



Современные требования к качеству лекарственных средств растительного происхождения

Е. И. Саканян, Е. Л. Ковалева, Л. Н. Фролова*, В. В. Шелестова

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Петровский б-р, д. 8, стр. 2, Москва, 127051, Российская Федерация

Резюме. В статье приведены результаты сравнительного анализа требований Государственной фармакопеи СССР XI издания (ГФ XI) и Государственной фармакопеи Российской Федерации XIII издания (ГФ XIII), регламентирующих оценку качества и стандартизацию лекарственного растительного сырья (ЛРС), лекарственных растительных препаратов (ЛРП) и других средств растительного происхождения. Рассмотрены требования к критериям оценки качества ЛРС и ЛРП в общих и частных фармакопейных статьях, действовавших ранее в Российской Федерации и во вновь введенных. Описаны новые виды ЛРС, впервые включенные в Государственную фармакопею, а также виды ЛРС, содержащиеся в Государственной фармакопее СССР X издания, но не вошедшие в ГФ XI и включенные в ГФ XIII. Проведен анализ требований общих фармакопейных статей, впервые включенных в ГФ XIII: «Лекарственное растительное сырье. Фармацевтические субстанции растительного происхождения», «Определение содержания тяжелых металлов и мышьяка в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах», «Определение коэффициента водопоглощения лекарственного растительного сырья», «Почки», «Гранулы резано-прессованные». Определены направления совершенствования методов фармакопейного анализа с учетом современных достижений и повышения требований к качеству лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных препаратов.

Ключевые слова: Государственная фармакопея; лекарственное растительное сырье; лекарственные растительные препараты; показатели качества; стандартизация; методы анализа; биологически активные вещества; фармакопейная статья; общая фармакопейная статья

Для цитирования: Саканян ЕИ, Ковалева ЕЛ, Фролова ЛН, Шелестова ВВ. Современные требования к качеству лекарственных средств растительного происхождения. *Ведомости Научного Центра экспертизы средств медицинского применения*. 2018;8(3):170–178. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2018-8-3-170-178>

***Контактное лицо:** Фролова Лариса Николаевна; Frolova@expmed.ru

Current Requirements for the Quality of Herbal Medicinal Products

E. I. Sakanyan, E. L. Kovaleva, L. N. Frolova*, V. V. Shelestova

Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products,
8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051, Russian Federation

Abstract. The article provides the results of a comparative analysis of requirements laid out in the State Pharmacopoeia of the USSR, XI ed. (SPh XI) and the State Pharmacopoeia of the Russian Federation, XIII ed. (SPh XIII) concerning quality evaluation and standardization of herbal substances, herbal medicines and other herbal products. The article discusses requirements for the criteria of herbal substances and herbal medicines quality control described in general chapters and monographs that were previously in force and that have recently been adopted. The article mentions new herbal substances that were included into the State Pharmacopoeia of the Russian Federation for the first time as well as herbal substances included into the State Pharmacopoeia of the USSR, X ed., not included into SPh XI, but included into SPh XIII. The article analyses the requirements described in the new general chapters that were recently included into SPh XIII: “Herbal substances. Herbal preparations”, “Determination of heavy metals and arsenic content in herbal substances and herbal medicinal products”, “Determination of water absorption factor for herbal substances”, “Buds”, “Cut-pressed granules”. The article suggests ways to improve methods of analysis of herbal substances and herbal medicinal products in view of recent advances in pharmacopoeial analysis and the increasing requirements for its quality.

Key words: State pharmacopoeia; herbal substances; herbal medicinal products; quality parameters; standardization; methods of analysis; biologically active substances; monograph; general chapter

For citation: Sakanyan EI, Kovaleva EL, Frolova LN, Shelestova VV. Current requirements for the quality of herbal medicinal products. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya = The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2018;8(3):170–178. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2018-8-3-170-178>

***Corresponding author:** Larisa N. Frolova; Frolova@expmed.ru

В Российской Федерации (РФ) с 2009 года действует Федеральная целевая программа «Стратегия развития фармацевтической промышленности Российской Федерации на период до 2020 года», которая, в том числе, предусматривает необходимость «модернизации и утверждения Фармакопеи РФ, гармонизированной с Европейской фармакопеей» [1].

Требования Государственной фармакопеи СССР XI издания (ГФ XI) для своего времени были достаточно высокого уровня [2]. Но со временем многие статьи и методы анализа этой фармакопеи устарели [3, 4]. С 1 января 2016 года приказом Минздрава России № 771 от 29 октября 2015 г. «Об утверждении общих фармакопейных статей и фармакопейных статей» введена в действие Государственная фармакопея Российской Федерации XIII издания (ГФ XIII) [5].

Цель работы — сравнительный анализ требований к стандартизации лекарственного растительного сырья, лекарственных растительных препаратов и других лекарственных средств растительного происхождения ГФ XI и ГФ XIII.

Информационно-аналитическое исследование общих и частных фармакопейных статей ГФ XI и ГФ XIII позволило установить следующее. В ГФ XI требования к качеству ЛРС изложены в 24 общих фармакопейных статьях (ОФС) [6–9], из которых девять посвящены методам анализа ЛРС [8], семь ОФС — методам диагностики отдельных морфологических групп ЛРС («Листья», «Травы», «Цветки», «Плоды», «Семена», «Кора», «Корни, корневища, луковицы, клубни, клубнелуковицы» [8]), четыре ОФС — лекарственным формам из ЛРС («Настои и отвары» [9], «Настойки» [9], «Экстракты» [9], «Сборы» [8]) и по одной ОФС — лекарственным средствам растительного происхождения («Эфирные масла» [8]), упаковке, маркировке и транспортированию ЛРС [9], хранению ЛРС [8], правилам приемки и методам отбора проб ЛРС [8]. Помимо ОФС в ГФ XI включено 83 частных статьи (ФС) на 86 видов ЛРС определенных морфологических групп [9], из которых одна статья посвящена стандартизации трех морфологических групп ландыша (цветков, травы и листьев) и одна — двух морфологических групп полыни горькой (травы и листьев) [9].

В ГФ XIII критерии и методы оценки качества ЛРС содержатся в 32 ОФС, из которых тринадцать посвящены методам анализа ЛРС, из них девять переработаны и включены взамен статей ГФ XI и три впервые включены в ГФ XIII [10]. Восемь ОФС посвящены методам диагностики отдельных морфологических групп ЛРС, из них семь переработаны и введены взамен статей ГФ XI и одна впервые включена в ГФ XIII («Почки»), пять ОФС посвящены лекарственным формам из ЛРС, из которых четыре переработаны и введены взамен статей ГФ XI, одна ОФС впервые включена в ГФ XIII, две посвящены лекарственным средствам растительного происхождения («Эфирные масла», «Масла жирные растительные» [10]), четыре ОФС включают требования к ЛРС и фармацевтическим субстанциям растительного происхождения, отбору проб, хранению, упаковке, маркировке и транспортированию ЛРС

и ЛРП [10]. Анализ перечня ОФС, регламентирующих качество ЛРС и ЛРП ГФ XI и ГФ XIII, представлен в таблице.

ГФ XIII содержит 55 ФС на 55 видов ЛРС, из которых 37 были включены в ГФ XI. ГФ XIII содержит также ФС на виды ЛРС, не вошедшие в ГФ XI. Например, в ГФ XIII включены ФС на «кориандра посевного плоды» и «солодки корни», которые содержались в ГФ IX и ГФ X соответственно и не были включены в ГФ XI [9–12].

ГФ XIII содержит также ФС на новые виды ЛРС, используемые в производстве лекарственных средств, — «аронии черноплодной сухие плоды», «гинкго двулопастного листья», «тополя почки», «донника трава» [10].

ОФС на методы анализа ЛРС в ГФ XIII представлены как пересмотренными и дополненными ОФС с учетом современных достижений в фармакопейном анализе, так и впервые разработанными [10]. Для отечественной фармакопеи впервые разработана и введена ОФС.1.5.1.0001.15 «Лекарственное растительное сырье. Фармацевтические субстанции растительного происхождения» [10], регламентирующая общие требования к ЛРС и фармацевтическим субстанциям растительного происхождения. В статье приведена классификация ЛРС в зависимости от морфологических групп, измельченности, содержания основных биологически активных соединений, назначения ЛРС, приведены показатели качества и методы испытаний ЛРС, общие требования к его хранению и упаковке. В статье впервые введено понятие «фармацевтической субстанции растительного происхождения», представляющей собой «стандартизованное лекарственное растительное сырье, а также вещество/вещества растительного происхождения и/или их комбинации, продукты первичного и вторичного синтеза растений, в том числе полученные из культуры клеток, суммы биологически активных веществ растений, продукты, полученные путем экстракции, перегонки, ферментации или другим способом переработки лекарственного растительного сырья и применяемые для профилактики и лечения заболеваний» [10]. Изменение статуса ЛРС, обусловленное введением понятия «фармацевтическая субстанция растительного происхождения», которое предполагает, что ЛРС следует отнести к лекарственным средствам (ЛС), позволит обеспечить требования к качеству как ЛРП, так и других ЛС растительного происхождения.

Впервые в отечественную фармакопейную практику введены две ОФС на методы анализа ЛРС: ОФС.1.5.3.0009.15 «Определение содержания тяжелых металлов и мышьяка в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах» [10] и ОФС.1.5.3.0011.15 «Определение содержания остаточных пестицидов в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах» [10].

Актуальным и своевременным для фармацевтического анализа является включение (впервые) ОФС.15.3.0012.15 «Определение коэффициента водопоглощения и расходного коэффициента ле-

Таблица 1. Общие фармакопейные статьи, включенные в ГФ XI и в ГФ XIII, регламентирующие качество лекарственного растительного сырья и лекарственных средств растительного происхождения и методы их анализа

Table 1. General monographs included into SPh XI and SPh XIII laying out requirements for the quality of herbal substances, herbal medicinal products, and methods of their analysis

Наименование групп ОФС	ГФ XI	ГФ XIII	
	Наименование статей	Наименование статей, номер	Статус
ОФС на лекарственные формы	Экстракты	Экстракты ОФС.1.4.1.0021.15	Взамен ГФ XI, вып. 2
	Настойки	Настойки ОФС.1.4.1.0019.15	Взамен ГФ XI, вып. 2
	Настои и отвары	Настои и отвары ОФС.1.4.1.0018.15	Взамен ГФ XI, вып. 2
	Сборы	Сборы ОФС.1.4.1.0020.15	Взамен ГФ XI, вып. 1
	—*	Гранулы резано-прессованные ОФС.1.4.1.0022.15	Вводится впервые
ОФС на методы анализа и диагностики отдельных морфологических групп ЛРС	Травы	Травы ОФС.1.5.1.0002.15	Взамен ГФ XI, вып. 1
	Листья	Листья ОФС.1.5.1.0003.15	Взамен ГФ XI, вып. 1
	Цветки	Цветки ОФС.1.5.1.0004.15	Взамен ГФ XI, вып. 1
	Кора	Кора ОФС.1.5.1.0005.15	Взамен ГФ XI, вып. 1
	Корни, корневища, луковичи, клубни, клубнелуковичи	Корни, корневища, луковичи, клубни, клубнелуковичи ОФС.1.5.1.0006.15	Взамен ГФ XI, вып. 1
	Плоды	Плоды ОФС.1.5.1.0007.15	Взамен ГФ XI, вып. 1
	Семена	Семена ОФС.1.5.1.0008.15	Взамен ГФ XI, вып. 1
—	Почки ОФС.1.5.1.0009.15	Вводится впервые	
ОФС на лекарственные средства растительного происхождения	Масла эфирные	Эфирные масла ОФС.1.5.2.0001.15	Взамен ГФ XI, вып. 1
	—	Масла жирные растительные ОФС.1.5.2.0002.15	Взамен ГФ X, ст. 472
ОФС на методы анализа ЛРС, фармацевтических субстанций растительного происхождения и ЛРП	Определение степени зараженности лекарственного растительного сырья амбарными вредителями	Определение степени зараженности лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных препаратов вредителями запасов ОФС.1.5.3.0002.15	Взамен ГФ XI, вып. 1
	—	Определение содержания радионуклидов в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах ОФС.1.5.3.0001.15	Взамен ОФС 42-0011-03
	Определение подлинности, измельченности и содержания примесей в лекарственном растительном сырье	Определение подлинности, измельченности и содержания примесей в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах ОФС.1.5.3.0004.15	Взамен ГФ XI, вып. 1
	Определение золы. Определение золы, не растворимой в хлористоводородной кислоте	Зола общая ОФС.1.2.2.0013.15	Взамен ОФС 42-0055-07
	—	Зола, не растворимая в хлористоводородной кислоте ОФС.1.5.3.0005.15	Взамен ГФ XI, вып. 2
Определение содержания экстрактивных веществ в лекарственном растительном сырье	Определение содержания экстрактивных веществ в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах ОФС.1.5.3.0006.15	Взамен ГФ XI, вып. 1	

Продолжение таблицы 1

Наименование групп ОФС	ГФ XI	ГФ XIII	
	Наименование статей	Наименование статей, номер	Статус
ОФС на методы анализа ЛРС, фармацевтических субстанций растительного происхождения и ЛРП	Определение влажности лекарственного растительного сырья	Определение влажности лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных препаратов ОФС.1.5.3.0007.15	Взамен ГФ XI, вып. 1
	Определение содержания дубильных веществ в лекарственном растительном сырье	Определение содержания дубильных веществ в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах ОФС.1.5.3.0008.15	Взамен ГФ XI, вып. 1
	Определение содержания эфирного масла в лекарственном растительном сырье	Определение содержания эфирного масла в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах ОФС.1.5.3.0010.15	Взамен ГФ XI, вып. 1
	—	Определение содержания остаточных пестицидов в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах ОФС.1.5.3.0011.15	Вводится впервые
	—	Определение коэффициента водопоглощения и расходного коэффициента лекарственного растительного сырья ОФС.1.5.3.0012.15	Вводится впервые
	Техника микроскопического и микрохимического исследования лекарственного растительного сырья	Техника микроскопического и микрохимического исследования лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных препаратов ОФС.1.5.3.0003.15	Взамен ГФ XI, вып. 1
	—	Определение содержания тяжелых металлов и мышьяка в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах ОФС.1.5.3.0009.15	Вводится впервые
	Люминесцентная микроскопия	—	
Прочие ОФС	—	Лекарственное растительное сырье. Фармацевтические субстанции растительного происхождения. ОФС.1.5.1.0001.15	Вводится впервые
	Правила приемки лекарственного растительного сырья и методы отбора проб для анализа	Отбор проб лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных препаратов ОФС.1.1.0005.15	Взамен ГФ XI, ОФС 42-0013-03
	Хранение лекарственного растительного сырья	Хранение лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных препаратов ОФС.1.1.0011.15	Взамен ГФ XI
	Упаковка, маркировка и транспортирование лекарственного растительного сырья	Упаковка, маркировка и транспортирование лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных препаратов ОФС.1.1.0019.15	Взамен ГФ XI

Примечание: «—» означает отсутствие статьи.

карственного растительного сырья» [10]. Использование коэффициента водопоглощения при изготовлении водных извлечений из ЛРС позволит не только улучшить условия извлечения биологически активных веществ, но и уменьшить их потери.

Большинство ОФС на методы анализа ЛРС переработаны и дополнены с учетом современных достижений науки в области анализа ЛС. Так, взамен ОФС ГФ XI «Определение содержания экстрактивных веществ в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах» [8] в ГФ XIII введена одноименная статья (ОФС.1.5.3.0006.15 [10]), требования которой распространяются на ЛРС и ЛРП, предназначенные для получения экстракционных лекарственных форм (настои, отвары, экстракты). Наряду с гра-

виметрическим методом определения содержания экстрактивных веществ в ЛРС и ЛРП, которые в дальнейшем подвергаются однократной экстракции (метод 1), описанном в ГФ XI [8], дополнительно включено два метода: метод многократной экстракции одним растворителем с дальнейшим получением суммарного экстракта (метод 2) и метод последовательной экстракции различными экстрагентами с последующим определением содержания экстрактивных веществ в каждой фракции (метод 3) [10].

ОФС.1.5.3.0007.15 «Определение влажности лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных препаратов» [10] дополнена условиями подготовки проб, оптимальным температурным режимом проведения испытания свежесобранного

ЛРС; дополнительно к гравиметрическому методу определения влажности предусмотрена возможность использования влагомеров термографических инфракрасных с необходимостью указания навески, измельченности ЛРС, режима сушки и последующей валидации методики.

Существенно переработана ОФС.1.5.3.0004.15 «Определение подлинности, измельченности и содержания примесей в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах»: в нее включены понятия подлинности, измельченности и содержания примесей, приведена методика получения средней пробы (метод квартования), установлены требования и нормы к оценке подлинности, измельченности и содержания примесей [10]. Раздел «Подлинность» в этой статье, помимо анализа по внешним и анатомо-диагностическим признакам при микроскопическом исследовании, проведения качественных реакций, предусматривает определение подлинности хроматографическими, спектральными или другими методами в соответствии с требованиями ФС. В разделе «Определение измельченности» [10] по сравнению с ГФ XI [8] для цельного ЛРС включены общие требования к содержанию измельченных частиц («частиц меньшего размера»), проходящих сквозь сито; для измельченного ЛРС и порошка регламентируется содержание как измельченных частиц, так и частиц «большого размера», не проходящих сквозь сито. В зависимости от структуры, морфологических особенностей и размеров ЛРС для цельного сырья предусмотрено использование сит с размером отверстий 3; 2; 1; 0,5 мм [10]. Для всех видов ЛРС (цельного, измельченного и порошка) установлены нормы для содержания крупных и мелких частиц — не более 5 %, в то время как в ГФ XI нормы были указаны в ФС на конкретный вид ЛРС, и в подавляющем большинстве случаев они составляли более 10 %. Для измельченного ЛРС предусмотрен размер частиц не более 7, или не более 5, или не более 3 мм [10], для порошка нормируется содержание частиц «большого» размера — не более 2 мм [10]. Просеивание измельченного ЛРС осуществляют с помощью нижнего сита с размером отверстий 0,5 мм, а в ряде случаев, когда ЛРС достаточно ломкое, например, «ромашки цветки», «мяты перечной листья», «донника трава», размер отверстий нижнего сита составляет 0,18 мм. Для просеивания порошка применяют нижнее сито, также имеющее размер отверстий 0,18 мм [10].

Известно, что существует наиболее рациональная степень измельчения, ниже которой измельчать материал нежелательно [13]. Содержание большого количества измельченных частиц сопровождается увеличением числа клеток, имеющих разрушенную оболочку. Кроме этого, увеличенное содержание мелких частиц, особенно содержащих крахмал, слизи, пектиновые вещества, способствует их слеживанию и образованию комков, оседающих на дно. Все это затрудняет проникновение экстрагента в клетку, замедляет процесс извлечения биологически активных веществ из ЛРС и способствует получению мутного и плохо фильтрующегося извлечения [14].

Количество частиц определенного размера должно соответствовать установленным нормам, так как в различных морфологических группах ЛРС (например, листья, плоды, подземные органы) содержится различное количество биологически активных веществ. При одновременном содержании как крупных, так и мелких частиц нарушается их распределение в слое ЛРП, приводящее к неоднородности его дозирования и неравномерному экстрагированию биологически активных веществ.

Раздел «Определение содержания примесей» [10] регламентирует две группы примесей: допустимые и недопустимые. Приведена методика определения органической примеси, частей ЛРС, утративших окраску, и других частей этого растения. Дополнительно приведена методика определения минеральной примеси. Для каждого типа допустимых примесей устанавливаются пределы содержания: органической должно быть «не более 1 %», минеральной — «не более 1 %», частей сырья, утративших окраску, присущую данному виду сырья, — «не более 3 %», других частей растения, не соответствующих установленному описанию, — «не более 2 %». Нормируются недопустимые примеси — это стекло, помет грызунов и птиц, части ядовитых растений, части растений, утративших окраску, с указанием их недопустимой окраски [10].

В ОФС.1.5.3.0008.15 «Определение содержания дубильных веществ в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах» [10] дополнительно к методу, основанному на окислительных реакциях дубильных веществ (перманганатометрическое титрование), включенному в ГФ XI [8] и в нормативную документацию отечественных производителей на ЛРС и ЛРП, содержащие дубильные вещества, введен спектрофотометрический метод, включенный в Европейскую фармакопею [15]. Он предусматривает определение содержания сначала общих полифенольных соединений, затем полифенольных соединений, не адсорбируемых так называемым кожным (гольевым) порошком. По разности устанавливается содержание дубильных веществ, адсорбируемых кожным порошком, и пересчитывается их содержание на пирогаллол.

В число ОФС на лекарственные формы включены не только актуализированные статьи — ОФС.1.4.1.0019.15 «Настойки» [10], ОФС.1.4.1.008.15 «Настои и отвары» [10], ОФС.1.4.1.0021.15 «Экстракты» [10], ОФС.1.4.1.0020.15 «Сборы» [10], но и вновь разработанные. Некоторые из вновь разработанных ОФС впервые введены в практику не только отечественного, но и мирового фармакопейного анализа, например ОФС.1.4.1.0022.15 «Гранулы резано-прессованные» [10]. Данная лекарственная форма представляет собой «кусочки цилиндрической, округлой или неправильной формы, полученные из ЛРС и предназначенные для получения водных извлечений». Для производства гранул резано-прессованных могут использоваться только такие виды ЛРС, в которых в процессе гранулирования не снижается содержание биологически активных веществ [10].

ОФС.1.4.1.0018.15 «Настои и отвары» [10], помимо особенностей технологии, регламентирует показатели и содержит критерии оценки качества данной лекарственной формы («Описание», «рН водного извлечения», «Определение сухого остатка»), контроль качества которой осуществляется при изготовлении водного извлечения в аптечном учреждении, а также при технологическом процессе производства ЛРП.

ОФС.1.1.1.0019.15 «Настойки» [10], кроме испытаний на сухой остаток и тяжелые металлы, определения содержания спирта или плотности, действующих веществ, предусматривает проведение испытаний по показателю, который регламентируется ведущими зарубежными фармакопеями — «Метанол и 2-пропанол» [15, 16].

В ОФС.1.4.1.0020.15 «Сборы» [10] дополнительно включены: качественные реакции, хроматографический и УФ-спектрофотометрический анализ, испытания на однородность массы, зараженность вредителями запасов, нормирование радионуклидов, тяжелых металлов, остаточных количеств пестицидов — показателей, обеспечивающих безопасность ЛП, получаемых из ЛРС.

ОФС.1.4.1.0021.15 «Экстракты» [6] предусматривает контроль качества по показателю «Насыпной объем» в соответствии с требованиями впервые включенной в ГФ XIII ОФС.1.4.2.0016.15 «Степень сыпучести порошков» [10]. Для масляных экстрактов проводят определение плотности, кислотного числа, йодного, перекисного и числа омыления, растворимости и показателя преломления. Предусмотрено определение массы или объема содержимого упаковки и при необходимости — остаточного количества органических растворителей [10].

ГФ XIII содержит семь ОФС на морфологические группы ЛРС: «Листья», «Травы», «Цветки», «Плоды», «Семена», «Кора», «Корни, корневища, луковичы, клубнелуковичы» [10], которые, по сравнению с ГФ XI [8], существенно переработаны и дополнены. Показатель «Внешние признаки» изложен с учетом способов исследования ЛРС: «невооруженным глазом» и «с помощью лупы (10×) или стереомикроскопа (8×, 16×, 24×)». Совокупность признаков по данному показателю переработана и дополнена для всех групп ЛРС. Например, для листьев предусмотрено исследование черешков, поскольку листья могут как содержать, так и не содержать черешок; для травы — стеблей; для подземных органов — проводящих элементов. В ОФС введено описание внешних признаков порошка.

В показателе «Микроскопические признаки» расширена совокупность признаков для всех морфологических групп ЛРС и всех способов переработки (цельного, измельченного и порошка). При изучении листьев дополнительно предусмотрен микроскопический анализ черешка, для травы — стебля. Для характеристики некоторых анатомо-диагностических признаков (устыца, волоски, железки, кристаллы, друзы и др.) предусмотрено определение их размеров с целью более точной диагностики. Описание микроскопических признаков сопровождается

иллюстративным материалом (микрофотографией или рисунком) анатомических диагностических признаков с указанием увеличения, позволяющего обеспечить точность идентификации ЛРС.

Впервые в ОФС на морфологические группы ЛРС включены такие показатели качества, как «Масса содержимого упаковки», «Зараженность вредителями запасов», «Радионуклиды», «Тяжелые металлы», «Остаточные количества пестицидов», «Микробиологическая чистота», «Количественное определение», «Упаковка», «Маркировка», «Транспортирование», «Хранение», «Срок годности». Для оценки подлинности предусмотрено использование современных методов физико-химического анализа (хроматографических, спектрофотометрических) [10].

Впервые в практику отечественного фармакопейного анализа включена ОФС.1.5.1.0009.15 «Почки», регламентирующая требования к ЛРС, которое представляет собой «цельные, собранные в соответствующий период вегетации и высушенные боковые (пазушные) и верхушечные (терминальные) почки» [10].

ФС на ЛРС в ГФ XIII унифицированы и имеют одинаковую структуру, гармонизированную (по сравнению с ГФ XI [8, 9]) с требованиями европейских фармакопейных стандартов на ЛРС.

Вместо раздела «Числовые показатели» [9] предусмотрен раздел «Испытания», в котором приведены такие показатели, как «Определение экстрактивных веществ», «Зола общая», «Зола, не растворимая в хлористоводородной кислоте», «Влажность», «Измельченность», «Посторонние примеси» (органическая примесь и минеральная примесь). Впервые включены показатели «Тяжелые металлы и мышьяк», «Остаточные количества пестицидов» [10].

Внесены изменения в названия ФС. Наименование ЛРС в ГФ XI складывалось из наименования морфологической группы ЛРС [9] во множественном числе и родового или видового наименования производящего растения в родительном падеже, исключение составляли «кора» и «трава», которые употреблялись в единственном числе в именительном падеже [9].

В ГФ XIII в заголовках ОФС на ЛРС наименование ЛРС формируется из родового наименования производящего растения в родительном падеже [10] и наименования морфологической группы сырья во множественном числе в именительном падеже [10], исключение составляют «кора» и «трава», употребляющиеся в единственном числе. Например, «алтея корни», «пустырника трава» (ГФ XIII) [10] вместо «корни алтея», «трава пустырника» (ГФ XI) [9]. В ряде случаев, когда используется только один ботанический вид производящего растения, приведено видовое наименование производящего растения на русском языке в сочетании с наименованием морфологической группы, например, «сосны обыкновенной почки», «ромашки аптечной цветки», «череды трехраздельной трава» вместо «почки сосны», «цветки ромашки», «трава череды».

Переработаны и дополнены в соответствии с требованиями ОФС на морфологическую группу

ЛРС показатели качества «Внешние признаки» [5, 6] и «Микроскопические признаки» [9, 10].

В показателе «Внешние признаки» для некоторых видов ЛРС в качестве недопустимых примесей указаны другие виды этого же рода или растения другого рода, сходные по морфологическим признакам. Например, для «череды трехраздельной травы» в качестве недопустимых примесей указаны череда лучистая и череда поникшая; для «крапивы двудомной листьев» — крапива жгучая, крапива коноплевая и яснотка белая [10].

Для идентификации ЛРС по ГФ XI [9] всегда использовался макро- (внешние признаки) и микроскопический (анатомические диагностические) анализ. В отдельных статьях для определения наличия биологически активных соединений были предусмотрены качественные реакции. Так, для «крушины коры» [9] наличие антраценопроизводных подтверждалось с помощью качественной реакции с раствором натрия гидроксида (вишнево-красное окрашивание) и с помощью реакции микросублимации. В некоторых ФС оценка подлинности с помощью качественных реакций отсутствовала, например, для пижмы цветков, фиалки травы, чабреца травы, лапчатки корневищ [9]. Для некоторых видов ЛРС в ГФ XI с целью идентификации отдельных групп биологически активных веществ использовались хроматографические методы анализа. Например, содержание гиперозида в боярышника плодах определяли методом ТСХ; содержание флавоноидов для череды травы методом бумажной хроматографии [9].

В ГФ XIII для всех видов ЛРС предусмотрен раздел «Определение основных групп биологически активных веществ» [10], в который, практически для всех фармацевтических субстанций растительного происхождения (кроме «алтея корни» [10], «льна посевного семена» [10], «подорожника большого листа» [10]), включен метод ТСХ, а в ряде случаев дополнительно предусмотрено подтверждение подлинности биологически активных веществ с помощью качественных реакций. Хроматографические методики, которые были включены в ГФ XI для крапивы листьев, череды травы, хвоща полевого травы, женьшеня корней, родиолы розовой корневищ и корней [9], заменены на более специфичные и позволяющие идентифицировать другие группы биологически активных веществ. В частности, для крапивы листьев помимо ТСХ-методики определения витамина K₁ предусмотрена ТСХ-методика, позволяющая идентифицировать также фенилпропаноиды, а именно хлорогеновую кислоту [10].

В ГФ XI [9] для стандартизации ЛРС зачастую использовались неспецифические методы количественной оценки биологически активных соединений (например, только определение содержания экстрактивных веществ) или оценивалось содержание веществ, которые не отвечают за фармакологическое действие сырья. Например, в статье «Листья вахты трехлистной» определялось содержание флавонолов в пересчете на рутин, хотя ведущей группой биологически активных соединений, обуславливающей

фармакологическую активность сырья, являются иридоиды (горечи).

В ГФ XIII [10] впервые практически во все ФС включены методики количественного определения основных групп биологически активных веществ. Например, для бузины черной цветков, крапивы двудомной листьев, хвоща полевого травы в ГФ XI не было предусмотрено определения биологически активных соединений, в отличие от ГФ XIII, в которой регламентируется содержание суммы флавоноидов в пересчете на рутин, суммы полисахаридов, суммы оксикоричных кислот в пересчете на хлорогеновую кислоту, суммы флавоноидов в пересчете на кверцетин соответственно [9, 10].

В некоторые ФС введена оценка содержания нескольких групп биологически активных веществ [10]. Например, для череды трехраздельной травы предусмотрено определение суммы флавоноидов в пересчете на рутин и суммы полисахаридов (сырье, предназначенное для производства ЛРП, — пачки, фильтр-пакеты); для шалфея лекарственного листьев — определение эфирных масел (сырье, предназначенное для получения эфирного масла), дубильных веществ (сырье, предназначенное для производства ЛРП, — пачки, фильтр-пакеты) и экстрактивных веществ (сырье, предназначенное для производства экстрактов) [10].

Для некоторых видов ЛРС внесены изменения в методику определения содержания биологически активных соединений. Так, для подорожника большого листьев [10] в методике количественного определения полисахаридов объединенные водные извлечения отфильтровывают после экстракции вместо центрифугирования, как было по ГФ XI [10], увеличено также время нагревания на водяной бане с 5 до 30 минут. Вводимые изменения позволяют не только упростить методику испытания, но и удешевить ее, сократив при этом используемое оборудование и вспомогательные материалы.

Важным этапом при разработке современных показателей качества, включенных в ГФ XIII, позволяющих проводить стандартизацию ЛРС и препаратов на его основе, явилась гармонизация требований к качеству с ведущими зарубежными фармакопеями. Так, например, в ГФ XIII включена ОФС.1.5.2.0002.15 «Масла жирные растительные», гармонизированная с Европейской фармакопеей [15]. Контроль качества масел жирных растительных с 1968 по 2015 г. регламентировался требованиями общей статьи 472 ГФ X «Масла жирные» [12]. В ОФС «Масла жирные растительные» [10] уточнено определение масел жирных растительных, приведена их классификация в зависимости от состава и химической структуры высших жирных кислот, описаны особенности технологии получения. В ОФС дополнительно включены некоторые физические и химические константы, позволяющие определять подлинность и доброкачественность масел жирных растительных. Так, например, введен показатель «Температура плавления и/или температура затвердевания» [10], специфичный для каждого вида масла жирного растительного, так как он зависит от структуры триглицеридов, входящих

в состав масла, и служит характеристикой степени чистоты жиров и жирных кислот. С целью оценки накопления суммы продуктов перекисного окисления жирнокислотных остатков липидов введен «Индекс окисленности» [10]. Для характеристики доброкачественности масла жирного растительного (отсутствие примесей минерального масла, парафина и т.п.) служит показатель «Неомыляемые вещества» [10]. Сорбирование летучих веществ, в том числе эфирных масел растений, характеризует показатель «Летучие вещества» [10]. Для определения наличия или отсутствия в маслах жирных растительных примеси органических растворителей, применяемых для извлечения масла из маслячного сырья путем экстракции, используется показатель «Остаточные органические растворители» [10].

Аналогично ведущим зарубежным фармакопеям в ГФ XIII предусмотрен контроль содержания радионуклидов в ЛРС и ЛРП (ОФС.1.5.3.0001.15 «Определение содержания радионуклидов в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах» [10]).

ГФ XIII содержит также статьи, не имеющие аналогов в зарубежных фармакопеях. Так, например, ОФС.1.5.3.0002.15 «Определение степени зараженности лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных препаратов вредителями запасов» [10], введенная взамен ОФС ГФ XI «Определение степени зараженности лекарственного растительного сырья амбарными вредителями» [8]. Статья содержит изменения редакционного и уточняющего характера. Например, предусмотрено указание, что анализ должен проводиться не позднее 2 сут с момента поступления сырья, чтобы насекомые не успели впасть в спячку, а в холодное время года рекомендуется перед анализом выдерживать пробу не менее 1,5–2 ч при комнатной температуре.

Таким образом, результаты проведенного анализа требований ГФ XI и ГФ XIII к стандартизации ЛРС и ЛРП свидетельствуют, что количество ОФС, посвященных оценке качества ЛРС, возросло. Стандарты качества гармонизированы с ведущими зарубежными фармакопеями.

В ГФ XIII нашло отражение решение одной из актуальных проблем современной фармацевтической науки и практики — расширение отечественной номенклатуры ЛРС, прежде всего за счет включения в число официальных в РФ неофициальных видов, имеющих многовековую историю применения в традиционной медицине. Однако богатейший ассортимент ЛРС, веками применявшийся в отечественной народной медицине и входивший в ранние издания Российской фармакопеи, в современной официальной медицинской практике используется не в полной мере.

Впервые в практику отечественного фармакопейного анализа введена ОФС, определяющая требования к ЛРС как фармацевтической субстанции растительного происхождения, что предполагает отнесение ЛРС к лекарственным средствам.

Впервые в РФ разработана ОФС, предусматривающая испытания на допустимые пределы содер-

жания тяжелых металлов и мышьяка в ЛРС, позволяющая определять и нормировать предельные количества отдельных элементных примесей, что является передовым в области оценки качества не только ЛРС, но и других ЛС.

В ГФ XIII предусмотрено введение специфичных методов анализа для идентификации и количественного определения биологически активных веществ (БАВ), обуславливающих специфическое фармакологическое действие ЛРС. Показано, что наиболее востребованными до сих пор являются методики спектрофотометрического определения, позволяющие проводить одновременную количественную оценку суммы нескольких групп БАВ в пересчете на вещества-стандарты. Однако опыт зарубежных фармакопей — Европейской [15], Фармакопеи США [16] показывает, что актуальным является введение специфичных методов идентификации и количественного определения БАВ: методами высокоэффективной жидкостной и газовой хроматографии.

В ГФ XIII получила развитие современная тенденция определения не одной, а двух и более групп БАВ, ответственных за фармакологическое действие ЛС.

В ГФ XIII пересмотрены методики количественного определения БАВ, обоснованы новые числовые показатели, в частности, значения нижнего предела содержания действующих веществ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Важное значение в настоящее время приобрели вопросы сквозной стандартизации ЛС: Лекарственное растительное сырье / Растительные фармацевтические субстанции / Лекарственные препараты и, в связи с этим, вопросы разработки современных методов анализа, позволяющих в полной мере оценить не только все разнообразие химического состава ЛРС, но и выявить доминирующие и диагностически значимые группы БАВ, что актуально для контроля качества близкородственных видов ЛРС.

Анализ требований в области оценки качества ЛРС в ГФ XIII и ГФ XI актуален при пересмотре и разработке ОФС и ФС, формирующих Государственную фармакопею Российской Федерации последующих изданий.

Благодарности. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00023-18-02 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР АААА-А18-118021590049-0).

Acknowledgements. The study reported in this publication was carried out as part of a publicly funded research project No. 056-00023-18-02 and was supported by the FSBI “SCEEMP” of the Ministry of Health of Russia (R&D public accounting No. АААА-А18-118021590049-0).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Приказ Министерства промышленности и торговли Российской Федерации от 23 октября 2009 г. № 965 «Об утверждении Стратегии развития фармацевтической промышленности Российской Федерации на период до 2020 г.». [Order of the Ministry of Industry and Trade of the Russian Federation, October 23, 2009 No. 965 «On adoption of the Strategy of the Russian pharmaceutical industry development until 2020» (In Russ.)]
2. Цындымеев АГ, Олефир ЮВ, Меркулов ВА, Саканян ЕИ. Российская фармакопейная практика и перспективы ее развития. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2016;(2):4–7. [Tsyndymeev AG, Olefir YuV, Merkulov VA, Sakanyan EI. Russian pharmacopoeial practices and the prospects for future development. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya = The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2016;(2):4–7 (In Russ.)]
3. Меркулов ВА, Саканян ЕИ, Шемерянкина ТБ, Мочкина ОА, Бунятян НД. Общие фармакопейные статьи и фармакопейные статьи Государственной фармакопеи Российской Федерации XIII издания. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2015;(2):54–8. [Merkulov VA, Sakanyan EI, Shemeryankina TB, Mochikina OA, Bunyatyan ND. General monographs and monographs of the State pharmacopoeia of Russian Federation, XIII edition. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya = The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2015;(2):54–8 (In Russ.)]
4. Филиппова И. Фармакопея — гармонизация без потерь. *Ремедиум*. 2008;(12):8–9. [Filipova I. Pharmacopoeia — harmonization without risk of loss. *Remedium*. 2008;(12):8–9 (In Russ.)]
5. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 29 октября 2015 г. № 771 «Об утверждении общих фармакопейных статей и фармакопейных статей». [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation, October 29, 2015 No. 771 «On adoption of general monographs and monographs» (In Russ.)]
6. Федеральный закон Российской Федерации от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств». [Federal law of the Russian Federation, April 12, 2010, No. 61-FZ «On circulation of medicines» (In Russ.)]
7. Сакаева ИВ, Бунятян НД, Саканян ЕИ, Шишова ЛИ, Корсун ЛВ, Мочкина ОА и др. Лекарственные средства растительного происхождения в современных лекарственных формах: характеристика и классификация. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2013;(4):51–8. [Sakaeva IV, Bunyatyan ND, Sakanyan EI, Shishova LI, Korsun LV, Mochikina OA, et al. Herbal medicines in modern dosage forms: characteristics and classification. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya = The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2013; (4): 51–8 (In Russ.)]
8. Государственная фармакопея СССР: Общие методы анализа. 11-е изд. Вып. 1. М.: Медицина; 1987. [The State pharmacopoeia of the USSR. General Test Methods. 11th ed. Vol. 1. Moscow: Meditsina; 1987 (In Russ.)]
9. Государственная фармакопея СССР: Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье. 11-е изд. Вып. 2. М.: Медицина; 1990. [The State pharmacopoeia of the USSR. General Test Methods. Medicinal Herbal Raw Materials. 11th ed. Vol. 2. Moscow: Meditsina; 1990 (In Russ.)]
10. Государственная фармакопея Российской Федерации XIII изд. Т.1–3. М.; 2015. [The State pharmacopoeia of the Russian Federation. 13th ed., Moscow; 2015 (In Russ.)]
11. Государственная фармакопея СССР. 9-е изд. М.: Медгиз; 1961. [The State pharmacopoeia of the USSR. 9th ed. Moscow: Medgiz; 1961 (In Russ.)]
12. Государственная фармакопея СССР. 10-е изд. М.: Медицина; 1968. [The State pharmacopoeia of the USSR. 10th ed. Moscow: Meditsina; 1968 (In Russ.)]
13. Сорокина АА. Теоретическое и экспериментальное обоснование стандартизации настоев, отваров и сухих экстрактов из лекарственного растительного сырья: автореферат дис. ... д-ра фармацевтических наук. М.; 2002. [Sorokina AA. Theoretical and Experimental Substantiation of Standardization of Tinctures, Decoctions and Dry Extracts of Herbal Substances. Dr. Pharm. Sci. [thesis]. Moscow; 2002 (In Russ.)]
14. Краснюк ИИ. *Фармацевтическая технология. Технология лекарственных форм*. М.: Академия; 2005. [Krasnyuk II. *Pharmaceutical Technology. Dosage Forms Technology*. Moscow: Academia; 2005 (In Russ.)]
15. European Pharmacopoeia. 9th ed. Strasbourg; 2017. Available from: <http://online.edqm.eu/EN/entry.htm>
16. United States Pharmacopoeia, USP 40-NF 35; 2017. Available from: <http://www.uspnf.com/uspnf/display?cmd=jsp&page=chooser>

ОБ АВТОРАХ

Саканян Елена Ивановна, д-р фарм. наук, проф., директор Центра фармакопеи и международного сотрудничества ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-8536-4804>

Ковалева Елена Леонардовна, д-р фарм. наук, заместитель директора Центра экспертизы и контроля готовых лекарственных средств ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0003-4163-6219>

Фролова Лариса Николаевна, канд. фарм. наук, ведущий эксперт Управления по качеству лекарственных средств № 4 Центра экспертизы и контроля готовых лекарственных средств ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-7170-7220>

Шелестова Валентина Васильевна, канд. фарм. наук, ведущий эксперт Управления по качеству лекарственных средств № 4 Центра экспертизы и контроля готовых лекарственных средств ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России

AUTHORS

Elena I. Sakanyan, Dr. Sci. (Pharm.), Professor, Director of the Centre of Pharmacopoeia and International Collaboration of the FSBI «SCEEMP» of the Ministry of Health of Russia, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-8536-4804>

Elena L. Kovaleva, Dr. Sci. (Pharm.), Deputy Head of the Centre for Evaluation and Control of Medicinal Products of the FSBI «SCEEMP» of the Ministry of Health of Russia, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0003-4163-6219>

Larisa N. Frolova, Cand. Sci. (Pharm.), Leading Expert of Division No. 4 on Medicinal Products' Quality of the Centre for Evaluation and Control of Medicinal Products of the FSBI «SCEEMP» of the Ministry of Health of Russia, **ORCID:** <http://orcid.org/0000-0001-7170-7220>

Valentina V. Shelestova, Cand. Sci. (Pharm.), Leading Expert of Division No. 4 on Medicinal Products' Quality of the Centre for Evaluation and Control of Medicinal Products of the FSBI «SCEEMP» of the Ministry of Health of Russia

Статья поступила 28.12.2017
Принята к печати 22.08.2018

Article received 28 December 2017
Accepted for publication 22 August 2018