

Особенности экспертизы качества лекарственных растительных препаратов с примерами типичных замечаний при их лабораторной экспертизе

Н.П. Антонова, С.С. Прохвятилова, Е.П. Шефер, А.М. Калинина

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 127051, Москва, Россия

Резюме: Описаны основные показатели качества лекарственного растительного сырья (ЛРС) и лекарственных растительных препаратов (ЛРП) с учетом требований ГФ XI и проектов ОФС ГФ XIII. Приведены основные термины и определения, требования к изложению показателей качества. Приведены некоторые примеры типичных замечаний к проектам НД на ЛРП по разным показателям качества: «Внешние признаки», «Качественные реакции», «Хроматография», «Измельченность», «Количественное определение». Замечания касались как качества проектов НД, так и качества образцов, представляемых на экспертизу. Проведенный обзор позволит пояснить требования экспертов к качеству образцов и изложению некоторых методик испытаний.

Ключевые слова: лекарственное растительное сырье; лекарственные растительные препараты; показатели качества лекарственного растительного сырья; экспертиза качества; типичные ошибки заявителей.

Библиографическое описание: Антонова Н.П., Прохвятилова С.С., Шефер Е.П., Калинин А.М. Особенности экспертизы качества лекарственных растительных препаратов с примерами типичных замечаний при их лабораторной экспертизе. Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2015; (3): 18–22.

SPECIFICS OF HERBAL DRUGS QUALITY TESTING WITH THE EXAMPLES OF TYPICAL CRITICISM OF LABORATORY TESTING OF THOSE

N.P. Antonova, S.S. Prokhvatilova, E.P. Shefer, A.M. Kalinin

Federal State Budgetary Institution

«Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products»

of the Ministry of Health of the Russian Federation, 127051, Moscow, Russia

Abstract: The paper describes the basic quality parameters of the starting materials of herbal origin and herbal drugs, taking into account the requirements of State Pharmacopeia XI and draft general chapters of State Pharmacopeia XIII. It enlists the main terms and definitions, and the requirements to presentation of the quality parameters. It provides the examples of typical criticism of the normative documents on herbal drugs in terms of various quality parameters, including “Appearance”, “Identification tests”, “Chromatography”, “Degree of fineness”, “Assay”. The criticism has been leveled at the quality of both draft normative documents and the samples submitted for testing. The survey conducted allows for explaining the expert requirements to the quality of samples and the presentation of several test methods.

Key words: starting materials of herbal origin; herbal drugs; quality parameters of starting materials of herbal origin; quality testing; applicants' common mistakes.

Bibliographic description: Antonova NP, Prokhvatilova SS, Shefer EP, Kalinin AM. Specifics of herbal drugs quality testing with the examples of typical criticism of laboratory testing of those. Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products Bulletin 2015; (3): 18–22.

В соответствии с Федеральным законом от 12.04.2010 № 61-ФЗ (ред. от 08.03.2015) "Об обращении лекарственных средств":

- лекарственный растительный препарат (ЛРП) — лекарственный препарат, произведенный или изготовленный из одного вида лекарственного растительного сырья или нескольких видов такого сырья и реализуемый в расфасованном виде во вторичной (потребительской) упаковке;

- лекарственное растительное сырье (ЛРС) — свежие или высушенные растения, либо их части, используемые для производства лекарственных средств организациями-производителями лекарственных средств или изготовления лекарственных препаратов аптечными организациями, ветеринарными аптечными организациями, индивидуальными предпринимате-

лями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность.

ЛРС получают от культивируемых или дикорастущих растений. Для обеспечения его качества необходимо соблюдать соответствующие правила культивирования, заготовки, сушки, измельчения и условий хранения. ЛРС, используемое для производства и изготовления лекарственных средств, должно соответствовать требованиям соответствующих фармакопейных статей или нормативной документации.

Требования к качеству ЛРС описаны в ГФ XI, в которую включены 20 общих статей: 13 — описывают общие методы анализа, 7 — основные методы диагностики отдельных морфологических групп сырья, в которых изложены основные методические подходы к проведению макро- и микроскопического анализа, выполнению качественных и гистохимических реакций. В соответствии

с общими статьями построены частные статьи на ЛРС и ЛРП: 83 статьи ГФ XI, вып. 2, ФС, НД (ФСП).

В настоящее время разработаны проекты ОФС, рассмотренные Советом Минздрава России по государственной фармакопее, прошедшие научное редактирование и предназначенные для включения в Государственную фармакопею XIII: «Лекарственное растительное сырье», «Кора», «Листья», «Цветки», «Травы», «Семена», «Почки», «Плоды», «Корни, корневища, луковицы, клубни, клубнелуковицы», «Сборы», «Гранулы резано-прессованные», «Отбор проб ЛРС и ЛРП», «Определение подлинности, измельченности и примесей в ЛРС», «Техника микроскопического анализа», «Определение содержания экстрактивных веществ в ЛРС», «Определение содержания эфирного масла», «Определение содержания дубильных веществ», «Определение влажности», «Зола общая», «Зола, нерастворимая в хлористоводородной кислоте», «Определение тяжелых металлов в ЛРС», «Определение содержания радионуклидов», «Определение пестицидов», «Определение зараженности вредителями запасов», «Хранение ЛРС», «Упаковка ЛРС».

ПОКАЗАТЕЛИ КАЧЕСТВА И МЕТОДЫ ИСПЫТАНИЙ ЛРС И ЛРП

Подлинность

Подлинность лекарственного растительного сырья/препарата — это соответствие сырья/препарата тому наименованию, под которым оно поступило на анализ.

Подлинность сырья устанавливают по внешним признакам, анатомо-диагностическим признакам при микроскопическом исследовании и качественным реакциям, хроматографическим и спектральным характеристикам и иными методами в соответствии с требованиями фармакопейной статьи или нормативной документации на ЛРС и ЛРП.

Внешние признаки. ЛРС и ЛРП идентифицируют по макроскопическим (внешним признакам) в соответствии с требованиями ОФС на морфологическую группу сырья. Методы определения подлинности ЛРС и ЛРП различных морфологических групп приведены в соответствующих ОФС («Листья», «Травы», «Кора», «Корни, корневища, луковицы, клубни, клубнелуковицы», «Цветки», «Плоды», «Семена», «Почки»).

Замечания эксперта. При проведении экспертизы качества ЛРП были выявлены случаи, когда время сбора ЛРС не соответствовало фазе вегетации, указанной в ФС/НД:

- так, трава фиалки была собрана не в фазу массового цветения, так как в ЛРП отсутствовали кусочки цветков, преобладали семена, основной цвет был желтый вместо зеленого;

- при исследовании внешних признаков образца травы тысячелистника было обнаружено значительное количество плодов-семян, что свидетельствовало о том, что сырье заготавливалось в основном в фазу плодоношения, тогда как по проекту НД указано, что ФСП распространяется на собранную в фазу цветения траву тысячелистника.

Микроскопия

Микроскопическое исследование — исследование, при котором в общей картине анатомического строения различных морфологических органов растений идентифицируются под микроскопом характерные анатомо-

диагностические признаки; при этом руководствуются разделом «Микроскопия» соответствующей фармакопейной статьи или нормативной документации на исследуемый вид ЛРС/ЛРП.

Анатомо-диагностические признаки — совокупность признаков анатомического строения лекарственного растительного сырья, отличающих данное ЛРС/ЛРП от других видов при диагностике его подлинности.

Микрохимическое исследование — исследование, при котором проводят микрохимические реакции одновременно с микроскопическим анализом ЛРС/ЛРП, наблюдая их результаты под микроскопом; при этом руководствуются разделом «Микроскопия» соответствующей фармакопейной статьи или нормативной документации на исследуемый вид ЛРС/ЛРП. Обычно микрохимическое исследование включает микрохимические реакции для обнаружения действующих и сопутствующих веществ: алкалоидов, дубильных веществ, слизи, инулина, крахмала и др.

Техника приготовления микропрепаратов из ЛРС/ЛРП разнообразна и зависит от морфологической группы исследуемого объекта, а также от состояния ЛРС/ЛРП — цельного, измельченного или порошка.

В разделе «Микроскопия» должны быть приложены четкие рисунки или микрофотографии с подписями и обозначением всех диагностических признаков, которые отмечены в тексте раздела, с указанием увеличения. В проект НД должно включаться оптимальное (минимальное) их количество (без повторения).

При проведении экспертизы качества образцов ЛРП по показателю «Микроскопия» обращалось внимание на некачественные микрофотографии, с нечеткими изображениями, сильно затемненным фоном, с нечеткими надписями и обозначениями, что не позволяло провести оценку с использованием таких иллюстраций.

Качественные реакции. Вводимые в проект НД качественные реакции должны быть специфическими для химического состава лекарственного растительного сырья данного семейства, рода (по возможности — вида).

При экспертизе качества обращается внимание на изложение методики определения, которая должна содержать методику подготовки пробы сырья к анализу, описание стадии проведения извлечения из сырья; описание результата теста, указание на группу биологически активных веществ (БАВ) или индивидуальное обнаруживаемое соединение.

При проведении экспертизы качества ЛРП были сделаны следующие замечания:

- в результирующей части качественной реакции на дубильные вещества с реактивом свинца (II) ацетата основного необходимо было уточнить цвет появляющегося осадка, так как фактически осадок имел светло-коричневый цвет (по проекту НД — осадок белого цвета), неправильно была указана группа БАВ «гидролизуемые дубильные вещества», хотя реакция является общегрупповой (для определения принадлежности дубильных веществ к группе гидролизуемых или конденсированных дубильных веществ следовало провести оценку растворимости осадка в уксусной кислоте: осадок, нерастворимый в уксусной кислоте — гидролизуемая группа дубильных веществ; осадок, растворимый в уксусной кислоте — конденсированная группа дубильных веществ; фактически осадок растворился в уксусной кислоте);

- не включались качественные реакции на основные группы БАВ, так, например, для эфиромасличного не включались качественные реакции на компоненты эфирного масла, поэтому предлагалось дополнить раздел такими испытаниями;

- при описании качественных реакций не приводятся методики приготовления растворов реактивов, которые не описаны в ГФ XII и ГФ XI;

- неправильно указывался цвет продукта реакции, так, с раствором железа (III) аммония сульфата 10% (водный раствор) образуется черно-зеленое окрашивание; с раствором железа (III) аммония сульфата 10% в азотной кислоте образуется темно-зеленое окрашивание (по проекту ФСП - черно-синее окрашивание);

- наименования реактивов не всегда приводились в соответствии с ГФ XII;

- при описании качественной реакции на дубильные вещества требовалось расширить диапазон окраски, так как в зависимости от типа дубильных веществ окрашивание с железа (III) аммония сульфатом может быть от сине-зеленого до черно-зеленого. Это объясняется тем, что в растениях гидролизуемые и конденсированные ДВ могут встречаться одновременно, с преобладанием одного класса и на накопление и состав ДВ могут влиять: возраст и фаза развития растения, климат, почвенные условия, высотный фактор, освещение, влажность [6], время сбора и способы сушки [7] и т.п.

Хроматография (ТСХ, ГЖХ, ВЭЖХ и др). Метод ТСХ находит широкое применение при анализе ЛРС/ЛРП. При проведении экспертизы оценивается методика подготовки пробы сырья к анализу, методика получения извлечения из сырья и очистки полученного извлечения или концентрирования, описание условий хроматографирования и т.д. При использовании в процессе анализа растворов СО, в нормативной части раздела должны быть указаны требования к хроматографическому поведению идентифицируемых БАВ в сравнении с поведением веществ на хроматограммах растворов стандартных образцов.

Использование различных хроматографических методик для анализа извлечений из ЛРС/ЛРП с использованием СО индивидуальных веществ, стандартов экстрактов, стандартных хроматограмм, позволяет определить подлинность определенного вида ЛРС.

Замечания к методикам ТСХ, возникшие в процессе экспертизы качества ЛРП:

- не приводится полное название хроматографической пластинки: по проекту ФСП – «Сорбфил» УФ-254; при лабораторной экспертизе использована хроматографическая пластинка Сорбфил ПТСХ-АФ-А;

- не предусматривалась возможность использования альтернативных хроматографических пластинок зарубежного производства, хотя процесс хроматографирования на них осуществляется более качественно;

- неправильно указывался способ просмотра хроматограмм для оценки идентифицируемых зон;

- не были подобраны условия хроматографирования, позволяющие на хроматограмме испытуемого раствора получать четкое разделение зон.

Числовые показатели

В разделе указываются нормы и методы испытаний:

- нормируемое содержание БАВ – суммы веществ или индивидуальных веществ (содержание эфирного масла, дубильных веществ, суммы флавоноидов, антраценпроизводных, алкалоидов т.п.).

- влажность. Определение проводят в соответствии с требованиями ОФС «Определение влажности лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных препаратов».

- зола общая. Определение проводят в соответствии с требованиями ОФС «Зола общая».

- зола, нерастворимая в хлористоводородной кислоте. Определение проводят в соответствии с требованиями ОФС «Зола, нерастворимая в хлористоводородной кислоте».

- измельченность. Определение проводят в соответствии с ОФС «Определение подлинности, измельченности и содержания примесей в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах». Измельченность ЛРС/ЛРП определяют методом ситового анализа. Для цельного ЛРС/ЛРП, как правило, приводят нормируемое значение частиц меньшего размера, определяемое с помощью сита. Размер отверстий сита и допустимая норма содержания частиц меньшего размера указаны в фармакопейной статье или нормативной документации на ЛРС/ЛРП. Для измельченного ЛРС и порошка в фармакопейной статье или нормативной документации приводятся допустимые значения содержания частиц большего и меньшего размера, определяемые с помощью 2 сит, размер отверстий которых указан в фармакопейной статье или нормативной документации на анализируемый вид ЛРС/ЛРП. В зависимости от морфологической группы измельченное ЛРС, как правило, имеет размер частиц не более 7, 5 или 3 мм. Для просеивания измельченного сырья, как правило, используют верхние сита с размером отверстий 7, 5 или 3 мм и нижнее сито с размером отверстий 0,5 мм. В ряде случаев, когда высушенное ЛРС/препарат имеет хрупкую структуру, размер отверстий нижнего сита составляет 0,18 мм (ромашки цветки, мяты перечной листья, донника трава и др.).

Для просеивания ЛРС в виде порошка, как правило, используют верхнее сито с размером отверстий 2 мм и нижнее сито с размером отверстий 0,18 мм.

Для цельного сырья количество частиц, проходящих сквозь сито с указанным размером отверстий, не должно превышать 5%, если иное не указано в фармакопейной статье или нормативной документации.

Для измельченного сырья и порошка количество частиц, не проходящих сквозь верхнее сито с указанным размером отверстий, не должно превышать 5%; количество частиц, проходящих сквозь нижнее сито с указанным размером отверстий, не должно превышать 5%, если иное не указано в фармакопейной статье или нормативной документации.

При экспертизе ЛРП были сделаны следующие замечания по измельченности:

- в проекте НД на препарат «Грудной сбор № 2», сбор измельченный, по показателю «Частиц, не проходящих сквозь сито с отверстиями размером 5 мм» было увеличено содержание частиц, не проходящих сквозь сито с отверстиями размером 2 мм до нормы «не более 20%» вместо «не более 10%».

По результатам экспертизы было рекомендовано не увеличивать норму содержания частиц, не проходящих сквозь сито с отверстиями размером 5 мм, так как это может привести к ухудшению качества лекарственного средства, связанного с неравномерным распределением частиц лекарственного растительного сырья в сборе

и нарушением его компонентного состава в дозе препарата; при этом, фактически содержание вышеуказанных частиц — 4,5%. Аналогичная ситуация наблюдалась при экспертизе по проекту НД на препарат «Грудной сбор № 2», сбор-порошок. В показателе «Частиц, не проходящих сквозь сито с отверстиями размером 2 мм» увеличено содержание частиц, не проходящих сквозь сито с отверстиями размером 2 мм до нормы «не более 20 %» вместо «не более 10%».

Определение содержания примесей

В ЛРС и ЛРП допускается содержание посторонних примесей, как органического (части других неядовитых растений), так и минерального (земля, песок, камешки) происхождения в соответствии с требованиями ОФС «Определение подлинности, измельченности и содержания примесей в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах».

Содержание примесей — показатель качества лекарственного растительного сырья/препарата (цельного, измельченного, порошка), характеризующий содержание в сырье/препарате допустимых примесей, попавших в сырье в процессе его заготовки, и выражающийся в процентах.

К допустимым примесям ЛРС/ЛРП относят:

- части сырья, изменившие окраску, присущую данному виду ЛРС/ЛРП (побуревшие, почерневшие, выцветшие и т. д.);
- другие части растения, не соответствующие установленному описанию сырья;
- органическую примесь (части других неядовитых растений);
- минеральную примесь (земля, песок, камешки).

К недопустимым примесям относят стекло, помет грызунов и птиц, части ядовитых растений, части растений, утратившие свою окраску (с указанием в фармакопейной статье или нормативной документации их недопустимой окраски). Одновременно обращают внимание на наличие вредителей запасов в соответствии с требованиями ОФС «Определение степени зараженности лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных препаратов вредителями запасов». ЛРС/ЛРП проверяют на наличие живых и мертвых вредителей.

При лабораторной экспертизе были выявлены случаи заражения ЛРП амбарными вредителями (ГФ XI, вып. 1, с. 276): при исследовании внешних признаков Ромашки цветки, измельченное сырье — обнаружены живые амбарные вредители; порошка — мертвые амбарные вредители.

Масса содержимого упаковки. Определяется в соответствии с ОСТ 64-492-85 «Средства лекарственные. Допустимые отклонения на промышленное фасование», в соответствии с которым нормируется допустимое отклонение массы содержимого для 1 упаковки и для массы содержимого для 10 упаковок. Для фильтр-пакетов в проект НД включается методика, основанная на использовании средней массы 20 фильтр-пакетов и допустимого отклонения средней массы от номинальной.

Количественное определение. Содержание биологически активных веществ, обуславливающих фармакологическое действие ЛРС определяют методом, указанным в фармакопейной статье или нормативной документации. Методики, используемые для количественного определения основных групп биологически активных веществ должны быть валидированы.

В зависимости от назначения ЛРС для одного и того же вида лекарственного растительного сырья могут быть приведены нормы содержания одной, двух и более групп биологически активных веществ.

Содержание БАВ может определяться фармакопейными методами, описанными в соответствующих ОФС:

- экстрактивных веществ — в соответствии с требованиями ОФС «Определение содержания экстрактивных веществ в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах»;

- дубильных веществ — в соответствии с требованиями ОФС «Определение содержания дубильных веществ в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах». В новой ОФС определение дубильных веществ предложено оценивать двумя методами: методом перманганатометрии, который был включен как фармакопейный метод еще в ГФ X, и спектрофотометрическим методом, аналогичным Европейской фармакопее (ЕФ);

- эфирного масла — в соответствии с требованиями ОФС «Определение содержания эфирного масла в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах».

В настоящее время наметилась тенденция исключения показателя «содержание эфирного масла» и включение оценки содержания суммы флавоноидов, так, например, в проекте НД на препарат Тысячелистника трава из раздела «Количественное определение» было исключено определение эфирного масла. В связи с этим, для эфиромасличного сырья — травы тысячелистника предлагалось не исключать из раздела «Количественное определение» показатель «Содержание эфирного масла», так как согласно классификации ЛРС трава тысячелистника относится к эфиромасличному сырью. Для травы тысячелистника сроком заготовки сырья является фаза цветения (ГФ XI, вып. 2, ст. 53), поскольку в этот период цветки тысячелистника наиболее обогащены эфирным маслом, чем листья. В фазу цветения в цветках и листьях содержание эфирного масла может быть от 0,2 до 1% (по ГФ XI — не менее 0,1%). В ГФ XI и Евр. Ф. трава тысячелистника также стандартизуется по содержанию эфирного масла. Проведение стандартизации биологически активных веществ сырья только по содержанию суммы флавоноидов необоснованно, так как нормирование содержания флавоноидов не является специфичным для данного вида сырья, и не позволит оценить его доброкачественность, поскольку содержание суммы флавоноидов может оставаться в пределах нормы даже в случае, если сырье не выдерживает требований по внешним признакам, характеризующим фазу заготовки. Исключение из НД методики определения эфирного масла может привести к ухудшению качества лекарственного средства, связанного с возможностью нарушений срока заготовки (фаза цветения), условий сушки и хранения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рассмотренные в статье показатели качества являются необходимыми составляющими проектов НД на ЛРС и ЛРП. Учет тех замечаний при составлении проектов НД и подготовке образцов ЛРП, на которые обращено внимание заявителей в статье, позволит ускорить процесс проведения экспертизы качества и снизить количество предложений и замечаний как по проектам НД, так и по качеству образцов ЛРП.

ЛИТЕРАТУРА

1. Федеральный закон от 12.04.2010 № 61-ФЗ "Об обращении лекарственных средств".
2. Государственная фармакопея СССР. 10-е изд. М.: Медицина, 1968, с.816.
3. Государственная фармакопея СССР. 11-е изд. Вып. 1, 2. М.: Медицина, 1998, с. 199–207, 286–7.
4. European Pharmacopoeia. 8th ed. Strasbourg: EDQM, 2013.

ОБ АВТОРАХ:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Российская Федерация, 127051, Москва, Петровский бульвар, 8.

Антонова Наталья Петровна. Начальник лаборатории фитопрепаратов и гомеопатических средств Испытательного центра экспертизы качества лекарственных средств, канд. биол. наук.

Прохватилова Светлана Степановна. Главный эксперт лаборатории фитопрепаратов и гомеопатических средств Испытательного центра экспертизы качества лекарственных средств, канд. фарм. наук.

Шефер Елена Павловна. Главный эксперт лаборатории фитопрепаратов и гомеопатических средств Испытательного центра экспертизы качества лекарственных средств, канд. фарм. наук.

Калинин Артем Михайлович. Эксперт 1-й категории лаборатории фитопрепаратов и гомеопатических средств Испытательного центра экспертизы качества лекарственных средств.

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ:

Антонова Наталья Петровна; Antonova@exrmed.ru

Статья поступила 13.08.2015 г.

REFERENCES

1. Federal Law № 61-FZ of April 12, 2010 «On Circulation of Medicines» (in Russian).
2. The State Pharmacopoeia of the USSR. 10th ed. Moscow: Meditsina, 1968 (in Russian).
3. The State Pharmacopoeia of the USSR. 11th ed. V. 1, 2. Moscow: Meditsina, 1998; P 199–207, 286–7 (in Russian).
4. European Pharmacopoeia. 8th ed. Strasbourg: EDQM, 2013.

AUTHORS:

Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 8 Petrovsky Boulevard, Moscow, 127051, Russian Federation.

Antonova NP. Head of Laboratory of herbal medicines and homeopathic medicines of Test Center of Quality Expertise of Medicines. Candidate of Biological Sciences.

Prohvatilova SS. Chief expert of Laboratory of herbal medicines and homeopathic medicines of Test Center of Quality Expertise of Medicines. Candidate of Pharmaceutical Sciences.

Shefer EP. Chief expert of Laboratory of herbal medicines and homeopathic medicines of Test Center of Quality Expertise of Medicines. Candidate of Pharmaceutical Sciences.

Kalinin AM. 2nd category expert of Laboratory of herbal medicines and homeopathic medicines of Test Center of Quality Expertise of Medicines.

Принята к печати 25.08.2015