 г. В 2012 г. специалисты Государственной фармакопеи Российской Федерации (Центр фармакопей и международного сотрудничества ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России), наряду с сотрудниками других ведущих фармакопей мира, вошли в состав рабочей группы по созданию Руководства ВОЗ по Надлежащей фармакопейной практике, использование которого будет способствовать унификации требований, предъявляемых к качеству ЛС в различных странах мирового сообщества, в том числе в Российской Федерации [5, 9–15].

Один из разделов этого Руководства посвящен построению, содержанию и изложению ФС на ЛРС. В результате исследований, выполненных представителями рабочей группы, состоящей из специалистов различных фармакопей, в том числе Российской, была разработана следующая структура монографии (ФС) на ЛРС.

1. **Название монографии.** Название монографий, которые планируется включить в фармакопею, должно содержать, как правило, двойное научное название на латинском языке или синоним, или общее название, или традиционное, или обиходное название, за которым следует указание части (частей) растения или средства растительного происхождения (например, смолы или камеди и т.д.).

2. **Определение.** Включает: структуру лекарственного средства растительного происхождения: например, цельное, измельченное, порошок, очищенное, свежее или высушенное; полное научное наименование растения (род, вид, подвид, разновидность, автор); общеупотребимый синоним; часть или части растения; при необходимости указывается фаза вегетации, в которую производится заготовка ЛРС, или другая необходимая информация.

3. **Описание ЛРС.** Приводится краткое описание внешних признаков ЛРС (цвет, запах, вкус и т.д.). Проведение испытаний, связанных с последующим определением соответствия запаха и вкуса требованиям ФС, в ряде случаев может быть нежелательным.

4. **Подлинность.** Подразумевает определение подлинности ЛРС с использованием макро- и микродиагностики, а также выявление наличия основных групп БАВ, отвечающих за последующее фармакологическое действие ЛРС. Микроскопические исследования ЛРС, реже – макроскопические, следует сопровождать иллюстрациями в виде микрофотографий или рисунков.

Важные макроскопические характеристики ЛРС должны быть указаны для обеспечения определения подлинности по внешним признакам. Если в определении включены 2 вида (или подвида) одного растения, то необходимо описать их индивидуальные отличия.

Микродиагностика включает данные общего микроскопического исследования ЛРС, которые могут использоваться при идентификации дикорастущего и/или культивируемого ЛРС. При проведении микроскопии особое внимание уделяют определению типа устьиц и частоты их расположения на различных сторонах листовой пластинки, размера крахмальных зерен, характеристике трихом, железок, вместилищ и т.д. Описание микроскопии следует сопровождать соответствующими иллюстрациями.

Фитохимические исследования предполагают определение присутствия в ЛРС основных групп БАВ с помощью методов химического (качественные реакции) и физико-химического (ГЖХ, ВЭЖХ, УФ-спектроскопия) анализа. В большинстве случаев для методов физико-химического анализа необходимо применение стандартных образцов (СО).

Можно также включать испытания на подлинность на основе ДНК (с применением метода ПЦР-диагностики), особенно когда имеются противоречивые ботанические признаки или вероятность фальсификации.

5. **Испытания.** Включает определение следующих показателей: содержание экстрактивных веществ; золы общей; золы, не растворимой в хлористоводородной кислоте; влажность; содержание воды; измельченность; наличие посторонних примесей (органическая примесь, минеральная примесь); содержание тяжелых металлов; микотоксинов; остаточных количеств пестицидов; радионуклидов; микробиологическая чистота.

Испытание «Потеря в массе при высушивании» («Влажность») проводится для надлежащего контроля сушки и соблюдения надлежащих условий хранения ЛРС. Содержание воды («Определение воды»), как правило, рассчитывается для эфиромасличного ЛРС.

Измельченность ЛРС – это качественная характеристика ЛРС (целого, измельченного и порошкового), которая выражается в процентах и отражает количество частиц ЛРС, чьи частицы больше

или меньше стандартного регламентируемого размера, установленного для определенного вида ЛРС. В монографиях на цельное ЛРС, как правило, приводится допустимый процент ЛРС, содержащего частицы меньшего размера, чем стандартный. С этой целью ЛРС пропускается сквозь сито, размер отверстий которого указан в монографии на конкретное ЛРС. В измельченном или порошкованном ЛРС определяют допустимый процент ЛРС, содержащего частицы большего и меньшего размера, чем стандартный. Осуществляют это путем пропускания ЛРС через 2 сита, размер отверстий которых указан в монографии на конкретное ЛРС.

6. **Количественное определение.** По возможности везде включается количественный анализ, который выполняется при помощи соответствующих инструментальных методов (УФ-спектрофотометрия, ВЭЖХ, ГЖХ и т.д.).

7. **Хранение.**

8. **Упаковка, маркировка и транспортирование.**

Таким образом, структура ФС на ЛРС существенно меняется путем отмены раздела «Числовые показатели» и включения целого ряда неиспользуемых в практике отечественного фармакопейного анализа показателей качества ЛРС [1–4, 8]. С этой целью подготовлены такие ОФС, как: «Тяжелые металлы», «Остаточные количества пестицидов», «Радионуклиды». Требования к качеству ЛРС по содержанию в нем микотоксинов в последующем также будут регламентированы соответствующими ОФС.

Структура ФС на 55 видов ЛРС, широко используемого в отечественной медицинской практике, подготовленных к включению в Государственную фармакопею РФ XIII издания, приведена в соответствие с требованиями Руководства ВОЗ по Надлежащей фармакопейной практике.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Государственная фармакопея СССР. X издание. М.: Медицина, 1968; 1079. (State Pharmacopoeia of the USSR. X-ed. Moscow: Medicine, 1968; 1079. (in Russian)).

2. Государственная фармакопея СССР. XI издание. Вып. 1. Общие методы анализа. М.: Медицина, 1987; 336. (State Pharmacopoeia of the USSR. XI-ed., Vol. 1. Total analysis methods. Moscow: Medicine, 1987; 336. (in Russian)).

3. Государственная фармакопея СССР. XI издание. Вып. 2. Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье. М.: Медицина, 1989; 400. (State Pharmacopoeia of the USSR. XI-ed. Vol. 2. General methods of analysis. Medicinal plant raw material. Moscow: Medicine, 1989; 400. (in Russian)).

4. Гравель И.В., Иванова Е.А. Требования зарубежных фармакопей к качеству лекарственного растительного сырья по содержанию пестицидов. Фармация, 2010; 7: 50–53. (Gravel I.V., Ivanova E.A. Requirements of foreign Pharmacopoeias for the quality of medicinal plant raw materials in terms of amounts of pesticides. Farmatsiya, 2010; 7: 50-53. (in Russian)).

5. Европейская фармакопея 7.0. Том 1. М.: Ремедиум, 2011; 1812. (European Pharmacopoeia 7.0. Vol. 1. M.: Remedium, 2011; 1812. (in Russian)).

6. Семенченко В.Ф. История фармации. М.: ИКЦ «МарТ»; Ростов-на-Дону: Издательский центр «МарТ», 2003; 640. (Semenchenko V.F. History of Pharmacy. Moscow: ECC «MarT»; Rostov-on-Don: Publishing Center «MarT», 2003; 640. (in Russian)).

7. Отраслевой стандарт «91500.05.001.0. Стандарты качества лекарственных средств. Основные положения». Приказ Министерства здравоохранения России № 388 от 01.11.2001 «О государственных стандартах качества лекарственных средств». (Industry Standard «91500.05.001.0. Quality standards of medicinal products. The main provisions». Order of the Ministry of Health of Russian Federation from 01.11.2001 № 388 «About government standards of quality of medicinal products». (in Russian)).

8. Терешкина О.Н., Рудакова И.П., Гравель И.В., Самылина И.А. Проблемы нормирования тяжелых металлов в лекарственном растительном сырье. Фармация, 2010; 2: 7–11. (Tereshkina O.N., Rudakov I.P., Gravel I.V., Samylina I.A. Problems of standardization of heavy metals in medical plant raw materials. Farmatsiya, 2010; 2: 7–11. (in Russian)).

9. Indian Pharmacopoeia. Sixth Edition (6.0). Vol. 1–3. Ghaziabad: The Indian Pharmacopoeia Commission, 2010; 2829.

10. Pharmacopoeia of the People's Republic of China. Vol. 1. Beijing: China Medical Science Press, 2010; 1584.

11. Pharmacopoeia of the People's Republic of China. Vol. 2. Beijing: China Medical Science Press, 2010; 1386.

12. Quality Control Methods for Herbal Materials. World Health Organization, 2011; 187. <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Jh1791e/>

13. The International Pharmacopoeia. Fourth Edition 2011 (incl. First and Second Supplements). <http://apps.who.int/phint/en/p/about/>

14. The Japanese Pharmacopoeia Sixteenth Edition. Pharmaceuticals and medical devices agency, 2011; 2320.

15. United States Pharmacopoeia, 35th edition. United States Pharmacopoeial Convention: (сайт): 2012. URL: <http://www.uspnf.com/uspnf/login>. Доступ по подписке.

Поступила 23 апреля 2014 г.

CURRENT APPROACHES TO THE PATTERN OF CREATION OF PHARMACOPOEIAL ARTICLES ON RAW MEDICINAL PLANT MATERIALS

Professor E.I. Sakanyan, PhD; Professor N.D. Bunyatyan, PhD; I.V. Sakaeva, PhD; M.N. Lyakina, PhD; T.B. Shemeryankina, PhD; N.A. Postoyuk, PhD; N.P. Rukavitsyna

Scientific Centre for Expert Evaluation of Medical Products, Ministry of Health of the Russian Federation; 8 Petrovsky Boulevard, Moscow 127051

SUMMARY

On developing the Russian Pharmacopoeia, the structure of its articles (PAs) on raw medicinal plant materials (RMPM) has been continually improved. The WHO guideline on good pharmacopoeial practices, with the specialists from the Russian Federation who have participated in its creation, is to ensure the unification of requirements for drug quality in different countries of the world community. One of the sections of this guideline deals with the creation, contents, and statement of monographs/PAs on RMPM.

The structure of these articles has been optimized and basic quality indices have been enumerated during the studies harmonizing the requirements for the contents of PAs on RMPM. Recommended methods for analysis have been substantiated. The section «Numerical indicators» has been excluded. The quality indices involved in PAs are given in order of enumeration. RMPM quality indices, such as «Heavy Metals», «Residues of Pesticides», have been first introduced into the practice of Russian pharmacopoeial analysis.

Key words: raw medicinal plant materials, pharmacopoeial article, monograph, harmonization of pharmacopoeial standards, quality indices.