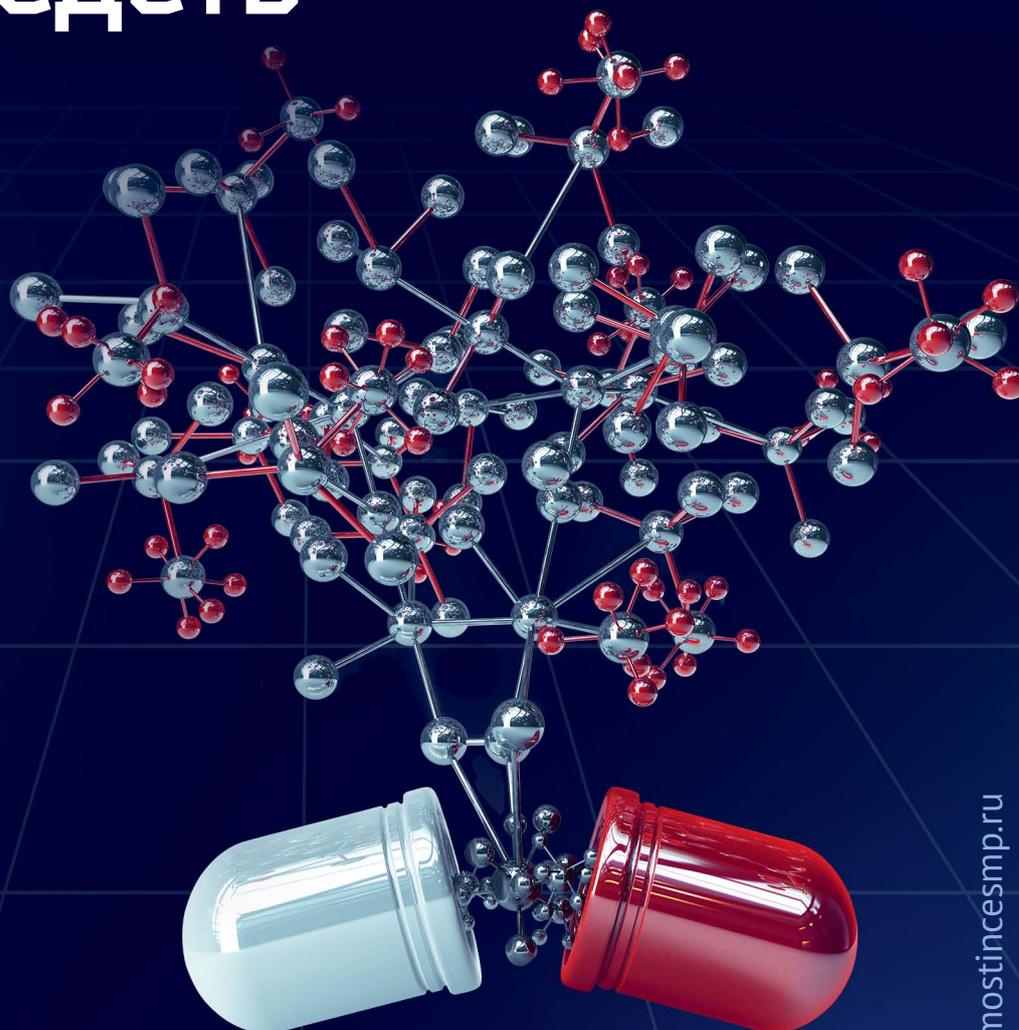


# Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств



## ГЛАВНАЯ ТЕМА:

Современные подходы к экспертизе  
лекарственных средств растительного происхождения

## QR-гид: документы в мгновенном доступе

### Рекомендации органов Евразийской экономической комиссии, регулирующие обращение лекарственных средств растительного происхождения



Рекомендация Коллегии Евразийской экономической комиссии от 10.05.2018 № 6 «О Руководстве по качеству лекарственных растительных препаратов».



Решение Коллегии Евразийской экономической комиссии от 16.04.2019 № 59 «О классификаторе лекарственного растительного сырья».



Рекомендация Коллегии Евразийской экономической комиссии от 12.02.2019 № 6 «О Руководстве по выбору тестов и критериев приемлемости для составления спецификаций на лекарственное растительное сырье, растительные фармацевтические субстанции (препараты на основе лекарственного растительного сырья) и лекарственных растительных препаратов».



Рекомендация Коллегии Евразийской экономической комиссии от 06.08.2019 № 24 «О Руководстве по контролю рисков микробной контаминации лекарственного растительного сырья, растительных фармацевтических субстанций (препаратов на основе лекарственного растительного сырья) и лекарственных растительных препаратов».



Решение Коллегии Евразийской экономической комиссии от 07.12.2021 № 169 «Об утверждении требований к исследованию стабильности растительных фармацевтических субстанций (препаратов на основе лекарственного растительного сырья) и лекарственных растительных препаратов» (начало действия – 10.12.2022).



Рекомендация Коллегии Евразийской экономической комиссии от 25.05.2021 № 8 «О Руководстве по оценке качества лекарственных препаратов на основе комбинаций лекарственного растительного сырья и (или) растительных фармацевтических субстанций (препаратов на основе лекарственного растительного сырья)».



Рекомендация Коллегии Евразийской экономической комиссии от 17.05.2022 № 20 «О Руководстве по указанию наименования и содержания лекарственного растительного сырья, растительных фармацевтических субстанций (препаратов на основе лекарственного растительного сырья) в общей характеристике лекарственного препарата для медицинского применения, инструкции по медицинскому применению (листочку-вкладышу) и маркировке лекарственного растительного препарата» (начало действия – 19.11.2022).

### Нормативные правовые акты, регулирующие экспертизу и регистрацию лекарственных средств



Постановление Правительства Российской Федерации от 05.04.2022 № 593 «Об особенностях обращения лекарственных средств для медицинского применения в случае дефектуры или риска возникновения дефектуры лекарственных препаратов в связи с введением в отношении Российской Федерации ограничительных мер экономического характера».



Постановление Правительства Российской Федерации от 23.03.2022 № 440 «Об утверждении особенностей внесения изменений в документы, содержащиеся в регистрационном досье на зарегистрированный лекарственный препарат для медицинского применения, в случае дефектуры или риска возникновения дефектуры лекарственных препаратов в связи с введением в отношении Российской Федерации ограничительных мер экономического характера».



Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 19.05.2022 № 339н «О межведомственной комиссии по определению дефектуры или риска возникновения дефектуры лекарственных препаратов, выдачи заключений об определении дефектуры или риска возникновения дефектуры лекарственных препаратов, о возможности (невозможности) временного обращения серии (партии) незарегистрированного лекарственного препарата и о возможности (невозможности) обращения в Российской Федерации серии (партии) лекарственного препарата в упаковке, предназначенной для обращения на территории иностранных государств, лекарственных препаратов, в отношении которых есть дефектура или риск ее возникновения, в связи с введением в отношении Российской Федерации ограничительных мер экономического характера, а также об утверждении форм указанных заключений»

### Акты органов Евразийского экономического союза, регулирующие обращение лекарственных средств



Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 17.03.2022 № 36 «О внесении изменений в Правила регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения»



Решение Коллегии Евразийской экономической комиссии от 30.06.2017 № 79 (ред. от 19.04.2022) «О Требованиях к электронному виду заявлений и документов регистрационного досье, представляемых при осуществлении регистрации и экспертизы лекарственных препаратов для медицинского применения»



Решение Коллегии Евразийской экономической комиссии от 17.09.2019 № 159 (ред. от 21.12.2021) «О классификаторе видов документов регистрационного досье лекарственного препарата и справочнике структурных элементов регистрационного досье лекарственного препарата»

Расширенный перечень нормативных документов в области регулирования экспертизы и регистрации лекарственных средств представлен на сайте ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России <https://www.regmed.ru> в разделе «Документы».



## Уважаемые коллеги!

Фармацевтические субстанции растительного происхождения и лекарственные растительные препараты сегодня как никогда востребованы на мировом фармацевтическом рынке. Разработка новых растительных препаратов, содержащих комплекс биологически активных веществ природного происхождения, а также совершенствование методов стандартизации уже существующих препаратов, являются предметом многих научных исследований. Этот интерес неслучаен: усиление влияния ятрогении на организм человека нередко затрудняет лечение и профилактику многих заболеваний. Поэтому внимание специалистов обращено к альтернативным источникам активных субстанций, которыми стали биологически активные вещества лекарственных растений. Фенольные соединения, полисахариды, алкалоиды и другие соединения проявляют многие виды фармакологической активности и могут быть успешно использованы для создания эффективных препаратов

с целью лечения социально значимых заболеваний.

Богатая флора России служит потенциальным источником получения новых видов лекарственного растительного сырья для введения в официальную медицину. Появляются новые подходы к изучению метаболома лекарственных растений. Применение современных физико-химических методов анализа дает возможность установить структуру новых соединений и провести их стандартизацию. Поэтому перспектива развития рынка лекарственных растительных препаратов очевидна.

С другой стороны, гармонизация фармакопейных требований в разных странах обуславливает необходимость унификации методов и методик для анализа лекарственных препаратов. Все эти актуальные вопросы обсуждаются авторами в рамках главной темы данного номера журнала – «Современные подходы к экспертизе лекарственных средств растительного происхождения».

*Искренне ваша,  
главный редактор*

**Косенко  
Валентина Владимировна**

## Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств

Рецензируемый научно-практический журнал

### Учредитель и издатель:

ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России)

### Главный редактор:

Косенко Валентина Владимировна,  
канд. фарм. наук

### Шеф-редактор:

Федотова О.Ф.  
тел.: +7 (495) 121-06-00 (доб. 63-05)  
[Fedotovaof@expmed.ru](mailto:Fedotovaof@expmed.ru)

### Ответственный редактор:

Гойкалова О.Ю., канд. биол. наук, доц.

### Научные редакторы:

Молчан Н.В., канд. фарм. наук  
Хрущева М.Л., канд. хим. наук

### Редактор:

Калиничев С.А., канд. фарм. наук

### Редактор перевода:

Балтина Л.А.

### Адрес учредителя и редакции:

127051, Москва, Петровский б-р, д. 8, стр. 2  
тел.: +7 (499) 190-18-18  
(доб. 63-41, 63-65)  
[vedomosti@expmed.ru](mailto:vedomosti@expmed.ru)

Журнал основан в 2005 году.

Выходит ежеквартально (четыре выпуска в год).

Журнал открытого доступа, индексируется в российских и международных реферативных и индексных базах данных:

Chemical Abstracts (CAS), Embase, Российский индекс научного цитирования (РИНЦ), его архив включен в базы крупнейших агрегаторов научных ресурсов и библиотек EBSCO, WorldCat, DOAJ, Российская государственная библиотека, Академия Google (Google Scholar), Кибер-Ленинка, BASE, Dimensions, DOAJ, Open Archives Initiative, ResearchBib, РГБ, Соционет, Research4life, Lens.org, Openaire.eu, Ulrichsweb, Mendeley, Unpaywall, OpenCitations и др.

Входит в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук.

В журнале освещаются передовые достижения по вопросам стандартизации и оценки качества лекарственных препаратов различных групп, разработки и совершенствования методик фармацевтического анализа, методологии экспертизы лекарственных средств, в том числе по установлению их взаимозаменяемости, обсуждаются новые высокотехнологичные методы доклинических и клинических исследований лекарственных средств, рассматриваются актуальные проблемы фармакологии, клинической медицины, вопросы рационального применения лекарственных препаратов на основе принципов персонализированной терапии.

К публикации в журнале принимаются обзорные и оригинальные статьи, краткие сообщения, методические материалы, тематика которых соответствует фармацевтическим и медицинским отраслям науки и следующим научным специальностям:

- Промышленная фармация и технология получения лекарств; Фармацевтическая химия, фармакогнозия; Организация фармацевтического дела;
- Фармакология, клиническая фармакология.

[www.vedomostincesmp.ru](http://www.vedomostincesmp.ru)

Плата за публикацию статьи и рецензирование рукописи не взимается  
Контент доступен по лицензии Creative Commons Attribution International 4.0 CC-BY

|                     |  |
|---------------------|--|
| Подписано в печать: | 29.06.2022   |
| Дата выхода в свет  | 06.07.2022   |
| Подписной индекс    | в каталоге «Пресса России» – 57942,<br>в каталоге агентства «Урал-Пресс» – 57942 |

## Редакционная коллегия:

### Главный редактор

**Косенко В.В.**, канд. фарм. наук, ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Москва, Россия)

### Заместители главного редактора

**Петров В.И.**, академик РАН, д-р мед. наук, проф., ВолгГМУ (Волгоград, Россия)

**Родин И.А.**, д-р хим. наук, проф., МГУ им. М.В. Ломоносова, ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Москва, Россия)

### Ответственный секретарь

**Хрущева М.Л.**, канд. хим. наук, ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, (Москва, Россия)

### Члены редакционной коллегии

**Астапенко Е.М.**, канд. техн. наук, Минздрав России (Москва, Россия)

**Бобизода Г.М.**, д-р биол. наук, д-р фарм. наук, проф., ТГПУ им. С. Айни (Душанбе, Республика Таджикистан)

**Бунятян Н.Д.**, д-р фарм. наук, проф., ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Москва, Россия)

**Гейн В.Л.**, д-р хим. наук, проф., ПГФА (Пермь, Россия)

**Глаголев С.В.**, Минздрав России (Москва, Россия)

**Горячев Д.В.**, д-р мед. наук, ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Москва, Россия)

**Гравель И.В.**, д-р фарм. наук, проф., Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия)

**Дмитриев В.А.**, канд. мед. наук, Ассоциация российских фармацевтических производителей (Москва, Россия)

**Дурнев А.Д.**, член-корр. РАН, д-р мед. наук, проф., НИИ фармакологии им. В. В. Закусова (Москва, Россия)

**Егорова С.Н.**, д-р фарм. наук, проф., Казанский ГМУ (Казань, Россия)

**Звартау Э.Э.**, д-р мед. наук, проф., Первый СПбГМУ им. И.П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия)

**Кайтель Сьюзан, Ph.D.**, Федеральный институт лекарственных средств и медицинских изделий (Бонн, Германия)

**Ковалева Е.Л.**, д-р фарм. наук, ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Москва, Россия)

**Коваленко С.Н.**, д-р хим. наук, проф., ХНУ им. В. Н. Каразина (Харьков, Украина)

**Кузьмина Н.Е.**, д-р хим. наук, ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Москва, Россия)

**Макарова М.Н.**, д-р мед. наук, НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ» (Ленинградская область, Россия)

**Ордабаева С.К.**, д-р фарм. наук, проф., Южно-Казахстанская медицинская академия (Шымкент, Республика Казахстан)

**Покровский М.В.**, д-р мед. наук, проф., БелГУ (Белгород, Россия)

**Прокофьев А.Б.**, д-р мед. наук, проф., ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Москва, Россия)

**Ремезова И.П.**, д-р фарм. наук, проф., ПМФИ (Пятигорск, Россия)

**Рождественский Д.А.**, канд. мед. наук, Департамент технического регулирования и аккредитации ЕЭК (Москва, Россия)

**Самылина И.А.**, член-корр. РАН, д-р фарм. наук, проф., Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия)

**Сычев Д.А.**, акад. РАН, д-р мед. наук, проф., РМАНПО (Москва, Россия)

**Сюбаев Р.Д.**, д-р мед. наук, ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Москва, Россия)

**Тулегонова А.У.**, д-р фарм. наук, проф., Фармакопейный комитет ЕАЭС (Москва, Россия)

**Хохлов А.Л.**, акад. РАН, д-р мед. наук, проф., ЯГМУ (Ярославль, Россия)

**Шимановский Н.Л.**, член-корр. РАН, д-р мед. наук, проф., РНИМУ им. Н. И. Пирогова (Москва, Россия)

**Ягудина Р.И.**, д-р фарм. наук, проф., Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Москва, Россия)

**Якушева Е.Н.**, д-р мед. наук, проф., РязГМУ (Рязань, Россия)

|                    |  |
|--------------------|--|
| <b>Регистрация</b> | Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций. Свидетельство ПИ № ФС77-82931 от 14 марта 2022 г. |
| <b>Исполнитель</b> | ООО «НЭИКОН ИСП»: 115114, Москва, ул. Летниковская, д. 4, стр. 5   |
| <b>Типография</b>  | ООО «Издательство «Триада»: 170034, Тверь, пр. Чайковского, д. 9, оф. 514  |
| <b>Тираж</b>       | 100 экз. Цена свободная  |

# The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products

## Regulatory Research and Medicine Evaluation

Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya  
Regulyatornye issledovaniya i ekspertiza lekarstvennykh sredstv

A peer-reviewed research and practice journal

### Founder and publisher:

Federal State Budgetary Institution "Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products" of the Ministry of Health of the Russian Federation

### Editor-in-Chief:

**Valentina V. Kosenko**,  
Cand. Sci. (Pharm.)

### Managing Editor:

**Olga F. Fedotova**  
tel.: +7 (495) 121-06-00 (ext. 63-05)  
[Fedotovaof@expmed.ru](mailto:Fedotovaof@expmed.ru)

### Executive Editor:

**Olga Yu. Goykalova**, Cand. Sci. (Biol.), Assoc. Prof.

### Science Editor:

**Nina V. Molchan**, Cand. Sci. (Pharm.)  
**Maria L. Khrushcheva**, Cand. Sci. (Chem.)

### Editor:

**Sergey A. Kalinichev**, Cand. Sci. (Pharm.)

### Translation Editor:

**Liubov A. Baltina**

### Postal address of the founder and editorial office:

8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051  
tel.: +7 (499) 190-18-18  
(ext. 63-41, 63-65);  
[vedomosti@expmed.ru](mailto:vedomosti@expmed.ru)

Founded in 2005.

Published quarterly (four issues per year).

This is an open access journal indexed in Russian and international abstracting and indexing databases: Chemical Abstracts (CAS), Embase, Russian Science Citation Index (RSCI) with the archive included in major aggregator databases, such as EBSCO, WorldCat, DOAJ, Russian State Library, Google Academy (Google Scholar), CyberLeninka, BASE, Dimensions, DOAJ, Open Archives Initiative, ResearchBib, RSL, Socionet, Research4life, Lens.org, Openaire.eu, Ulrichsweb, Mendeley, Unpaywall, OpenCitations, etc.

The journal is included in the official List of peer-reviewed scientific journals which guarantee acknowledgement of the published research by the State Commission that grants Candidate of Science and Doctor of Science degrees.

The journal covers advances in the areas of standardisation and quality control of various groups of medicines, development and improvement of analytical test procedures, approaches to evaluation of medicinal products, including assessment of medicine interchangeability, discusses new sophisticated methods of preclinical and clinical research, relevant issues of pharmacology, clinical medicine, rational use of medicines based on personalised medicine principles.

The journal publishes reviews and original articles, brief communications, guidance materials related to medical and pharmaceutical sciences and the following specialist fields:

- Pharmaceutical formulation and manufacturing; Pharmaceutical chemistry and pharmacognosy; Pharmaceutical management;
- Pharmacology, clinical pharmacology.

[www.vedomostincesmp.ru](http://www.vedomostincesmp.ru)

There is no fee for publishing an article and reviewing a manuscript  
The content is licensed under Creative Commons Attribution International 4.0 CC-BY

|                             |   |
|-----------------------------|---|
| <b>Passed for printing:</b> | 29.06.2022  |
| <b>Date of publication:</b> | 06.07.2022  |
| <b>Subscription codes</b>   | provided in the catalogues of Pressa Rossii – 57942     |
|                             | provided in the catalogues of Ural-Press agency – 57942 |

© Compilation, design. Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, 2022

## Editorial Board:

### Editor-in-Chief

**Valentina V. Kosenko**, Cand. Sci. (Pharm.) (Moscow, Russia)

### Deputy Editor-in-Chief

**Vladimir I. Petrov**, Academician of RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Volgograd State Medical University (Volgograd, Russia)

**Igor A. Rodin**, Dr. Sci. (Chem.), Prof., Lomonosov Moscow State University, Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)

### Executive Editor

**Maria L. Khrushcheva**, Cand. Sci. (Chem.) (Moscow, Russia)

### Editorial Board Members

**Elena M. Astapenko**, Cand. Sci. (Tech.), Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russia)

**Gulomkodir M. Bobizoda**, Dr. Sci. (Biol.), Dr. Sci. (Pharm.), Prof., Aini Tajik State Pedagogical University (Dushanbe, Republic of Tajikistan)

**Natalia D. Bunyatyan**, Dr. Sci. (Pharm.), Prof., Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)

**Vladimir L. Gein**, Dr. Sci. (Chem.), Prof., Perm State Pharmaceutical Academy (Perm, Russia)

**Sergey V. Glagolev**, Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russia)

**Dmitry V. Goryachev**, Dr. Sci. (Med.), Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)

**Irina V. Gravel**, Dr. Sci. (Pharm.), Prof., I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

**Victor A. Dmitriev**, Cand. Sci. (Med.), Association of the Russian Pharmaceutical Manufacturers (Moscow, Russia)

**Andrey D. Durnev**, Corr. Member of RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Zakusov Institute of Pharmacology (Moscow, Russia)

**Svetlana N. Egorova**, Dr. Sci. (Pharm.), Prof., Kazan State Medical University (Kazan, Russia)

**Edwin E. Zvartau**, Dr. Sci. (Med.), Prof., Pavlov First Saint Petersburg State Medical University (Saint Petersburg, Russia)

**Susanne Keitel**, Ph.D., Federal Institute for Drugs and Medical Devices (Bonn, Germany)

**Elena L. Kovaleva**, Dr. Sci. (Pharm.), Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)

**Sergey N. Kovalenko**, Dr. Sci. (Chem.), Prof., V.N. Karazin Kharkiv National University (Kharkiv, Ukraine)

**Natalia E. Kuz'mina**, Dr. Sci. (Chem.), Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)

**Marina N. Makarova**, Dr. Sci. (Med.), Research and Manufacturing Company 'HOME OF PHARMACY' (Leningrad Region, Russia)

**Saule K. Ordabaeva**, Dr. Sci. (Pharm.), Prof., South Kazakhstan Medical Academy (Shymkent, Republic of Kazakhstan)

**Mikhail V. Pokrovsky**, Dr. Sci. (Med.), Prof., Belgorod State University (Belgorod, Russia)

**Alexey B. Prokofiev**, Dr. Sci. (Med.), Prof., Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)

**Irina P. Remezova**, Dr. Sci. (Pharm.), Prof., Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute (Pyatigorsk, Russia)

**Dmitry A. Rozhdestvensky**, Cand. Sci. (Med.), Department for Technical Regulation and Accreditation of the Eurasian Economic Commission (Moscow, Russia)

**Irina A. Samylina**, Corr. Member of RAS, Dr. Sci. (Pharm.), Prof., I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

**Dmitry A. Sychev**, Academician of RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)

**Rashid D. Syubaev**, Dr. Sci. (Med.), Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (Moscow, Russia)

**Ardak U. Tulegenova**, Dr. Sci. (Pharm.), Prof., Pharmacopoeial Committee of the Eurasian Economic Union

**Alexander L. Khokhlov**, Academician of RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Yaroslavl State Medical University (Yaroslavl, Russia)

**Nikolay L. Shimanovsky**, Corr. Member of RAS, Dr. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

**Roza I. Yagudina**, Dr. Sci. (Pharm.), Prof., I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russia)

**Elena N. Yakusheva**, Dr. Sci. (Med.), Prof., Ryazan State Medical University (Ryazan, Russia)

|                           |  |
|---------------------------|--|
| <b>Registration</b>       | The journal is registered as mass media by the Federal Service for Supervision of Communications, Information Technologies and Mass Communications. Certificate PI No. FS77-82931 dated March 14, 2022 |
| <b>Contract publisher</b> | NEICON ISP LLC: 4/5 Letnikovskaya St., Moscow 115114   |
| <b>Printing office</b>    | "Triada" publishing house: 9 Tchaikovsky Ave, office 514, Tver 170034  |
| <b>Print run</b>          | 100 copies. Free price   |

|  |  |                          |  |
|--|--|--------------------------|--|
|  |  | <b>ЭКСПЕРТНОЕ МНЕНИЕ</b> |  |
|  | <i>О.В. Гунар</i>  | <b>120</b>               | Рекомендации по составлению требований к микробиологической чистоте и стерильности лекарственных средств   |
|  | <i>Е.О. Степанюк, Н.П. Неугодова</i>   | <b>124</b>               | Рекомендации по выбору тест-дозы для проведения испытания по показателю «Аномальная токсичность»   |
|  |  |                          | <b>ГЛАВНАЯ ТЕМА: СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЭКСПЕРТИЗЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ</b>  |
|  | <i>В.А. Куркин</i>   | <b>127</b>               | Актуальные аспекты стандартизации сырья и препаратов, содержащих фенольные соединения  |
|  | <i>О.В. Евдокимова, М.Н. Лякина, А.В. Бекетова, Л.А. Ладыгина, А.П. Щетинина</i> | <b>142</b>               | Гармонизация фармакопейных требований при определении близкородственных видов в лекарственных средствах растительного происхождения  |
|  | <i>С.В. Овсиенко, Н.Е. Кузьмина, В.М. Шукин, Е.А. Хорольская</i>                 | <b>149</b>               | Разработка комплексного подхода к оценке содержания элементарных загрязнителей в нативных продуктах на основе лекарственного растительного сырья и его применение к семенам тыквы  |
|  | <i>А.В. Бекетова, О.В. Евдокимова, М.Н. Лякина</i>                               | <b>161</b>               | Совершенствование методов стандартизации лекарственных средств на основе алоэ древовидного   |
|  | <i>М.С. Галенко, Р.Н. Аляутдин, И.В. Гравель</i>                                 | <b>173</b>               | Применение атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно-связанной плазмой для анализа тяжелых металлов и мышьяка в настояшках   |
|  | <i>И.Н. Зилфикаров, Ж.В. Дайронас, И.И. Бочарева, Б.Г. Бочкарев</i>              | <b>183</b>               | Основные аспекты сквозной стандартизации сырья и лекарственных препаратов эвкалипта прутовидного   |
|  | <i>В.М. Шукин, Е.А. Блинкова, Н.Е. Кузьмина, А.И. Лутцева</i>                    | <b>193</b>               | Содержание тяжелых металлов, мышьяка и алюминия в листьях мяты и продуктах на их основе  |
|  |  |                          | <b>КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ</b>  |
|  | <i>В.И. Петров, Б.Е. Толкачев</i>  | <b>205</b>               | Количественная клиническая фармакология и пациент-ориентированные технологии здравоохранения: перспективы 2030   |
|  |  |                          | <b>ПРАВОВЫЕ АСПЕКТЫ ЭКСПЕРТИЗЫ И РЕГИСТРАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ</b>   |
|  | <i>Е.М. Рычихина</i>   | <b>214</b>               | Особые меры в области процедуры регистрации лекарственных средств в условиях введения в отношении Российской Федерации экономических ограничений   |
|  |  |                          | <b>РЕГИСТРАЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ПО ПРОЦЕДУРЕ ЕАЭС</b>   |
|  | <i>О.Г. Нефидова, Д.В. Бабаскин, А.Д. Сазонов, А.А. Камалетдинова</i>            | <b>222</b>               | Анализ основных изменений в правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения в рамках Евразийского экономического союза   |
|  |  |                          | <b>РЕТРАКЦИЯ</b>   |
|  |  | <b>227</b>               | Ретракция статьи: Ряженев В.В., Горохова С.Г., Бунятян Н.Д. Возможности метода «анализ влияния на бюджет» при проведении фармакоэкономических исследований<br>Ретракция статьи: Миронов А.Н., Сакаева И.В., Дудченко В.В., Корнеева Л.В., Яворский А.Н. Международный опыт экспертизы наименований лекарственных препаратов: Европейское агентство по лекарственным средствам<br>Ретракция статьи: Саканян Е.И., Бунятян Н.Д., Лякина М.Н., Терешина Н.С., Шемерянкина Т.Б., Постоюк Н.А. Лекарственные формы и их место в современной гомеопатической практике<br>Ретракция статьи: Якушев В.И., Покровский М.В., Бесхмельницкая Е.А., Мясищев О.В., Литвинова А.С., Кривошапова И.И., Демченко С.А. Аргиназа II – новая мишень для создания эндотелиопротекторов<br>Ретракция статьи: Журавлева М.В., Кулес В.Г., Прокофьев А.Б., Архипов В.В., Олефир Ю.В., Сереброва С.Ю., Соколов А.В., Сычев Д.А. Эффективность и безопасность применения лекарственных средств: значение и возможности клинической фармакологии |

# Contents

Volume 12, No. 2 2022

|   |     |   |  |
|---|-----|---|--|
|   |     | <b>EXPERT OPINION</b>   |  |
| O.V. Gunar  | 120 | Recommendations on Describing the Requirements for Microbiological Quality and Sterility of Medicinal Products  |  |
| E.O. Stepanuk, N.P. Neugodova   | 124 | Recommendations for Choosing a Test Dose for Abnormal Toxicity Testing  |  |
|   |     | <b>MAIN TOPIC: CURRENT APPROACHES TO EVALUATION OF HERBAL MEDICINES</b>   |  |
| V.A. Kurkin   | 127 | Relevant Aspects of Standardisation of Plant Raw Materials and Herbal Medicinal Products Containing Phenolic Compounds  |  |
| O.V. Evdokimova, M.N. Lyakina, A.V. Beketova, L.A. Ladygina, A.P. Shchetinina | 142 | Harmonisation of Pharmacopoeial Requirements for Identification of Closely Related Species in Herbal Medicinal Products   |  |
| S.V. Ovsienko, N.E. Kuz'mina, V.M. Shchukin, E.A. Khorolskaya                 | 149 | Development of a Comprehensive Approach to Assessing the Content of Elemental Contaminants in Native Herbal Medicinal Products, Using Pumpkin Seeds as a Case Study   |  |
| A.V. Beketova, O.V. Evdokimova, M.N. Lyakina                                  | 161 | Improvement of Methods for Standardisation of Medicines Based on <i>Aloe arborescens</i>  |  |
| M.S. Galenko, R.N. Alyautdin, I.V. Gravel                                     | 173 | Inductively Coupled Plasma-Atomic Emission Spectrometry for the Analysis of Heavy Metals and Arsenic in Tinctures   |  |
| I.N. Zil'fkarov, J.V. Daironas, I.I. Bochkareva, B.G. Bochkarev               | 183 | The Main Aspects of End-to-End Standardisation of Herbal Drugs, Herbal Drug Preparations, and Herbal Medicinal Products of <i>Eucalyptus viminalis</i>  |  |
| V.M. Shchukin, E.A. Blinkova, N.E. Kuz'mina, A.I. Luttseva                    | 193 | The Content of Heavy Metals, Arsenic, and Aluminum in Mint Leaves and Products  |  |
|   |     | <b>CLINICAL PHARMACOLOGY</b>  |  |
| V.I. Petrov, B.E. Tolkachev   | 205 | Quantitative Clinical Pharmacology and Patient-Centered Healthcare Technologies: Perspectives 2030  |  |
|   |     | <b>LEGAL ASPECTS OF MEDICINES EVALUATION AND REGISTRATION</b>   |  |
| E.M. Rychikhina   | 214 | Special Provisions for the Medicines Registration Procedure in Response to Economic Restrictions Imposed on the Russian Federation  |  |
|   |     | <b>REGISTRATION OF MEDICINES UNDER THE EAEU PROCEDURE</b>   |  |
| O.G. Nefidova, D.V. Babaskin, A.D. Sazonov, A.A. Kamaletdinova                | 222 | Analysis of the Main Changes in Assessment and Approval of Medicines for Human Use in the Eurasian Economic Union   |  |
|   |     | <b>RETRACTION</b>   |  |
|   | 227 | Retraction of the article Ryazhenov V.V., Gorokhova S.G., Bunyatyan N.D. Opportunities of the method «Budget impact analysis» for performing pharmacoeconomic research  |  |
|   |     | Retraction of the article Mironov A.N., Sakaeva I.V., Dudchenko V.V., Korneeva L.V., Yavorsky A.N. International experience in drug names assessment: european medicines agency   |  |
|   |     | Retraction of the article Sakanyan E.I., Bunyatyan N.D., Lyakina M.N., Tereshina N.S., Shemeryankina T.B., Postoyuk N.A. Dosage forms and their role in modern homeopathic practice   |  |
|   |     | Retraction of the article Yakushev V.I., Pokrovsky M.V., Beskhnelnitsyna E.A., Myasishcheva O.V., Litvinova A.S., Krivoschapova I.I., Demchenko S.A. Arginase II – a new target in the development of endothelium protectors          |  |
|   |     | Retraction of the article Zhuravleva M.V., Kukes V.G., Prokofiev A.B., Arkhipov V.V., Olefir Yu.V., Serebrova S.Yu., Sokolov A.V., Sychev D.A. Efficacy and safety of medicines: the value and opportunities of clinical pharmacology |  |



О.В. Гунар 

## Рекомендации по составлению требований к микробиологической чистоте и стерильности лекарственных средств

*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

Предложены рекомендации к изложению методик оценки качества лекарственных средств по показателям «Стерильность» и «Микробиологическая чистота» согласно требованиям Государственной фармакопеи Российской Федерации и Фармакопеи Евразийского экономического союза. Указанные показатели качества обязательно должны присутствовать в нормативной документации (НД) и спецификации любого лекарственного препарата (ЛП). Рассмотрены особенности составления соответствующих разделов НД. Необходимо привести и обосновать требования к качеству, ссылку на рекомендуемую методику испытания или ее описание, указать отличия от стандартной методики. Стандартизация подхода к контролю микробиологического качества ЛП позволит безошибочно выполнять испытания, получать достоверный результат и обеспечивать безопасность применения ЛП пациентами.

**Ключевые слова:** лекарственное средство; качество; стерильность; микробиологическая чистота

**Для цитирования:** Гунар О.В. Рекомендации по составлению требований к микробиологической чистоте и стерильности лекарственных средств. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств.* 2022;12(2):120–123. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2022-12-2-120-123>

O.V. Gunar 

## Recommendations on Describing the Requirements for Microbiological Quality and Sterility of Medicinal Products

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

### ABSTRACT

The paper presents recommendations on describing analytical procedures for evaluation of medicinal products in terms of sterility and microbiological quality in accordance with the State Pharmacopoeia of the Russian Federation and the Pharmacopoeia of the EAEU. These quality attributes should be covered in Product specification files for any medicinal product. The paper describes specific considerations for preparation of the corresponding sections of the Russian or EAEU Product specification files. It is necessary to provide and justify quality requirements, refer to or describe the recommended analytical procedure and indicate differences, if any, from the standard one. Standardisation of the approach to microbiological quality control of medicinal products will allow analysts to accurately perform the tests, get reliable results and ensure the safety of medicinal products.

**Key words:** medicinal products; quality; sterility; microbiological quality

**For citation:** Gunar O.V. Recommendations on describing the requirements for microbiological quality and sterility of medicinal products. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya. Regulatorynye issledovaniya i ekspertiza lekarstvennykh sredstv = Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. Regulatory Research and Medicine Evaluation.* 2022;12(2):120–123. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2022-12-2-120-123>

Обязательными показателями качества всех лекарственных препаратов (ЛП) и фармацевтических субстанций (ФС) являются:

- «Стерильность» — для парентеральных препаратов, глазных капель и др.<sup>1</sup>,
- «Микробиологическая чистота» — для нестерильных ЛП и ФС.

Соответствие заявленным требованиям по стерильности или микробиологической чистоте является гарантией безопасности применения ЛП пациентами, поэтому при составлении проектов нормативной документации (НД) для любого ЛП текст методики, нормы и требования в соответствующих разделах НД должны быть сформулированы таким образом, чтобы выполненные испытания продемонстрировали достоверные результаты, а представленные методики позволили избежать системных ошибок.

**Требования к составлению раздела «Стерильность».** При использовании стандартных методик<sup>2</sup> следует указать рекомендуемую методику испытания, например прямой посев или мембранную фильтрацию. Нет необходимости указывать в разделе «Стерильность» сразу две методики, так как необоснованно будут потрачены образцы дорогостоящих препаратов, питательные среды, расходные материалы и трудовые ресурсы. Результат согласно требованиям должен быть один — «стерильно». Использование методики мембранной фильтрации является предпочтительным, так как позволяет повысить достоверность получаемых результатов.

При наличии каких-либо особенностей испытания образцов, например при выявлении антимикробного действия лекарственного средства, следует указать способ нейтрализации, вид мембранных фильтров, вид и количество промывной жидкости для отмывания мембраны, необходимо обозначить отличия приведенной методики от стандартного подхода и подтвердить

применимость усовершенствованных методик результатами валидационных исследований.

Одним из проблемных вопросов, рассматриваемых при составлении проектов НД производителями ЛС и при выполнении лабораторной экспертизы, является количество образца, требуемого для анализа с учетом доказательств применимости методики с использованием тест-микроорганизмов. Особенно это касается дорогостоящих препаратов, которые упакованы в индивидуальные упаковки объемом 1 мл и менее.

При расчете требуемого количества образца необходимо следовать рекомендациям Государственной фармакопеи Российской Федерации<sup>3</sup> (ГФ РФ) и Фармакопеи Евразийского экономического союза<sup>4</sup> (ЕАЭС), гармонизированным между собой, а также рекомендациям ведущих мировых фармакопей. Минимальное количество (10% или 4 единицы ЛП) возможно взять на анализ в том случае, если объем выпущенной серии составляет не более 100 единиц. Если количество единиц в серии неизвестно, то используют максимальное количество, указанное в таблице ОФС «Стерильность»<sup>5</sup>.

Срок анализа 14 сут может быть сокращен, если применяются альтернативные микробиологические экспресс-методики, реализуемые с использованием специфического оборудования. Использование для анализа альтернативных микробиологических методик следует экспериментально обосновать, выполнив валидационные исследования согласно ОФС «Валидация микробиологических методик»<sup>6</sup>.

Подобные валидационные исследования были проведены в лаборатории микробиологии ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России для доказательства применения альтернативной методики определения стерильности, основанной на фиксации диоксида углерода в питательной среде

<sup>1</sup> Руководство по составлению нормативной документации на препараты в лекарственных формах для парентерального применения. М.: Миттель Пресс; 2017.

<sup>2</sup> ОФС.1.2.4.0003.15. Стерильность. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 1. М.; 2018.

<sup>3</sup> Там же.

<sup>4</sup> ОФС 2.1.6.1. Стерильность. Фармакопея Евразийского экономического союза.

<sup>5</sup> ОФС.1.2.4.0003.15. Стерильность. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 1. М.; 2018.

<sup>6</sup> ОФС.1.1.0021.18. Валидация микробиологических методик. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 1. М.; 2018.

с использованием прибора BacT/ALERT® Dual-T (bioMérieux, Франция)<sup>7</sup>.

**Требования к составлению раздела «Микробиологическая чистота».** В данном разделе НД и в спецификации следует указать требования к качеству ЛП, так называемые критерии приемлемости в соответствии с рекомендациями:

- ГФ РФ текущего издания (ОФС.1.2.4.0002.18 «Микробиологическая чистота»),
- Фармакопеи ЕАЭС (ОФС 2.3.1.2 «Требования к микробиологической чистоте лекарственных препаратов, фармацевтических субстанций и вспомогательных веществ для их производства» и ОФС 2.3.1.4 «Требования к микробиологической чистоте фармацевтических субстанций растительного происхождения, лекарственных растительных препаратов и экстрактов, используемых для их получения»).

В соответствующий раздел НД и спецификацию могут быть включены как цифровые обозначения категорий, так и указание требуемых нормативов по качеству в соответствии со способом применения/путем введения препарата. Например, для ЛП в виде таблеток, содержащих субстанции и вспомогательные вещества синтетического происхождения, можно установить критерии приемлемости, указав или категорию (в данном случае 3А), или конкретные нормативы по предельному содержанию микроорганизмов (не более  $10^3$  КОЕ) и дрожжевых и плесневых грибов (не более  $10^2$  КОЕ) при отсутствии *Escherichia coli* в 1 г.

Введение иных, так называемых индивидуальных, нормативов допустимо, но требует обоснования.

Для фармацевтических субстанций (за исключением фармацевтических субстанций растительного происхождения) согласно Фармакопее ЕАЭС общее число аэробных микроорганизмов должно составлять не более  $10^3$  КОЕ в 1 г (мл), а общее число дрожжевых и плесневых грибов – более  $10^2$  КОЕ в 1 г (мл).

На основании анализа рисков могут быть установлены иные критерии приемлемости качества фармацевтических субстанций и вспомогательных веществ (например, таблица 2.3.1.2.-2 ОФС

2.3.1.2 Фармакопеи ЕАЭС). При этом учитывают особенности производственного процесса и назначение ЛП, для получения которого используется фармацевтическая субстанция.

Особое внимание при установлении критериев приемлемости в отношении микроорганизмов следует уделять препаратам, применяемым в педиатрической практике. В примечании 3 к таблицам 1 и 2<sup>8</sup> и таблицам 2.3.1.2.-1 – 2.3.1.2.-2<sup>9</sup> указано, что для ЛП для детей следует установить более строгие нормы:

- в 1 г (мл) препаратов для детей (от 0 до 1 года) – не более 50 аэробных микроорганизмов, не более 10 дрожжевых и плесневых грибов (суммарно) при отсутствии энтеробактерий, устойчивых к желчи, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*;
- в 1 г (мл) лекарственных препаратов для приема внутрь для детей (старше 1 года) – не более 500 аэробных микроорганизмов, не более 50 дрожжевых и плесневых грибов (суммарно) при отсутствии энтеробактерий, устойчивых к желчи, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*.

Однако обоснованно возникает вопрос, связанный с рекомендованными нормами для жидких ЛП на основе фармацевтических субстанций синтетического происхождения для взрослых пациентов (категория 3А). Для указанных препаратов определены более жесткие требования, а именно не более 100 аэробных микроорганизмов, не более 10 дрожжевых и плесневых грибов (суммарно) при отсутствии *Escherichia coli*.

Для устранения выявленного недоразумения необходимо устанавливать требования к жидким препаратам для детей с допустимым количественным содержанием микроорганизмов не выше, чем для ЛП, которые применяют взрослые пациенты. А именно: в 1 г (мл) жидких лекарственных препаратов для приема внутрь и мягких препаратов для применения местно/наружно для детей (старше 1 года) – не более 100 аэробных микроорганизмов, не более 10 дрожжевых и плесневых грибов (суммарно) при отсутствии энтеробактерий, устойчивых к желчи, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*.

<sup>7</sup> Рошина МВ. Применение альтернативных микробиологических методов для испытания стерильности лекарственных препаратов: дис. ... канд. фарм. наук. М.; 2018.

Sakhno NG, Gunar OV, Roshchina MV. Fungal detection using BacT/ALERT DUAL-T while sterility testing of pharmaceutical products. *Eur J Parenter Pharm Sci.* 2019;24(1):6–11.

<sup>8</sup> ОФС.1.2.4.0002.18. Микробиологическая чистота. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 1. М.; 2018.

<sup>9</sup> ОФС 2.3.1.2. Требования к микробиологической чистоте лекарственных препаратов, фармацевтических субстанций и вспомогательных веществ для их производства. Фармакопея Евразийского экономического союза.

В преддверии актуализации ГФ РФ в 2022 г. следует рассмотреть возможность внесения изменений в ОФС «Микробиологическая чистота» по требованиям к качеству для детских препаратов или установить критерии приемлемости по микробиологической чистоте лекарственных форм для детей в отдельной ОФС.

Также в разделе «Микробиологическая чистота» необходимо указать методику выполнения испытания с учетом данных по антимикробному действию испытуемых образцов. Если методика не отличается от стандартной, достаточно привести ссылку на используемую фармакопею. В некоторых случаях для получения достоверного результата требуются дополнительные подготовительные этапы, например нейтрализация антимикробного действия, применение специфического или неспецифического инактиватора и др. Необходимо указать и обосновать экспериментально необходимое и достаточное количество инактиватора, состав и объем промывной жидкости и условия выполнения методики мембранной фильтрации для испытания ЛП.

Количество образца, используемое при оценке качества ЛП по показателю «Микробиологическая чистота», в некоторых случаях может быть изменено в сторону уменьшения, однако это должно быть обосновано и подтверждено экспериментальными данными валидационного исследования со статистическими расчетами по параметрам, рекомендуемым согласно

ГФ РФ<sup>10</sup>. Важно отметить, что при выполнении валидационного исследования, доказывающего изменение количества образца для микробиологического анализа, следует собрать статистически достоверные результаты сравнения, полученные при испытании стандартного количества ЛП с обоснованно уменьшенным количеством образца.

Особенности учета результатов испытания, если они имеются, также должны быть указаны в НД. Например, в некоторых случаях происходит фиксируемое визуально взаимодействие ЛП с питательной средой, наблюдается помутнение жидкой среды и (или) появление вкраплений, схожих по внешнему виду с колониями микроорганизмов, выросшими на плотной питательной среде. Во избежание ложноположительных результатов, ошибок подобного рода необходимо указать на возможные сложности при учете результатов испытания по показателю «Микробиологическая чистота».

Представленные материалы имеют информационно-рекомендательный характер и позволяют:

- стандартизовать подходы к составлению разделов НД «Стерильность» и «Микробиологическая чистота» и в дальнейшем улучшить процедуру контроля качества ЛП;
- избежать дополнительных запросов от экспертов ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, тем самым сократить время проведения экспертизы и повысить качество экспертных работ.

*По всем вопросам просим пользоваться формой обратной связи, размещенной на сайте <https://www.regmed.ru/feedback.aspx>*

#### ОБ АВТОРЕ / AUTHOR

**Гунар Ольга Викторовна**, начальник лаборатории микробиологии, д-р фарм. наук.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4825-8356>

**Olga V. Gunar**, Head of the Microbiology Laboratory, Dr. Sci. (Pharm.).  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4825-8356>

<sup>10</sup> ОФС.1.1.0021.18. Валидация микробиологических методов. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 1. М.; 2018.



Е.О. Степанюк   
Н.П. Неугодова 

## Рекомендации по выбору тест-дозы для проведения испытания по показателю «Аномальная токсичность»

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

Проведение теста на аномальную токсичность позволяет определить наличие неожиданных токсических примесей в препаратах для парентерального применения и фармацевтических субстанциях природного происхождения. В соответствии с требованиями Государственной фармакопеи Российской Федерации для получения достоверных результатов необходимо соблюдение всех параметров испытания, наиболее важным из которых является тест-доза лекарственного средства. Экспертами ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России предложены рекомендации по ее выбору. Корректно подобранная тест-доза позволит получать надежные результаты испытания и гарантировать безопасность применения испытуемых препаратов.

**Ключевые слова:** аномальная токсичность; параметры испытания; тест-доза; пересчет доз; максимально переносимая доза

**Для цитирования:** Степанюк Е.О., Неугодова Н.П. Рекомендации по выбору тест-дозы для проведения испытания по показателю «Аномальная токсичность». *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств.* 2022;12(2):124–126. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2022-12-2-124-126>

E.O. Stepanuk   
N.P. Neugodova 

## Recommendations for Choosing a Test Dose for Abnormal Toxicity Testing

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

### ABSTRACT

Abnormal toxicity testing helps to detect unexpected toxic impurities in medicinal products for parenteral use and in the corresponding active pharmaceutical ingredients of natural origin. In accordance with the requirements of the State Pharmacopoeia of the Russian Federation and in order to obtain reliable results, all test parameters, the most important of which is the test dose, should be correct. In this paper, the experts of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products offer their recommendations on range finding. A correct test dose will provide reliable analytical results and ensure the safety of the evaluated medicinal products.

**Key words:** abnormal toxicity; test parameters; test dose; dose conversion; maximum tolerated dose

**For citation:** Stepanuk E.O., Neugodova N.P. Recommendations for choosing a test dose for abnormal toxicity testing. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya. Regulyatornye issledovaniya i ekspertiza lekarstvennykh sredstv = Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. Regulatory Research and Medicine Evaluation.* 2022;12(2):124–126. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2022-12-2-124-126>

Испытание на аномальную токсичность является универсальным методом определения токсических примесей. Соблюдение условий проведения испытания – гарантия получения достоверных и надежных результатов. Только правильно подобранная доза позволяет эффективно использовать данный показатель. Тест-доза в испытании на аномальную токсичность – это доза испытуемого образца, близкая к максимально переносимой (МПД), которая не вызывает гибели животных, но может сопровождаться признаками интоксикации. Ее выбор должен быть экспериментально обоснован. Величину тест-дозы для каждого конкретного лекарственного средства следует определять на этапе доклинических исследований. При изучении острой токсичности на мышах определяют переносимые, токсические и летальные дозы (ЛД<sub>0</sub>, ЛД<sub>50</sub> и ЛД<sub>100</sub>). Обязательными расчетными токсиметрическими показателями являются ЛД<sub>10</sub>, ЛД<sub>16</sub>, ЛД<sub>50</sub> и ЛД<sub>86</sub> (табл. 1).

В соответствии с представленными данными тест-доза для показателя «Аномальная токсичность» должна находиться в диапазоне между 30 и 50 мг на мышь. Выбор конкретной дозы должен быть установлен после испытаний трех серий препарата на 10 животных (5 самцов и 5 самок).

Таким образом, если испытуемый образец не загрязнен токсическими примесями, то при введении тест-объекту выбранной дозы гибель животных не должна превышать 10% (т.е. допустима гибель 1 из 10 особей). Если наблюдается гибель двух или более животных из десяти, это говорит о наличии неожиданных примесей и аномальной токсичности препарата.

В случае проведения испытания с неверно подобранными условиями утрачивается смысл

и значение теста для определения безопасности препарата. Особое внимание при выборе тест-дозы следует обратить на скорость введения при внутривенном пути, которая должна составлять 0,1 мл/с. Уменьшение скорости введения приводит к получению недостоверных данных (табл. 2).

Если испытуемое средство невозможно ввести в дозе, близкой к МПД, то расчет ведется на основании терапевтической дозы, указанной в инструкции по медицинскому применению, с учетом коэффициентов видовой специфичности и увеличения полученной дозы в 10–12 раз, чтобы терапевтическую дозу увеличить до токсической.

Используя коэффициенты межвидового пересчета доз, можно установить требуемые оптимальные параметры. Существует несколько способов переноса доз с человека на животного. Основными являются расчет на единицу поверхности или единицу массы тела человека. Наиболее подробно можно ознакомиться с ними в Руководстве по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ<sup>1</sup>.

Если доза слишком мала и не может быть увеличена из-за фармакологического действия препарата, дозировки или лекарственной формы, а также физико-химических свойств, то тест неэффективен. Так же для испытуемых образцов, имеющих узкий коридор безопасности, применение теста на аномальную токсичность нецелесообразно. Объем вводимой дозы не должен превышать физиологически допустимой величины.

При введении показателя «Аномальная токсичность» в регистрационном досье требуется обоснование выбора дозы с указанием ЛД<sub>10</sub>

**Таблица 1.** Показатели острой токсичности субстанции кларитромицин в опытах на белых мышах при внутривенном введении со скоростью 0,1 мл/с

**Table 1.** Indicators of acute toxicity of the active pharmaceutical ingredient (API) clarithromycin administered intravenously to white mice at a rate of 0.1 mL/s

| Частота* гибели животных после введения субстанции в дозах (мг/мышь)<br><i>Frequency* of death after administration of the API in the following doses (mg/mouse)</i> |      |      |      |       | Расчетные показатели (мг/мышь)<br><i>Estimated indicators (mg/mouse)</i>   |
|--|------|------|------|-------|--|
| 30   | 40   | 50   | 75   | 100   |  |
| 0/15   | 0/15 | 1/15 | 7/15 | 14/15 | ЛД <sub>10</sub> (LD <sub>10</sub> ) = 50,7<br>ЛД <sub>16</sub> (LD <sub>16</sub> ) = 55,1<br>ЛД <sub>84</sub> (LD <sub>84</sub> ) = 97,7<br>ЛД <sub>50</sub> (LD <sub>50</sub> ) = 73,3 (65,9–81,5) |

\* Число погибших животных / число мышей, взятых в опыт.

\* Number of dead mice/total number of mice in the experiment.

<sup>1</sup> Хабриев Р.У., ред. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. М.: Медицина; 2005.

**Таблица 2.** Результаты испытания на аномальную токсичность образцов субстанций «Цефтриаксон» зарубежных производителей, в дозе 30 мг/мышь при различной скорости введения

**Table 2.** Results of abnormal toxicity testing of the active pharmaceutical ingredient (API) ceftriaxone by foreign manufacturers, administered at a dose of 30 mg/mouse at different rates

| Производитель<br><i>Manufacturer</i>   | № 1  | № 2               | № 3                  | № 4                | № 5                 |
|--|--|-------------------|----------------------|--------------------|---------------------|
| Скорость введения (время введения)<br><i>Injection rate (injection time)</i> | Частота гибели* после введения образцов субстанций<br><i>Death rate* after administration of API samples</i> |                   |                      |                    |                     |
| 0,1 мл/с (5 с)<br><i>0.1 mL/s (5 s)</i>                                      | 0/5  | 0/5 <sup>**</sup> | 3/10 <sup>****</sup> | 1/10 <sup>**</sup> | 2/10 <sup>***</sup> |
| 0,1 мл/3 с (15 с)<br><i>0.1 mL/3 s (15 s)</i>                                | 0/5  | 0/5               | 0/5                  | 0/5                | 0/5                 |
| 0,1 мл/6 с (30 с)<br><i>0.1 mL/6 s (30 s)</i>                                | 0/5  | 0/5               | 0/5                  | 0/5                | 0/5                 |

\* Число погибших животных / число мышей, взятых в опыт.

Признаки интоксикации сразу после введения: <sup>\*\*</sup> незначительная одышка у 2–3 мышей из 5 особей, взятых в опыт; <sup>\*\*\*</sup> одышка, кратковременный парез задних конечностей, нарушение координации движений; <sup>\*\*\*\*</sup> тяжелые судороги у всех мышей, взятых в опыт.

\* Number of dead mice/total number of mice in the experiment.

Signs of intoxication immediately after injection: <sup>\*\*</sup> slight shortness of breath in 2–3 mice out of a total of 5; <sup>\*\*\*</sup> shortness of breath, short-term paresis of the hind limbs, impaired coordination of movements; <sup>\*\*\*\*</sup> severe convulsions in all mice used in the experiment.

и ЛД<sub>50</sub>, которые рассчитаны по фактически полученным результатам и подтверждены на трех сериях (табл. 1). Величину тест-дозы следует выражать в весовых единицах или единицах активности (если дозирование готовой лекарственной формы выражается в единицах активности) действующего вещества на мышь, для многокомпонентных растворов тест-дозу допустимо указывать в мл препарата на животное. Необходимо учитывать применение и пути

введения препарата. Если препарат применяется внутривенно, то использовать иной путь введения для животного при проведении теста недопустимо.

Предложенные рекомендации помогут избежать ошибок в выборе тест-дозы для испытания лекарственных средств на аномальную токсичность и обеспечат получение адекватных и надежных результатов в испытании.

По всем вопросам просим пользоваться формой обратной связи, размещенной на сайте <https://www.regmed.ru/feedback.aspx>

#### ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

**Степанюк Екатерина Олеговна**, эксперт 1 категории лаборатории фармакологии.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6728-594X>

**Неугодова Наталия Петровна**, начальник лаборатории фармакологии, канд. биол. наук.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8615-952X>

**Ekaterina O. Stepanyuk**, 1<sup>st</sup> professional category expert of the Pharmacology Laboratory.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6728-594X>

**Natalia P. Neugodova**, Head of the Pharmacology Laboratory, Cand. Sci. (Biol.).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8615-952X>



В.А. Куркин 

## Актуальные аспекты стандартизации сырья и препаратов, содержащих фенольные соединения

*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Чапаевская ул., д. 89, Самара, 443099, Российская Федерация*

✉ Куркин Владимир Александрович; [v.a.kurkin@samsmu.ru](mailto:v.a.kurkin@samsmu.ru)

### РЕЗЮМЕ

В настоящее время в Российской Федерации продолжается работа по созданию нормативной документации на лекарственное растительное сырье, фармацевтические субстанции растительного происхождения, в том числе разработка методик оценки их качества. Цель работы – научное обоснование путей совершенствования методик качественного и количественного анализа лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных препаратов, содержащих фенольные соединения. Показано, что химическая природа биологически активных соединений, их физико-химические и спектральные характеристики должны рассматриваться как методологическая основа разработки подходов к стандартизации лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных препаратов. На примере лекарственного растительного сырья и препаратов на его основе, содержащих флавоноиды, фенилпропаноиды и антраценпроизводные, продемонстрирована целесообразность стандартизации лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных средств с использованием методов тонкослойной хроматографии, высокоэффективной жидкостной хроматографии, спектрофотометрии и диагностически значимых стандартных образцов в качестве критерия подлинности и качества. Обоснована необходимость создания государственной системы разработки и регистрации стандартных образцов, используемых в фармакопейном анализе.

**Ключевые слова:** Государственная фармакопея Российской Федерации; лекарственное растительное сырье; лекарственные растительные препараты; фенольные соединения; фенилпропаноиды; флавоноиды; антраценпроизводные; стандартизация

**Для цитирования:** Куркин В.А. Актуальные аспекты стандартизации сырья и препаратов, содержащих фенольные соединения. *Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств.* 2022;12(2):127–141. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2022-12-2-127-141>

V.A. Kurkin 

## Relevant Aspects of Standardisation of Plant Raw Materials and Herbal Medicinal Products Containing Phenolic Compounds

Samara State Medical University,  
89 Chapayevskaya St., Samara 443099, Russian Federation

✉ Vladimir A. Kurkin; [v.a.kurkin@samsmu.ru](mailto:v.a.kurkin@samsmu.ru)

### ABSTRACT

Currently experts are actively working on Russian specifications for herbal drugs, herbal drug preparations, and herbal medicinal products, and specifically on analytical procedures to evaluate the quality of these medicines. The aim of this study was to provide a scientific basis for improving the procedures of qualitative and quantitative analysis of herbal drugs, herbal drug preparations and herbal medicinal products containing phenolic compounds. It was shown that the chemical nature, physicochemical and spectral characteristics of biologically active compounds should be considered a basis for the development of new methodological approaches to standardisation of plant raw materials and herbal medicines. The study used an example of herbal drugs and herbal medicinal products containing flavonoids, phenylpropanoids, and anthracene derivatives to justify the feasibility of standardisation using TLC, HPLC, spectrophotometry, as well as indicative reference standards as criteria of identity and quality. The study substantiated the necessity of a state system for development and registration of reference standards for pharmacopoeial analyses.

**Key words:** State Pharmacopoeia of the Russian Federation; herbal drugs; herbal medicinal products; phenolic compounds; phenylpropanoids; flavonoids; anthracene derivatives; standardisation

**For citation:** Kurkin V.A. Relevant aspects of standardisation of plant raw materials and herbal medicinal products containing phenolic compounds. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya. Regulyatornye issledovaniya i ekspertiza lekarstvennykh sredstv = Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2022;12(2):127–141. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2022-12-2-127-141>

### Введение

В настоящее время в Российской Федерации продолжается работа по созданию нормативной документации на лекарственное растительное сырье (ЛРС), фармацевтические субстанции растительного происхождения и лекарственные препараты на основе субстанций растительного происхождения. В Государственную фармакопею Российской Федерации XIV изд. (ГФ РФ) включены 107 видов ЛРС, 5 фармацевтических субстанций растительного происхождения и 14 лекарственных препаратов на основе субстанций растительного происхождения<sup>1</sup>. Для некоторых видов сырья и препаратов продолжают действовать или Государственная фармакопея СССР XI изд.<sup>2</sup>, или отдельные ранее утвержденные фармакопейные статьи. В этой связи актуальной представляется разработка фармакопейных статей на ЛРС, не вошедших на данный

момент в ГФ РФ, и, как следствие, новых методик оценки качества ЛРС.

Одним из основополагающих принципов стандартизации ЛРС и препаратов на его основе является принцип сквозной стандартизации в ряду сырья – фармацевтическая субстанция – лекарственная форма [1]. Другим принципом развития фармакопейных стандартов является международная гармонизация в области фармакопейного анализа, в том числе проводимая в рамках создания Фармакопеи Евразийского союза. В некоторых случаях под гармонизацией понимают копирование методик, включенных в ведущие международные и зарубежные фармакопеи, в частности в Европейскую фармакопею<sup>3</sup>. На наш взгляд, это ошибочный путь, поскольку не во всех случаях в Европейской фармакопее проблемы стандартизации ЛРС и препаратов

<sup>1</sup> Куркин ВА. Фармакогнозия: учебник для студентов фармацевтических вузов (факультетов). Самара: Стандарт, ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России; 2020.

Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. М.: 2018.

<sup>2</sup> Государственная Фармакопея СССР. XI изд. Вып. 2. М.: Медицина; 1990.

<sup>3</sup> European Pharmacopoeia. 10th ed. Strasbourg; 2019.

решены успешно. Кроме того, перенос зарубежных аналитических методик в отечественные нормативные документы неминуемо влечет использование при фармакопейном анализе зарубежных стандартных образцов (СО) и других материалов.

Такой перенос характерен в первую очередь при воспроизведении и адаптации методик контроля качества, в которых используются методы тонкослойной хроматографии (ТСХ), спектрофотометрии и высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). Необходимо отметить, что есть немало примеров, когда стандартизация ЛРС, впервые введенного в ГФ РФ (например, гинкго двуплодного листа, расторопши пятнистой плоды), осуществляется на основе разработок российских ученых.

Цель работы – научное обоснование подходов к разработке методик качественного и количественного анализа ЛРС и ЛРП, содержащих фенольные соединения, флавоноиды и антраценпроизводные. В задачи исследования входило обоснование выбора метода анализа, экстрагента, пробоподготовки и СО для целей стандартизации сырья и ЛРП, содержащих фенольные соединения.

### Основная часть

При анализе методологических подходов к оценке качества 107 видов ЛРС, включенных в ГФ РФ, обнаружено, что оценку качества ЛРС проводят, как правило, не по одной, а по нескольким группам биологически активных веществ (БАВ). Данная тенденция наглядно прослеживается для 70 видов ЛРС (табл. 1), оценка качества которых осуществляется путем контроля содержания фенольных соединений (простые фенолы, фенолпропаноиды, кумарины, ксантоны, флавоноиды, антраценпроизводные и дубильные вещества). Из них 26 видов ЛРС согласно химической классификации относятся к сырью, содержащему иные группы действующих веществ: эфирные масла, витамины, горечи. Чаще всего подобная ситуация возникает при анализе ЛРС, содержащего эфирные масла и флавоноиды, методами ТСХ, ВЭЖХ, газовой хроматографии и спектрофотометрии. Данный методологический подход соответствует современной мировой тенденции, предполагающей при оценке качества ЛРС качественное и количественное определение 2–3 групп БАВ, имеющих диагностическое значение [2].

Сходным образом в ГФ РФ осуществляется оценка качества экстракционных препаратов (настой, настойка, экстракты) из эфиромасличного сырья: определяют не только эфирные масла, но и соединения таких групп веществ, как флавоноиды, фенолпропаноиды, дубильные вещества.

Однако существует ряд нерешенных проблем, касающихся стандартизации ЛРС, содержащего антраценпроизводные. В настоящее время анализ коры крушины ольховидной (*Frangula alnus* Mill.), листьев кассии различных видов, листьев и побегов алоэ древовидного, корневищ марены красильной, осуществляется по многостадийным методикам, включающим экстракцию в сочетании с кислотным гидролизом и окислением антрагликозидов, жидкость-жидкостную экстракцию (извлечение анализируемых соединений диэтиловым эфиром, хлороформом или петролейным эфиром), комплексообразование с магния ацетатом или окрашивание со щелочно-аммиачным раствором. Недостаток данных методик заключается еще и в том, что исходные антрагликозиды, содержащиеся в сырье крушины ольховидной, кассии (*Cassia* sp.), алоэ древовидного (*Aloe arborescens* Mill.), в ходе кислотного гидролиза расщепляются с образованием агликонов, находящихся в испытуемом растворе, которые определяют методом спектрофотометрии, а пересчет содержания антраценпроизводных осуществляют на соответствующие антрагликозиды (глюкофрангулин А, сеннозид В, барбалоин). Существует опыт количественного определения суммы антраценпроизводных в сырье «Алоэ древовидного листа свежие» и «Алоэ древовидного листа», в том числе отраженный в проектах фармакопейных статей, с использованием спектрофотометрического метода с пересчетом содержания суммы антраценпроизводных на алоэ-эмодин [3, 4]. На наш взгляд, в случае вышеперечисленных видов сырья заслуживает внимания опыт, реализованный в ГФ РФ для таких видов сырья, как щавеля конского корни (*Rumex confertus* Willd.), жостера слабительного плоды (*Rhamnus cathartica* L.), ревеня дланевидного корни (*Rheum palmatum* L. var. *tanguticum* Regel.). При анализе содержания БАВ в этих видах ЛРС из методик анализа исключены такие стадии, как многократная экстракция, кислотный гидролиз, окисление антрагликозидов, жидкость-жидкостная экстракция [5, 6]. Кроме того, данный методический подход применен нами и для целей стандартизации листьев и побегов свежих алоэ древовидного [7].

Таблица 1. Подходы к анализу фенольных соединений в лекарственном растительном сырье и препаратах на его основе, включенных в Государственную фармакопею Российской Федерации XIV изд.

Table 1. Approaches to the analysis of phenolic compounds in herbal drugs, herbal drug preparations and herbal medicinal products included to the XIV edition of the State Pharmacopoeia of the Russian Federation

| Наименование ЛРС<br><i>Herbal drug name</i>                                   | Группа ЛРС по химической классификации <sup>4</sup><br><i>Herbal drug group according to the author's chemical classification<sup>4</sup></i> | Определение основных групп биологически активных веществ<br><i>Identification of major classes of biologically active compounds</i> |  | Количественное определение фенольных соединений<br><i>Quantitative determination of phenolic compounds</i> |   |
|---|---|---|--|--|---|
|   |   | Метод<br><i>Method</i>  | Стандартный образец<br><i>Reference standard</i>       | Метод<br><i>Method</i>   | Норма<br><i>Limits</i>  |
| Аронии черноплодной сухие плоды<br><i>Aroniae melanocarpaе recens fructus</i> | ЛРС, содержащее флавоноиды<br><i>Herbal drugs containing flavonoids</i>   | ТСХ<br><i>TLC</i>   | -  | Спектрофотометрия<br><i>Spectrophotometry</i>  | Сумма антоцианов в пересчете на цианидин-3-О-глюкозид – не менее 4,0%<br><i>Total anthocyanins calculated as cyanidin-3-O-glucoside: NLT 4.0%</i> |
| Аронии черноплодной сухие плоды<br><i>Aroniae melanocarpaе siccо fructus</i>  | ЛРС, содержащее флавоноиды<br><i>Herbal drugs containing flavonoids</i>   | ТСХ<br><i>TLC</i>   | -  | Спектрофотометрия<br><i>Spectrophotometry</i>  | Сумма антоцианов в пересчете на цианидин-3-О-глюкозид – не менее 3,0%<br><i>Total anthocyanins calculated as cyanidin-3-O-glucoside: NLT 3.0%</i> |
| Бадана толстолистного корневища<br><i>Bergeniae crassifoliaе rhizomata</i>    | ЛРС, содержащее дубильные вещества<br><i>Herbal drugs containing tannins</i>  | ТСХ, качественные реакции (железа(III) аммония сульфат)<br><i>TLC, qualitative reactions (ammonium iron(III) sulfate)</i>           | Арбутин<br><i>Arbutin</i>                              | Титриметрия<br><i>Titrimetry</i>   | Дубильных веществ в пересчете на танин – не менее 20,0%<br><i>Tannin content: NLT 20.0%</i>   |
| Березы листья<br><i>Betulae folia</i>   | ЛРС, содержащее эфирные масла<br><i>Herbal drugs containing essential oils</i>  | ТСХ<br><i>TLC</i>   | Гиперозид<br><i>Hyperoside</i>                         | Спектрофотометрия<br><i>Spectrophotometry</i>  | Сумма флавоноидов в пересчете на гиперозид – не менее 2,5%<br><i>Total flavonoids calculated as hyperoside: NLT 2.5%</i>                          |
| Березы почки<br><i>Betulae gemmae</i>   | ЛРС, содержащее эфирные масла<br><i>Herbal drugs containing essential oils</i>  | ТСХ<br><i>TLC</i>   | Лютеолин<br><i>Luteolin</i>                            | Спектрофотометрия<br><i>Spectrophotometry</i>  | Сумма флавоноидов в пересчете на лютеолин – не менее 2,5%<br><i>Total flavonoids calculated as luteolin: NLT 2.5%</i>                             |
| Бессмертника песчаного цветки<br><i>Helichrysi arenarii flores</i>            | ЛРС, содержащее флавоноиды<br><i>Herbal drugs containing flavonoids</i>   | ТСХ<br><i>TLC</i>   | Лютеолин-7-О-глюкозид<br><i>Luteolin-7-O-glucoside</i> | Спектрофотометрия<br><i>Spectrophotometry</i>  | Сумма флавоноидов в пересчете на изосалипурпозид – не менее 2,5%<br><i>Total flavonoids calculated as isosalipurposide: NLT 2.5%</i>              |
| Боярышника плоды<br><i>Crataegi fructus</i>                                   | ЛРС, содержащее флавоноиды<br><i>Herbal drugs containing flavonoids</i>   | ТСХ<br><i>TLC</i>   | Гиперозид<br><i>Hyperoside</i>                         | Спектрофотометрия<br><i>Spectrophotometry</i>  | Сумма флавоноидов в пересчете на гиперозид – не менее 0,04%<br><i>Total flavonoids calculated as hyperoside: NLT 0.04%</i>                        |

<sup>4</sup> Классификация лекарственного сырья фармакопейных растений разработана В.А. Куркиным на основе изучения физико-химических, спектральных и фармакологических свойств растительных метаболитов.

Куркин В.А. Фармакогнозия: учебник для студентов фармацевтических вузов (факультетов). Самара: Стандарт, ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России; 2020.

Продолжение таблицы 1  
Table 1 (continued)

| Наименование ЛРС<br><i>Herbal drug name</i>                        | Группа ЛРС по химической классификации <sup>4</sup><br><i>Herbal drug group according to the author's chemical classification<sup>4</sup></i> | Определение основных групп биологически активных веществ<br><i>Identification of major classes of biologically active compounds</i> |  | Количественное определение фенольных соединений<br><i>Quantitative determination of phenolic compounds</i> |   |
|--|---|---|--|--|---|
|  |   | Метод<br><i>Method</i>  | Стандартный образец<br><i>Reference standard</i>                   | Метод<br><i>Method</i>   | Норма<br><i>Limits</i>  |
| Боярышника цветки<br><i>Crataegi flores</i>                        | ЛРС, содержащее флавоноиды<br><i>Herbal drugs containing flavonoids</i>   | ТСХ<br><i>TLC</i>   | Гиперозид, рутин, кверцетин<br><i>Hyperoside, rutin, quercetin</i> | Спектрофотометрия<br><i>Spectrophotometry</i>  | Гиперозид — не менее 0,5%<br><i>Hyperoside content: NLT 0.5%</i>  |
| Брусники обыкновенной листья<br><i>Vaccinii vitis-idaeae folia</i> | ЛРС, содержащее простые фенолы<br><i>Herbal drugs containing simple phenols</i>   | ТСХ<br><i>TLC</i>   | Арбутин<br><i>Arbutin</i>  | Спектрофотометрия<br><i>Spectrophotometry</i>  | Содержание арбутина — не менее 4,5%<br><i>Arbutin content: NLT 4.5%</i>   |
| Бузины черной цветки<br><i>Sambuci nigrae flores</i>               | ЛРС, содержащее флавоноиды<br><i>Herbal drugs containing flavonoids</i>   | ТСХ<br><i>TLC</i>   | Рутин<br><i>Rutin</i>  | Спектрофотометрия<br><i>Spectrophotometry</i>  | Сумма флавоноидов в пересчете на рутин — не менее 2,0%<br><i>Total flavonoids calculated as rutin: NLT 2.0%</i>   |
| Василька синего цветки<br><i>Centaureae cyani flores</i>           | ЛРС, содержащее флавоноиды<br><i>Herbal drugs containing flavonoids</i>   | ТСХ<br><i>TLC</i>   | —  | Спектрофотометрия<br><i>Spectrophotometry</i>  | Сумма антоцианов в пересчете на цианидин-3,5-О-диглюкозид — не менее 0,6%<br><i>Total anthocyanins calculated as cyanidin-3,5-O-diglucoside: NLT 0.6%</i> |
| Вахты трехлистной листья<br><i>Menyanthis trifoliatae folia</i>    | ЛРС, содержащее иридоиды<br><i>Herbal drugs containing iridoids</i>   | ТСХ<br><i>TLC</i>   | —  | Спектрофотометрия<br><i>Spectrophotometry</i>  | Сумма флавоноидов в пересчете на рутин — не менее 1,0%<br><i>Total flavonoids calculated as rutin: NLT 1.0%</i>   |
| Гинкго двулопастного листья<br><i>Ginkgo bilobae folia</i>         | ЛРС, содержащее флавоноиды<br><i>Herbal drugs containing flavonoids</i>   | ТСХ<br><i>TLC</i>   | Рутин<br><i>Rutin</i>  | Спектрофотометрия<br><i>Spectrophotometry</i>  | Сумма флавоноидов в пересчете на рутин — не менее 0,5%<br><i>Total flavonoids calculated rutin: NLT 0.5%</i>  |
| Горца перечного трава<br><i>Polygoni hydropiperis herba</i>        | ЛРС, содержащее флавоноиды<br><i>Herbal drugs containing flavonoids</i>   | ТСХ<br><i>TLC</i>   | Рутин, кверцетин<br><i>Rutin, quercetin</i>                        | Спектрофотометрия<br><i>Spectrophotometry</i>  | Сумма флавоноидов в пересчете на рутин — не менее 1,0%<br><i>Total flavonoids calculated rutin: NLT 1.0%</i>  |
| Горца почечуйного трава<br><i>Polygoni persicariae herba</i>       | ЛРС, содержащее флавоноиды<br><i>Herbal drugs containing flavonoids</i>   | ТСХ<br><i>TLC</i>   | Рутин<br><i>Rutin</i>  | Спектрофотометрия<br><i>Spectrophotometry</i>  | Сумма флавоноидов в пересчете на рутин — не менее 0,9%<br><i>Total flavonoids calculated rutin: NLT 0.9%</i>  |
| Горца птичьего (спорыша) трава<br><i>Polygoni avicularis herba</i> | ЛРС, содержащее флавоноиды<br><i>Herbal drugs containing flavonoids</i>   | ТСХ<br><i>TLC</i>   | Кверцетин<br><i>Quercetin</i>                                      | Спектрофотометрия<br><i>Spectrophotometry</i>  | Сумма флавоноидов в пересчете на авикулярин — не менее 0,5%<br><i>Total flavonoids calculated as avicularin: NLT 0.5%</i>                                 |

Продолжение таблицы 1  
Table 1 (continued)

| Наименование ЛРС<br><i>Herbal drug name</i>                      | Группа ЛРС по химической классификации <sup>4</sup><br><i>Herbal drug group according to the author's chemical classification<sup>4</sup></i> | Определение основных групп биологически активных веществ<br><i>Identification of major classes of biologically active compounds</i> |   | Количественное определение фенольных соединений<br><i>Quantitative determination of phenolic compounds</i> |   |
|--|---|---|---|--|---|
|  |   | Метод<br><i>Method</i>  | Стандартный образец<br><i>Reference standard</i>                              | Метод<br><i>Method</i>   | Норма<br><i>Limits</i>  |
| Донника трава<br><i>Meiblati herba</i>                           | ЛРС, содержащее кумарины<br><i>Herbal drugs containing coumarins</i>  | ТСХ, ВЭЖХ<br><i>TLC, HPLC</i>   | Кумарин<br><i>Coumarin</i>  | ВЭЖХ<br><i>HPLC</i>  | Содержание кумарина — не менее 0,3%<br><i>Coumarin content: NLT 0.3%</i>  |
| Дуба кора<br><i>Quercus cortex</i>                               | ЛРС, содержащее дубильные вещества<br><i>Herbal drugs containing tannins</i>  | Качественные реакции (железа(III) аммония сульфат)<br><i>Qualitative reactions (ammonium iron(III) sulfate)</i>                     | —   | Титриметрия<br><i>Titrimetry</i>   | Дубильных веществ в пересчете на танин — не менее 7,0%<br><i>Tannin content: NLT 7.0%</i>   |
| Душцы обыкновенной трава<br><i>Origani vulgaris herba</i>        | ЛРС, содержащее эфирные масла<br><i>Herbal drugs containing essential oils</i>  | ТСХ<br><i>TLC</i>   | Рутин<br><i>Rutin</i>   | Спектрофотометрия<br><i>Spectrophotometry</i>  | Сумма флавоноидов в пересчете на лютеолин — не менее 0,8%<br><i>Total flavonoids calculated as luteolin: NLT 0.8%</i>                           |
| Жостера слабительного плоды<br><i>Rhamni catharticae fructus</i> | ЛРС, содержащее антраценпроизводные<br><i>Herbal drugs containing anthracene derivatives</i>  | ТСХ<br><i>TLC</i>   | 3-О-рутинозид изорамнетина<br><i>Isorhamnetin-3-O-rutinoside</i>              | Спектрофотометрия<br><i>Spectrophotometry</i>  | Сумма антраценпроизводных в пересчете на франгулин А — не менее 2,5%<br><i>Total anthracene derivatives calculated as frangulin A: NLT 2.5%</i> |
| Зверобоя трава<br><i>Hyperici herba</i>                          | ЛРС, содержащее флавоноиды<br><i>Herbal drugs containing flavonoids</i>   | ТСХ<br><i>TLC</i>   | Рутин<br><i>Rutin</i>   | Спектрофотометрия<br><i>Spectrophotometry</i>  | Сумма флавоноидов в пересчете на рутин — не менее 1,5%<br><i>Total flavonoids calculated as rutin: NLT 1.5%</i>                                 |
| Земляники лесной листья<br><i>Fragariae vescae folia</i>         | ЛРС, содержащее флавоноиды<br><i>Herbal drugs containing flavonoids</i>   | ТСХ<br><i>TLC</i>   | Рутин<br><i>Rutin</i>   | Спектрофотометрия<br><i>Spectrophotometry</i>  | Сумма флавоноидов в пересчете на рутин — не менее 1,0%<br><i>Total flavonoids calculated as rutin: NLT 1.0%</i>                                 |
| Змеевика корневища<br><i>Bistortae rhizomata</i>                 | ЛРС, содержащее дубильные вещества<br><i>Herbal drugs containing tannins</i>  | ТСХ, качественные реакции (железа(III) аммония сульфат)<br><i>TLC, qualitative reactions (ammonium iron(III) sulfate)</i>           | Галловая кислота, хлорогеновая кислота<br><i>Galic acid, chlorogenic acid</i> | Титриметрия<br><i>Titrimetry</i>   | Дубильных веществ в пересчете на танин — не менее 15,0%<br><i>Tannin content: NLT 15.0%</i>   |
| Золототысячника трава<br><i>Centaurii herba</i>                  | ЛРС, содержащее иридоиды<br><i>Herbal drugs containing iridoids</i>   | ТСХ<br><i>TLC</i>   | —   | Спектрофотометрия<br><i>Spectrophotometry</i>  | Сумма ксантонов в пересчете на алпизарин — не менее 1,5%<br><i>Total xanthenes calculated as albizarin: NLT 1.5%</i>                            |

Продолжение таблицы 1  
Table 1 (continued)

| Наименование ЛРС<br><i>Herbal drug name</i>   | Группа ЛРС по химической классификации <sup>4</sup><br><i>Herbal drug group according to the author's chemical classification<sup>4</sup></i> | Определение основных групп биологически активных веществ<br><i>Identification of major classes of biologically active compounds</i> |  | Количественное определение фенольных соединений<br><i>Quantitative determination of phenolic compounds</i> |  |
|---|---|---|--|--|--|
|   |   | Метод<br><i>Method</i>  | Стандартный образец<br><i>Reference standard</i>   | Метод<br><i>Method</i>   | Норма<br><i>Limits</i>   |
| Календулы лекарственной цветки<br><i>Calendulae officinalis flores</i>                              | ЛРС, содержащее витамины<br><i>Herbal drugs containing vitamins</i>   | ТСХ<br><i>TLC</i>   | Рутин, хлорогеновая кислота, кофейная кислота, β-каротин<br><i>Rutin, chlorogenic acid, caffeic acid, β-carotene</i> | Спектрофотометрия<br><i>Spectrophotometry</i>  | Сумма флавоноидов в пересчете на рутин – не менее 1,0%<br><i>Total flavonoids calculated as rutin: NLT 1.0%</i>  |
| Калины обыкновенной кора<br><i>Viburni opuli cortex</i>   | ЛРС, содержащее витамины<br><i>Herbal drugs containing vitamins</i>   | ТСХ<br><i>TLC</i>   | –  | Титриметрия<br><i>Titrimetry</i>   | Дубильных веществ в пересчете на танин – не менее 4,0%<br><i>Tannin content: NLT 4.0%</i>  |
| Крапивы двудомной листья<br><i>Urticae dioicae folia</i>  | ЛРС, содержащее витамины<br><i>Herbal drugs containing vitamins</i>   | ТСХ<br><i>TLC</i>   | Хлорогеновая кислота, витамин К1<br><i>Chlorogenic acid, vitamin K1</i>  | Спектрофотометрия<br><i>Spectrophotometry</i>  | Сумма оксикоричных кислот в пересчете на хлорогеновую кислоту – не менее 0,3%<br><i>Total oxycinnamic acids calculated as chlorogenic acid: NLT 0.3%</i> |
| Кровохлебки лекарственной корневища и корни<br><i>Sanguisorbae officinalis rhizomata et radices</i> | ЛРС, содержащее дубильные вещества<br><i>Herbal drugs containing tannins</i>  | ТСХ, качественные реакции (железа(III) аммония сульфат)<br><i>TLC, qualitative reactions (ammonium iron(III) sulfate)</i>           | Галловая кислота<br><i>Galic acid</i>  | Титриметрия<br><i>Titrimetry</i>   | Дубильных веществ в пересчете на танин – не менее 14,0%<br><i>Tannin content: NLT 14.0%</i>  |
| Крушины ольховидной кора<br><i>Frangulae alni cortex</i>  | ЛРС, содержащее антраценпроизводные<br><i>Herbal drugs containing anthracene derivatives</i>  | ТСХ<br><i>TLC</i>   | Барбалоин<br><i>Barbaloin</i>  | Спектрофотометрия<br><i>Spectrophotometry</i>  | Сумма антрагликозидов в пересчете на глюкофрангулин А – не менее 6,0%<br><i>Total anthraglycosides calculated as glucoside: NLT 6.0%</i>                 |
| Кукурузы столбики с рыльцами<br><i>Zea maysidis styli cum stigmatibus</i>                           | ЛРС, содержащее витамины<br><i>Herbal drugs containing vitamins</i>   | ТСХ<br><i>TLC</i>   | Лютеолин-7-О-глюкозид<br><i>Luteolin-7-O-glucoside</i>   | Спектрофотометрия<br><i>Spectrophotometry</i>  | Сумма флавоноидов в пересчете на лютеолин-7-О-глюкозид – не менее 0,35%<br><i>Total flavonoids calculated as luteolin-7-O-glucoside: NLT 0.35%</i>       |
| Лапчатки прямостоячей корневища<br><i>Potentillae erectae rhizomata</i>                             | ЛРС, содержащее дубильные вещества<br><i>Herbal drugs containing tannins</i>  | ТСХ, качественные реакции (железа(III) аммония сульфат)<br><i>TLC, qualitative reactions (ammonium iron(III) sulfate)</i>           | Галловая кислота<br><i>Galic acid</i>  | Титриметрия<br><i>Titrimetry</i>   | Дубильных веществ в пересчете на танин – не менее 4,0%<br><i>Tannin content: NLT 4.0%</i>  |
| Лимонника китайского плоды<br><i>Schisandrae chinensis fructus</i>                                  | ЛРС, содержащее фенолпропаноиды<br><i>Herbal drugs containing phenylpropanoids</i>  | ТСХ<br><i>TLC</i>   | –  | ВЭЖХ<br><i>HPLC</i>  | Сумма лигнанов в пересчете на схизандрин – не менее 0,7%<br><i>Total lignans calculated as schizandrin: NLT 0.7%</i>                                     |

Продолжение таблицы 1  
Table 1 (continued)

| Наименование ЛРС<br><i>Herbal drug name</i>                            | Группа ЛРС по химической классификации <sup>4</sup><br><i>Herbal drug group according to the author's chemical classification<sup>4</sup></i> | Определение основных групп биологически активных веществ<br><i>Identification of major classes of biologically active compounds</i> |  | Количественное определение фенольных соединений<br><i>Quantitative determination of phenolic compounds</i> |   |
|--|---|---|--|--|---|
|  |   | Метод<br><i>Method</i>  | Стандартный образец<br><i>Reference standard</i>   | Метод<br><i>Method</i>   | Норма<br><i>Limits</i>  |
| Лимонника китайского семена<br><i>Schisandrae chinensis semina</i>     | ЛРС, содержащее фенилпропаноиды<br><i>Herbal drugs containing phenylpropanoids</i>  | ТСХ<br><i>TLC</i>   | -  | ВЭЖХ<br><i>HPLC</i>  | Сумма лигнанов в пересчете на схизандрин — не менее 1,0%<br><i>Total lignans calculated as schizandrin: NLT 1.0%</i>                                      |
| Липы цветки<br><i>Tiliae flores</i>                                    | ЛРС, содержащее эфирные масла<br><i>Herbal drugs containing essential oils</i>  | ТСХ<br><i>TLC</i>   | Рутин, кофейная кислота<br><i>Rutin, caffeic acid</i>  | Спектрофотометрия<br><i>Spectrophotometry</i>  | Сумма восстанавливающих сахаров в пересчете на глюкозу — не менее 2,0%<br><i>Total reducing sugars calculated as glucose: NLT 2.0%</i>                    |
| Марены корневища и корни<br><i>Rubiae rhizomata et radices</i>         | ЛРС, содержащее антраценпроизводные<br><i>Herbal drugs containing anthracene derivatives</i>  | ТСХ<br><i>TLC</i>   | -  | Спектрофотометрия<br><i>Spectrophotometry</i>  | Сумма связанных производных антрацена — не менее 3,0%<br><i>Total bound anthracene derivatives: NLT 3.0%</i>  |
| Мелиссы лекарственной трава<br><i>Melissae officinalis herba</i>       | ЛРС, содержащее эфирные масла<br><i>Herbal drugs containing essential oils</i>  | ТСХ<br><i>TLC</i>   | Лютеолин-7-О-глюкозид, хлорогеновая кислота<br><i>Luteolin-7-O-glucoside, chlorogenic acid</i> | Спектрофотометрия<br><i>Spectrophotometry</i>  | Сумма фенольных соединений в пересчете на розмариновую кислоту — не менее 2,0%<br><i>Total phenolic compounds calculated as rosmarinic acid: NLT 2.0%</i> |
| Мята перечной листья<br><i>Menthae piperitae folia</i>                 | ЛРС, содержащее эфирные масла<br><i>Herbal drugs containing essential oils</i>  | ТСХ<br><i>TLC</i>   | Тимол, ментол<br><i>Thymol, menthol</i>  | Спектрофотометрия<br><i>Spectrophotometry</i>  | Сумма флавоноидов в пересчете на лютеолин — не менее 1,0%<br><i>Total flavonoids calculated as luteolin: NLT 1.0%</i>                                     |
| Одуванчика лекарственного корни<br><i>Taraxaci officinalis radices</i> | ЛРС, содержащее горечи<br><i>Herbal drugs containing amarines</i>   | ТСХ<br><i>TLC</i>   | Хлорогеновая кислота<br><i>Chlorogenic acid</i>  | Гравиметрия<br><i>Gravimetry</i>   | Экстрактивные вещества — не менее 40,0%<br><i>Extractive substances: NLT 40.0%</i>  |
| Ольхи соплодия<br><i>Alni fructus</i>                                  | ЛРС, содержащее дубильные вещества<br><i>Herbal drugs containing tannins</i>  | Качественные реакции (железа(III) аммония сульфат)<br><i>Qualitative reactions (ammonium iron(III) sulfate)</i>                     | -  | Титриметрия<br><i>Titrimetry</i>   | Дубильных веществ в пересчете на танин — не менее 10,0%<br><i>Tannin content: NLT 10.0%</i>   |
| Папоротника мужского корневища<br><i>Dryopteris filix-mas rhizoma</i>  | ЛРС, содержащее простые фенолы<br><i>Herbal drugs containing simple phenols</i>   | Гистохимические реакции<br><i>Histochemical reactions</i>   | -  | Гравиметрия<br><i>Gravimetry</i>   | Сумма флороглюцинолов — не менее 1,8%<br><i>Total phloroglucinols: NLT 1.8%</i>   |

Продолжение таблицы 1  
Table 1 (continued)

| Наименование ЛРС<br><i>Herbal drug name</i>                                     | Группа ЛРС по химической классификации <sup>4</sup><br><i>Herbal drug group according to the author's chemical classification<sup>4</sup></i> | Определение основных групп биологически активных веществ<br><i>Identification of major classes of biologically active compounds</i> |   | Количественное определение фенольных соединений<br><i>Quantitative determination of phenolic compounds</i> |  |
|---|---|---|---|--|--|
|   |   | Метод<br><i>Method</i>  | Стандартный образец<br><i>Reference standard</i>                      | Метод<br><i>Method</i>   | Норма<br><i>Limits</i>   |
| Пастушьей сумки обыкновенной трава<br><i>Capsella bursa-pastoris herba</i>      | ЛРС, содержащее витамины<br><i>Herbal drugs containing vitamins</i>   | ТСХ<br><i>TLC</i>   | Лютеолин<br><i>Luteolin</i>   | Спектрофотометрия<br><i>Spectrophotometry</i>  | Сумма флавоноидов в пересчете на рутин — не менее 1,0%<br><i>Total flavonoids calculated as rutin: NLT 1.0%</i>  |
| Пижмы обыкновенной цветки<br><i>Tanacetum vulgare flores</i>                    | ЛРС, содержащее эфирные масла<br><i>Herbal drugs containing essential oils</i>  | ТСХ<br><i>TLC</i>   | Лютеолин<br><i>Luteolin</i>   | Спектрофотометрия<br><i>Spectrophotometry</i>  | Сумма флавоноидов и фенолкарбоновых кислот в пересчете на лютеолин — не менее 2,5%<br><i>Total flavonoids and phenolcarboxylic acids calculated as luteolin: NLT 2.5%</i>                                  |
| Полыни горькой трава<br><i>Artemisia absinthii herba</i>                        | ЛРС, содержащее эфирные масла<br><i>Herbal drugs containing essential oils</i>  | ТСХ<br><i>TLC</i>   | Рутин, хлорогеновая кислота<br><i>Rutin, chlorogenic acid</i>         | Спектрофотометрия<br><i>Spectrophotometry</i>  | Сумма флавоноидов в пересчете на рутин — не менее 0,3%<br><i>Total flavonoids calculated as rutin: NLT 0.3%</i>  |
| Пустырника трава<br><i>Leonurus herba</i>                                       | ЛРС, содержащее иридоиды<br><i>Herbal drugs containing iridoids</i>   | ТСХ<br><i>TLC</i>   | Метилловый красный, Судан красный G<br><i>Methyl red, Sudan red G</i> | Спектрофотометрия<br><i>Spectrophotometry</i>  | Сумма флавоноидов в пересчете на рутин — не менее 0,2%<br><i>Total flavonoids calculated as rutin: NLT 0.2%</i>  |
| Расторопши пятнистой плоды<br><i>Silybum marianum fructus</i>                   | ЛРС, содержащее фенилпропаноиды<br><i>Herbal drugs containing phenylpropanoids</i>  | ТСХ<br><i>TLC</i>   | Силибин<br><i>Silybin</i>   | Спектрофотометрия<br><i>Spectrophotometry</i>  | Сумма флаволигнанов в пересчете на силибин — не менее 2,4%<br><i>Total flavolignans calculated as silybin: NLT 2.4%</i>  |
| Ревеня дланевидного корни<br><i>Rheum palmatum radices</i>                      | ЛРС, содержащее антраценпроизводные<br><i>Herbal drugs containing anthracene derivatives</i>  | ТСХ<br><i>TLC</i>   | Франгулаэмодин<br><i>Frangula emodin</i>                              | Спектрофотометрия<br><i>Spectrophotometry</i>  | Сумма производных антрацена — не менее 2,0%<br><i>Total anthracene derivatives calculated as frangula emodin: NLT 2.0%</i>   |
| Родиолы розовой корневища и корни<br><i>Rhodiola rosea rhizomata et radices</i> | ЛРС, содержащее фенилпропаноиды<br><i>Herbal drugs containing phenylpropanoids</i>  | ТСХ, ВЭЖХ<br><i>TLC, HPLC</i>   | Розавин, салидрозид<br><i>Rosavin, salidroside</i>                    | ВЭЖХ<br><i>HPLC</i>  | Сумма гликозидов коричного спирта в пересчете на розавин — не менее 1,0%, салидрозид — не менее 0,8%<br><i>Total of cinnamic glycosides calculated as rosavin: NLT 1.0%; salidroside content: NLT 0.8%</i> |
| Ромашки аптечной цветки<br><i>Chamomilla recutita flores</i>                    | ЛРС, содержащее эфирные масла<br><i>Herbal drugs containing essential oils</i>  | ТСХ<br><i>TLC</i>   | Рутин, кверцетин<br><i>Rutin, quercetin</i>                           | Спектрофотометрия<br><i>Spectrophotometry</i>  | Сумма флавоноидов в пересчете на рутин — не менее 1,2%<br><i>Total flavonoids calculated as rutin: NLT 1.2%</i>  |

Продолжение таблицы 1  
Table 1 (continued)

| Наименование ЛРС<br><i>Herbal drug name</i>                             | Группа ЛРС по химической классификации <sup>4</sup><br><i>Herbal drug group according to the author's chemical classification<sup>4</sup></i> | Определение основных групп биологически активных веществ<br><i>Identification of major classes of biologically active compounds</i> |   | Количественное определение фенольных соединений<br><i>Quantitative determination of phenolic compounds</i> |   |
|---|---|---|---|--|---|
|   |   | Метод<br><i>Method</i>  | Стандартный образец<br><i>Reference standard</i>  | Метод<br><i>Method</i>   | Норма<br><i>Limits</i>  |
| Сенны листья<br><i>Sennae folia</i>                                     | ЛРС, содержащее антраценпроизводные<br><i>Herbal drugs containing anthracene derivatives</i>  | ТСХ<br><i>TLC</i>   | Сеннозид В, барбалол<br><i>Sennoside B, barbaloin</i>   | Спектрофотометрия<br><i>Spectrophotometry</i>  | Сумма агликонов антраценового ряда в пересчете на хризофановую кислоту — не менее 1,35%<br><i>Total anthracene-derived aglycones calculated as chrysophanic acid: NLT 1.35%</i> |
| Солодки корни<br><i>Glycyrrhizae radices</i>                            | ЛРС, содержащее сапонины<br><i>Herbal drugs containing saponins</i>   | ТСХ<br><i>TLC</i>   | Моноаммониевая соль глицирризиновой кислоты, кверцетин<br><i>Glycyrrhizic acid monoammonium salt, quercetin</i> | Спектрофотометрия<br><i>Spectrophotometry</i>  | Содержание глицирризиновой кислоты — не менее 6,0<br><i>Glycyrrhizic acid content: NLT 6.0%</i>   |
| Стальника полевого корни<br><i>Ononis arvensis radices</i>              | ЛРС, содержащее флавоноиды<br><i>Herbal drugs containing flavonoids</i>   | ТСХ<br><i>TLC</i>   | Ононин<br><i>Ononin</i>   | Спектрофотометрия<br><i>Spectrophotometry</i>  | Сумма изофлавоноидов в пересчете на ононин — не менее 1,5%<br><i>Total isoflavonoids calculated as ononin: NLT 1.5%</i>   |
| Сушеницы топяной трава<br><i>Gnaphalii uliginosi herba</i>              | ЛРС, содержащее витамины<br><i>Herbal drugs containing vitamins</i>   | Спектрофотометрия, качественные реакции (АЛС)<br><i>Spectrophotometry, qualitative reactions (ALC)</i>                              | -   | Спектрофотометрия<br><i>Spectrophotometry</i>  | Сумма флавоноидов в пересчете на гнафалозид А — не менее 0,2%<br><i>Total flavonoids calculated as gnaphalozide A: NLT 0.2%</i>   |
| Тимьяна обыкновенного трава<br><i>Thymi vulgaris herba</i>              | ЛРС, содержащее эфирные масла<br><i>Herbal drugs containing essential oils</i>  | ТСХ<br><i>TLC</i>   | Лутеолин-7-О-глюкозид, рутин, тимол, карвакрол<br><i>Luteolin-7-O-glucoside, rutin, thymol, carvacrol</i>       | Спектрофотометрия<br><i>Spectrophotometry</i>  | Сумма флавоноидов в пересчете на лутеолин-7-О-глюкозид — не менее 1,0%<br><i>Total flavonoids calculated as luteolin-7-O-glucoside: NLT 1.0%</i>                                |
| Толокнянки обыкновенной листья<br><i>Arctostaphylos uvae-ursi folia</i> | ЛРС, содержащее простые фенолы<br><i>Herbal drugs containing simple phenols</i>   | ТСХ<br><i>TLC</i>   | Арбутин<br><i>Arbutin</i>   | Спектрофотометрия<br><i>Spectrophotometry</i>  | Арбутин — не менее 6,0%<br><i>Arbutin content: NLT 6.0%</i>   |
| Тополя почки<br><i>Populi gemmae</i>                                    | ЛРС, содержащее эфирные масла<br><i>Herbal drugs containing essential oils</i>  | ТСХ<br><i>TLC</i>   | Пиностробин<br><i>Pinostrobin</i>   | Спектрофотометрия<br><i>Spectrophotometry</i>  | Сумма фенольных соединений в пересчете на пиностробин — не менее 15,0%<br><i>Total phenolic compounds calculated as pinostrobin: NLT 15.0%</i>                                  |

Продолжение таблицы 1  
Table 1 (continued)

| Наименование ЛРС<br><i>Herbal drug name</i>                             | Группа ЛРС по химической классификации <sup>4</sup><br><i>Herbal drug group according to the author's chemical classification<sup>4</sup></i> | Определение основных групп биологически активных веществ<br><i>Identification of major classes of biologically active compounds</i> |  | Количественное определение фенольных соединений<br><i>Quantitative determination of phenolic compounds</i> |   |
|---|---|---|--|--|---|
|   |   | Метод<br><i>Method</i>  | Стандартный образец<br><i>Reference standard</i>       | Метод<br><i>Method</i>   | Норма<br><i>Limits</i>  |
| Тысячелистника обыкновенного трава<br><i>Achilleae millefolii herba</i> | ЛРС, содержащее эфирные масла<br><i>Herbal drugs containing essential oils</i>  | ТСХ<br><i>TLC</i>   | Судан III<br><i>Sudan III</i>                          | Спектрофотометрия<br><i>Spectrophotometry</i>  | Сумма флавоноидов в пересчете на лютеолин — не менее 0,4%<br><i>Total flavonoids calculated as luteolin: NLT 0.4%</i>                             |
| Фиалки трава<br><i>Violae herba</i>                                     | ЛРС, содержащее флавоноиды<br><i>Herbal drugs containing flavonoids</i>   | ТСХ<br><i>TLC</i>   | Рутин<br><i>Rutin</i>                                  | Спектрофотометрия<br><i>Spectrophotometry</i>  | Сумма флавоноидов в пересчете на рутин — не менее 1,0%<br><i>Total flavonoids calculated as rutin: NLT 1.0%</i>                                   |
| Хвоща полевого трава<br><i>Equiseti arvensis herba</i>                  | ЛРС, содержащее флавоноиды<br><i>Herbal drugs containing flavonoids</i>   | ТСХ<br><i>TLC</i>   | —  | Спектрофотометрия<br><i>Spectrophotometry</i>  | Сумма флавоноидов в пересчете на кверцетин — не менее 0,3%<br><i>Total flavonoids calculated as quercetin: NLT 0.3%</i>                           |
| Хмеля обыкновенного соплодия<br><i>Humuli lupuli fructus</i>            | ЛРС, содержащее эфирные масла<br><i>Herbal drugs containing essential oils</i>  | ТСХ<br><i>TLC</i>   | Рутин, гиперозид<br><i>Rutin, hyperoside</i>           | Спектрофотометрия<br><i>Spectrophotometry</i>  | Сумма флавоноидов в пересчете на рутин — не менее 0,3%<br><i>Total flavonoids calculated as rutin: NLT 0.3%</i>                                   |
| Чабреца трава<br><i>Thymi serpylli herba</i>                            | ЛРС, содержащее эфирные масла<br><i>Herbal drugs containing essential oils</i>  | ТСХ<br><i>TLC</i>   | Лютеолин-7-О-глюкозид<br><i>Luteolin-7-O-glucoside</i> | Спектрофотометрия<br><i>Spectrophotometry</i>  | Сумма флавоноидов в пересчете на лютеолин-7-О-глюкозид — не менее 0,9%<br><i>Total flavonoids calculated as luteolin-7-O-glucoside: NLT 0.9%</i>  |
| Череды трехраздельной трава<br><i>Bidentis tripartitae herba</i>        | ЛРС, содержащее витамины<br><i>Herbal drugs containing vitamins</i>   | ТСХ<br><i>TLC</i>   | Рутин, кверцетин<br><i>Rutin, quercetin</i>            | Спектрофотометрия<br><i>Spectrophotometry</i>  | Сумма флавоноидов в пересчете на рутин — не менее 0,5%<br><i>Total flavonoids calculated as rutin: NLT 0.5%</i>                                   |
| Черемухи обыкновенной плоды<br><i>Padi avii fructus</i>                 | ЛРС, содержащее дубильные вещества<br><i>Herbal drugs containing tannins</i>  | ТСХ, качественные реакции (железа(III) аммония сульфат)<br><i>TLC, qualitative reactions (ammonium iron(III) sulfate)</i>           | —  | Титриметрия<br><i>Titrimetry</i>   | Дубильных веществ в пересчете на танин — не менее 1,7%<br><i>Tannin content: NLT 1.7%</i>   |
| Черники обыкновенной плоды<br><i>Vaccinii myrtilli fructus</i>          | ЛРС, содержащее дубильные вещества<br><i>Herbal drugs containing tannins</i>  | ТСХ<br><i>TLC</i>   | —  | Спектрофотометрия<br><i>Spectrophotometry</i>  | Сумма антоцианов в пересчете на цианидин-3-О-глюкозид — не менее 0,5%<br><i>Total anthocyanins calculated as cyanidin-3-O-glucoside: NLT 0.5%</i> |

Продолжение таблицы 1  
Table 1 (continued)

| Наименование ЛРС<br><i>Herbal drug name</i>  | Группа ЛРС по химической классификации <sup>4</sup><br><i>Herbal drug group according to the author's chemical classification<sup>4</sup></i> | Определение основных групп биологически активных веществ<br><i>Identification of major classes of biologically active compounds</i> |   | Количественное определение фенольных соединений<br><i>Quantitative determination of phenolic compounds</i> |  |
|--|---|---|---|--|--|
|  |   | Метод<br><i>Method</i>  | Стандартный образец<br><i>Reference standard</i>                        | Метод<br><i>Method</i>   | Норма<br><i>Limits</i>   |
| Шалфей лекарственного листа<br><i>Salviae officinalis folia</i>                                  | ЛРС, содержащее эфирные масла<br><i>Herbal drugs containing essential oils</i>  | ТСХ<br><i>TLC</i>   | Лютеолин-7-О-глюкозид, цинеол<br><i>Luteolin-7-O-glucoside, cineole</i> | Титриметрия<br><i>Titrimetry</i>   | Дубильных веществ в пересчете на танин – не менее 4,5%<br><i>Tannin content: NLT 4.5%</i>  |
| Шиповника плоды<br><i>Rosae fructus</i>  | ЛРС, содержащее витамины<br><i>Herbal drugs containing vitamins</i>   | ТСХ<br><i>TLC</i>   | Аскорбиновая кислота<br><i>Ascorbic acid</i>                            | Спектрофотометрия<br><i>Spectrophotometry</i>  | Сумма флавоноидов в пересчете на рутин – не менее 0,4%<br><i>Total flavonoids calculated as rutin: NLT 0.4%</i>  |
| Шафеля конского корня<br><i>Rumicis conferti radices</i>   | ЛРС, содержащее антраценпроизводные<br><i>Herbal drugs containing anthracene derivatives</i>  | ТСХ<br><i>TLC</i>   | 8-О-β-D-глюкозид эмодина<br><i>Emodin-8-O-β-D-glucoside</i>             | Спектрофотометрия<br><i>Spectrophotometry</i>  | Сумма антраценпроизводных в пересчете на 8-О-β-D-глюкозид эмодина – не менее 3,0%<br><i>Total anthracene derivatives calculated as emodin-8-O-β-D-glucoside: NLT 3.0%</i>                                      |
| Эвкалипта прутовидного листа<br><i>Eucalypti viminalis folia</i>                                 | ЛРС, содержащее эфирные масла<br><i>Herbal drugs containing essential oils</i>  | ТСХ<br><i>TLC</i>   | Судан красный G<br><i>Sudan red G</i>                                   | Спектрофотометрия<br><i>Spectrophotometry</i>  | Сумма фенолальдегидов в пересчете на эвкалимин – не менее 2,0%<br><i>Total phenol aldehydes calculated as eucalimin: NLT 2.0%</i>  |
| Элеутерококка колючего корневища и корни<br><i>Eleutherococci senticosi rhizomata et radices</i> | ЛРС, содержащее фенолпропаноиды<br><i>Herbal drugs containing phenylpropanoids</i>  | ТСХ<br><i>TLC</i>   | Элеутерозид В (сирингин)<br><i>Eleutheroside B (syringin)</i>           | Спектрофотометрия и ВЭЖХ<br><i>Spectrophotometry and HPLC</i>  | Сумма элеутерозидов в пересчете на элеутерозид В – не менее 0,3%:<br>элеутерозид В – не менее 0,03%<br><i>Total eleutherosides calculated as eleutheroside B: NLT 0.3%; eleutheroside B content: NLT 0.03%</i> |
| Эрвы шерстистой трава<br><i>Aervae lanatae herba</i>   | ЛРС, содержащее флавоноиды<br><i>Herbal drugs containing flavonoids</i>   | ТСХ<br><i>TLC</i>   | Рутин, кверцетин<br><i>Rutin, quercetin</i>                             | Спектрофотометрия<br><i>Spectrophotometry</i>  | Сумма флавоноидов в пересчете на рутин – не менее 0,5%<br><i>Total flavonoids calculated as rutin: NLT 0.5%</i>  |
| Эхинацеи пурпурной трава<br><i>Echinaceae purpureae herba</i>                                    | ЛРС, содержащее фенолпропаноиды<br><i>Herbal drugs containing phenylpropanoids</i>  | ТСХ<br><i>TLC</i>   | Цикориевая кислота<br><i>Chicoric acid</i>                              | Спектрофотометрия<br><i>Spectrophotometry</i>  | Сумма фенолпропаноидов в пересчете на цикориевую кислоту – не менее 2,5%<br><i>Total phenylpropanoids calculated as chicoric acid: NLT 2.5%</i>  |

**Примечание.** «-» – стандартный образец не используется, ЛРС – лекарственное растительное сырье, ТСХ – тонкослойная хроматография, ВЭЖХ – высокоэффективная жидкостная хроматография.

**Note.** – no reference standard used, NLT – not less than, TLC – thin-layer chromatography, HPLC – high-performance liquid chromatography.

Для определения основных групп биологически активных веществ в сырье, содержащем антраценпроизводные, в ГФ РФ применяется ТСХ, причем анализ коры крушины ольховидной осуществляют с использованием СО барбалоина, – соединения, не содержащегося в этом сырье. Вывод о подлинности делают на основании отсутствия барбалоина, что, на наш взгляд, вряд ли можно считать методически верным подходом к анализу: при таком подходе любое сырье, не содержащее барбалоин, может быть идентифицировано как кора крушины ольховидной. Это тот случай, когда гармонизация методик на основе опыта, реализованного в Европейской фармакопее, является неудачным решением.

Следовательно, актуальной сегодня является разработка диагностически значимых СО для целей стандартизации ЛРС, содержащего антраценпроизводные. Примером решения данной проблемы является разработка СО франгулина А, предложенного для стандартизации коры крушины ольховидной (доминирующий антрагликозид в этом ЛРС) с использованием как метода ТСХ, так и метода спектрофотометрии [6].

Продолжая тему СО, хотелось бы отметить, что появилась необходимость создания государственной системы разработки и регистрации отечественных СО, в том числе импортозамещающих. В нашей стране имеется богатый опыт создания СО флавоноидов [2], что позволяет проводить оценку качества 40 видов ЛРС, включенных в ГФ РФ. Следует отметить, что оценка качества сырья, содержащего простые фенолы (арбутин), ксантоны (мангиферин, или алпизарин), кумарины, с использованием флавоноидных СО проводится методом ВЭЖХ, что позволяет расширить сферу применения этого метода в фармацевтическом анализе.

Нами сформулирована диагностическая значимость гинкгетина и никотифлорина для листьев гинкго двулопастного (*Ginkgo biloba* L.), 3,8''-бисапигенина для травы зверобоя продырявленного (*Hypericum perforatum* L.) и зверобоя пятнистого (*Hypericum maculatum* Grantz.), тилианина и цинарозида для цветков пижмы обыкновенной (*Tanacetum vulgare* L.), гиперозида для листьев березы бородавчатой (*Betula verrucosa* Ehrh.), нарциссина для цветков календулы лекарственной (*Calendula officinalis* L.), изосалипурпозид для цветков бессмертника песчаного (*Helichrysum arenarium* (L.) Moench.), ликуризида для корней солодки голой (*Glycyrrhiza*

*glabra* L., пиностробина для почек тополя черного (*Populus nigra* L.).

Принимая во внимание структурное разнообразие флавоноидов и, следовательно, их различные физические, физико-химические и спектральные характеристики, актуальным является обоснование выбора экстрагента, способа пробоподготовки, СО, метода определения (ТСХ, ВЭЖХ, спектрофотометрия) и аналитической длины волны (спектрофотометрия, ВЭЖХ). Так, например, неоправданным является использование в качестве СО для определения подлинности цветков бессмертника песчаного и корней солодки методом ТСХ, соответственно, лютеолин-7-О-глюкозида и кверцетина, не содержащихся в сырье данных растений. Диагностически значимыми (характерными) флавоноидами для бессмертника песчаного является изосалипурпозид, для солодки голой и солодки уральской – ликуриазид, которые не описаны для других растений, включенных в ГФ РФ. Именно специфичность флавоноидного состава растений должна быть учтена при разработке методик определения подлинности сырья и препаратов бессмертника песчаного и корней солодки.

Вряд ли можно считать обоснованным выбор в качестве экстрагента 96% спирта этилового в разделе «Количественное определение» для извлечения флавоноидных гликозидов из цветков пижмы обыкновенной, плодов и цветков боярышника, так как известно, что гликозиды, в отличие от их агликонов, плохо растворяются в этом растворителе [2].

С момента признания в 1992 г. в результате проведенных нами исследований фенолпропаноидов самостоятельным классом биологически активных соединений возрос интерес к лекарственным растениям, содержащим эту группу веществ [8]. На основе изучения химического состава многих видов ЛРС нами показана диагностическая значимость розавина для корневищ родиолы розовой (*Rhodiola rosea* L.), сиригина (элеутерозид В) для корневищ элеутерококка колючего (*Eleutherococcus senticosus* (Rupr. et Maxim.) Maxim.) и коры сирени обыкновенной (*Syringa vulgaris* L.), розмариновой кислоты – для травы Melissa лекарственной (*Melissa officinalis* L.), цикориевой кислоты – для травы эхинацеи пурпурной (*Echinacea purpurea* (L.) Moench.), гамма-схизандринина – для плодов и семян лимонника китайского (*Schizandra chinensis* Baill.), силибина – для плодов расторопши пятнистой (*Silybum marianum* (L.) Gaertn.). Именно

в Российской Федерации разработаны СО розавина, сиригина, силибина и гамма-схизандрина [8]. В настоящее время подлинность и качество корневищ и корней родиолы розовой определяют с использованием СО розавина и салидрозид, однако лишь розавин следует считать диагностически значимым действующим веществом, так как салидрозид содержится практически во всех видах рода родиола. Кроме того, на наш взгляд, в разделе «Количественное определение» целесообразно определять не сумму гликозидов коричневого спирта (розавин, розарин и розин), а содержание одного доминирующего и диагностически значимого фенолпропаноида — розавина, в наибольшей степени характеризующего подлинность и качество сырья данного растения, так как этот компонент в наибольшей степени подвергается ферментативному расщеплению под воздействием вицианолидазы в условиях неправильной сушки и (или) переработки сырья [8].

### Заключение

Определено, что для 70 видов ЛРС, включенных в Государственную фармакопею Российской Федерации XIV изд., анализ по показателю

«Подлинность» и (или) «Количественное определение» осуществляется по содержанию фенольных соединений (простые фенолы, фенолпропаноиды, кумарины, ксантоны, флавоноиды, антраценпроизводные и дубильные вещества). В результате проведенных исследований установлено, что в случае ЛРС, содержащего антраценпроизводные, целесообразно использовать методики, предусматривающие проведение пробоподготовки путем одностадийной экстракции сырья водными спиртами, избегая кислотного гидролиза антрагликозидов и окисления их восстановленных форм. Это позволит определять в ЛРС и ЛРП не продукты химической трансформации, а исходные БАВ.

В случае ЛРС, содержащего фенолпропаноиды и флавоноиды, необходимо учитывать их структурное разнообразие, различные физические, физико-химические и спектральные характеристики, что позволит научно обосновать выбор оптимального экстрагента, способа пробоподготовки, СО и аналитической длины волны (спектрофотометрия, ВЭЖХ) и приведет к разработке оптимальных методик, используемых при оценке качества ЛРС.

### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Самылина ИА. Проблемы стандартизации лекарственных растительного сырья и лекарственных растительных средств. В кн.: *Традиционная медицина и питание: теоретические и практические аспекты. Материалы I Международного научного конгресса*. М.: Институт традиционных методов лечения МЗ РФ; 1994. [Samylina IA. Problems of standardization of herbal drugs and herbal drug preparations. In: *Traditional medicine and food: theoretical and practical aspects. Materials of the I International Scientific Congress*. Moscow: Institute of traditional methods of treatment; 1994 (In Russ.)]
2. Куркина АВ. *Флавоноиды фармакопейных растений*. Самара: Офорт, ГБОУ ВПО СамГМУ Минздравсоцразвития России; 2012. [Kurkina AV. *Flavonoids of pharmacopoeial plants*. Samara: Ofort, SamSMU; 2012 (In Russ.)]
3. Евдокимова ОВ, Бекетова АВ, Лякина МН. Определение антраценпроизводных соединений в лекарственных средствах растительного происхождения. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2021;11(2):104–14. [Evdokimova OV, Beketova AV, Lyakina MN. Determination of anthracene derivatives in herbal medicines. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya = Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2021;11(2):104–14 (In Russ.)] <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2021-11-2-104-114>
4. Сергунова ЕВ, Сорокина АА. Изучение показателей качества листьев алоэ древовидного различными способами консервации. *Фармация*. 2019;68(7):21–5. [Sergunova EV, Sorokina AA. Study of the quality indicators of *Arborescent aloe (Aloe arborescens)* leaves subjected to different preservation procedures. *Farmatsiya = Pharmacy*. 2019;68(7):21–5 (In Russ.)] <https://doi.org/10.29296/25419218-2019-07-04>
5. Куркин ВА, Шмыгарева АА, Саньков АН. *Антраценпроизводные фармакопейных растений*. Самара: Офорт, ГБОУ ВПО СамГМУ Минздрава России; 2016. [Kurkin VA, Shmygareva AA, Sankov AN. *Anthracene derivatives of pharmacopoeia plants*. Samara: Ofort, SamSMU; 2016 (In Russ.)]
6. Куркин ВА, Шмыгарева АА. Определение антраценпроизводных в коре крушины. *Фармация*. 2010;59(8):9–12. [Kurkin VA, Shmygareva AA. Determination of anthracene derivatives in the Buckthorn (*Frangula*) bark. *Farmatsiya = Pharmacy*. 2010;59(8):9–12 (In Russ.)]
7. Куркин ВА, Рязанова ТК, Шмыгарева АА, Глушченко СН. Разработка методик количественного определения суммы антраценпроизводных в сырье и препаратах *Aloe arborescens* Mill. *Химия растительного сырья*. 2021;(3):153–6. [Kurkin VA, Ryzanova TK, Shmygareva AA, Glushchenko SN. The development of methods for determination of the total of anthracene deriva-

tives in raw materials and preparations of *Aloe arborescens* Mill. *Khimiya rastitel'nogo syr'ya = Chemistry of Plant Raw Material*. 2021;(3):153–6 (In Russ.)] <https://doi.org/10.14258/jcprm.2021039221>

8. Kurkin VA. Phenylpropanoids from medicinal plants: distribution, classification, structural analysis and biological activity. *Chem Nat Compd*. 2003;39(2):123–53. <https://doi.org/10.1023/A:1024876810579>

**Благодарности.** Работа выполнена без спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

**Acknowledgements.** The study was performed without external funding.

**Conflict of interest.** The author declares no conflict of interest requiring disclosure in this article.

#### ОБ АВТОРЕ / AUTHOR

**Куркин Владимир Александрович**, д-р фарм. наук, профессор.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7513-9352>

[v.a.kurkin@samsmu.ru](mailto:v.a.kurkin@samsmu.ru)

**Vladimir A. Kurkin**, Dr. Sci. (Pharm.), Professor.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7513-9352>

[v.a.kurkin@samsmu.ru](mailto:v.a.kurkin@samsmu.ru)

Статья поступила 21.12.2021

После доработки 26.04.2022

Принята к печати 07.06.2022

Article was received 21 December 2021

Revised 26 April 2022

Accepted for publication 7 June 2022



О.В. Евдокимова   
М.Н. Лякина   
А.В. Бекетова   
Л.А. Ладыгина   
А.П. Щетинина 

## Гармонизация фармакопейных требований при определении близкородственных видов в лекарственных средствах растительного происхождения

*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*

✉ Лякина Марина Николаевна; [Ljakina@expmed.ru](mailto:Ljakina@expmed.ru)

### РЕЗЮМЕ

Во всем мире растет интерес к лекарственным средствам растительного происхождения (ЛСРП), что вызывает увеличение спроса на лекарственное растительное сырье. Обратной стороной роста объемов продаж лекарственного растительного сырья являются риски увеличения масштабов распространения фальсифицированных и недоброкачественных ЛСРП. Применение подобных средств может повлечь за собой развитие серьезных осложнений и даже летальный исход. Таким образом, увеличивается актуальность исследований с целью идентификации и контроля качества лекарственного растительного сырья. Актуальность проводимых исследований обусловлена также необходимостью гармонизации методов идентификации близкородственных видов как допустимых примесей в лекарственных средствах растительного происхождения. Цель работы – выявить наиболее часто используемые методы идентификации близкородственных видов растений и оценить возможность гармонизации национальных стандартов качества с требованиями монографий зарубежных фармакопей. В результате проведенного анализа показателей подлинности установлено, что основным методом идентификации примесей близкородственных видов является метод хроматографии в тонком слое сорбента. При оценке подлинности также используются морфолого-анатомические характеристики растений. Методические подходы идентификации близкородственных видов в лекарственных средствах растительного происхождения, используемые в Европейской фармакопее, нашли применение при актуализации фармакопейных стандартов Государственной фармакопеи Российской Федерации. Они гармонизированы с требованиями монографий ведущих зарубежных фармакопей и предусматривают обнаружение недопустимых примесей в лекарственных средствах растительного происхождения по морфолого-анатомическим и хроматографическим характеристикам.

**Ключевые слова:** идентификация; близкородственные примеси; фальсификация; лекарственные средства растительного происхождения; стандартизация; фармакопейные стандарты; гармонизация

**Для цитирования:** Евдокимова О.В., Лякина М.Н., Бекетова А.В., Ладыгина Л.А., Щетинина А.П. Гармонизация фармакопейных требований при определении близкородственных видов в лекарственных средствах растительного происхождения. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств.* 2022;12(2):142–148. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2022-12-2-142-148>

O.V. Evdokimova   
M.N. Lyakina   
A.V. Beketova   
L.A. Ladygina   
A.P. Shchetinina 

## Harmonisation of Pharmacopoeial Requirements for Identification of Closely Related Species in Herbal Medicinal Products

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

✉ Marina N. Lyakina; [Ljakina@expmed.ru](mailto:Ljakina@expmed.ru)

### ABSTRACT

Global interest in herbal medicinal products is growing, thus increasing the demand for medicinal plant raw materials. However, the growth in sales of raw materials entails the risk of a wider spread of counterfeit and substandard medicinal products. The use of such products can lead to serious complications and even death. This brings to the forefront the studies aiming at identification and quality control of herbal drugs. In addition, the relevance of these studies stems from the need for harmonisation of test methods for identification of related plant species as acceptable foreign elements in herbal medicinal products. The aim of the study was to determine the most widely used methods for identification of closely related plant species and to analyse the possibility of aligning the requirements of Russian standards and foreign pharmacopoeial monographs. According to the analysis of identification requirements, the main test method for identification of related plant species is thin-layer chromatography; morphological and anatomical characteristics of plants are also used. Methodological approaches of the European Pharmacopoeia to identification of closely related species in herbal medicinal products have found application in updating compendial standards of the Russian Pharmacopoeia. Russian standards are harmonised with the requirements described in monographs of leading pharmacopoeias and provide for the detection of unacceptable impurities in herbal medicinal products by morphological, anatomical and chromatographic characteristics.

**Key words:** identification; closely related plant species; falsification; herbal medicinal products; standardisation; pharmacopoeial standards; harmonisation

**For citation:** Evdokimova O.V., Lyakina M.N., Beketova A.V., Ladygina L.A., Shchetinina A.P. Harmonisation of pharmacopoeial requirements for identification of closely related species in herbal medicinal products. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya. Regulyatornye issledovaniya i ekspertiza lekarstvennykh sredstv = Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. Regulatory Research and Medicine Evaluation.* 2022;12(2):142–148. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2022-12-2-142-148>

### Введение

Одной из задач надлежущей фармакопейной практики является гармонизация стандартов качества лекарственных средств. Гармонизация требований, в том числе предъявляемых к лекарственным средствам растительного происхождения, необходима при обеспечении надлежущего уровня качества лекарственных средств в условиях общего фармацевтического рынка. Одним из аспектов гармонизации является унификация фармакопейных требований к качеству фармацевтических субстанций, в том числе методик их идентификации (проверке подлинности).

Поскольку возросший во всем мире интерес к лекарственным средствам растительного происхождения влечет за собой повышенный спрос на лекарственное растительное сырье (ЛРС), увеличивается актуальность исследований по идентификации ЛРС. Обратной

стороной роста объемов продаж ЛРС являются риски увеличения масштабов распространения фальсифицированных и недоброкачественных лекарственных средств. Применение подобных средств может повлечь за собой развитие серьезных осложнений и даже летальный исход. Наиболее часто встречающимся способом фальсификации лекарственных средств растительного происхождения является замена дорогостоящего сырья на более дешевые близкородственные виды или похожее по внешним признакам сырье. Например, еще в «Руководстве к фармацевтической и медико-химической практике» 1892 г. были описаны случаи замены коры хинного дерева на низкосортные коры, цветки шафрана, окрашенные в красный цвет, цветки календулы и т.п. [1].

Фальсифицированные лекарственные средства растительного происхождения встречаются

по всему миру: в Австралии (79%), Южной Америке (67%), Европе (47%), Северной Америке (33%), Африке (27%) и менее всего в Азии (23%) [2]. На современном фармацевтическом рынке на фоне повышенного спроса сталкиваются с заменой экстрактов плодов черники обыкновенной на экстракты из плодов шелковицы или кожуры черной фасоли [3], кору каштана выдают за кору граната [4], экстракт плодов пальмы Сабаль фальсифицируют пальмовым маслом, экстракт листьев гинкго билоба – смесью рутина, кверцетина и кемферола, траву якорцев стелющихся – смесью диоскореи мохнатой (дикого ямса) с пажитником сены [5], подземные органы желтокорня канадского заменяют на сырье коптиса китайского или магонии падуболистой [6]. Очень часто пытаются фальсифицировать ЛРС, которые могут использоваться в качестве специй. Так, перца черного плоды цельные заменяют похожими по внешнему виду семенами пайи [7] или гречихи [8], корицы цейлонской кору заменяют на более дешевую кору корицы китайской [9], тмина обыкновенного плоды заменяют плодами кориандра посевного [10], фенхеля обыкновенного плоды фальсифицируют тмина обыкновенного плодами и укропа огородного плодами [11], корневища имбиря лекарственного [12] и куркумы длинной подменяют на аналогичное сырье дикорастущих видов [13–16], мяты перечной листья заменяют на листья мяты полевой [17].

Замена одного вида сырья другим, как правило, близкородственным видом, может быть связана не только с целью получения сверхприбыли, но и со сложностями в идентификации в процессе сбора и переработки ЛРС из-за отсутствия достоверного метода определения подлинности. Кроме того, в ЛРС могут присутствовать органические примеси, т.е. части других неядовитых растений, однако норма их содержания, согласно ОФС «Определение подлинности, измельченности и содержания примесей в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах»<sup>1</sup>, должна составлять не более 1%, если иное не указано в фармакопейных статьях (ФС) или нормативной документации. В действующей Государственной фармакопее Российской Федерации XIV изд. (ГФ РФ) показателем «органическая примесь» как допустимая примесь в фармакопейных статьях нормируется

по верхнему пределу (не более) для морфологических групп «травы», «листья» и «корни, корневища, луковичи, клубни, клубнелуковичи» от 0,5 до 3%, для морфологической группы «цветков» – от 0,3 до 3%, для «коры» – от 0,5 до 1,5%, для «плодов» от 0,5 до 2%, для «семян» от 0,5 до 5%, для «почек» от 0,5 до 1%, а для слоевищ ламинарии присутствие органической примеси недопустимо<sup>2</sup>. Наличие малого количества посторонних неядовитых растений допустимо, и его следует рассматривать как случайное загрязнение, которое нормируется и в монографиях ведущих зарубежных фармакопей, таких как Европейская, Японская фармакопеи, Фармакопея США и др.<sup>3</sup> Присутствие же посторонних примесей в больших количествах нельзя считать случайным.

Цель работы – выявление наиболее часто используемых методов идентификации близкородственных видов растений и оценка возможности гармонизации национальных стандартов качества с требованиями монографий зарубежных фармакопей.

### Основная часть

Для идентификации примесей близкородственных видов растений в ЛРС используют разные методы и их комбинации. Самым простым и не требующим дополнительного оборудования методом установления подлинности растительного сырья является оценка морфологических и анатомических характеристик. Однако использование внешних и анатомо-диагностических признаков для установления подлинности может быть затруднено или даже невозможно, если на анализ представлено ЛРС в виде порошка, измельченность которого не позволяет выявить характерные признаки.

Штрихкодирование дезоксирибонуклеиновой кислотой (ДНК) широко используется в качестве молекулярного метода идентификации растительных препаратов. Для распознавания с помощью этого метода используются короткие области ДНК с видоспецифичными последовательностями в качестве штрихкодов для распознавания. Возможность использования генетической информации для идентификации растительных препаратов официально признана в Британской, Китайской и Японской

<sup>1</sup> ОФС.1.5.3.0004.15 Определение подлинности, измельченности и содержания примесей в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. II. М.; 2018.

<sup>2</sup> ФС.2.5.0080.18 Ламинарии слоевища. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. IV. М.; 2018.

<sup>3</sup> European Pharmacopoeia. 10th ed. Strasbourg: EDQM; 2021.  
United States Pharmacopoeia. USP 43–NF 38. Rockville, MD; 2019.  
Japanese Pharmacopoeia. 16th ed. Tokyo; 2006.

фармакопеях<sup>4</sup>. Однако в частных монографиях зарубежных фармакопей на лекарственные средства растительного происхождения идентификация ДНК штрихкодированием отсутствует.

Европейская фармакопея широко использует современные физико-химические методы (табл. 1) для идентификации близкородственных видов растений. В основном это метод хроматографии в тонком слое сорбента (ТСХ). В описании хроматограммы испытуемого образца указываются зоны адсорбции, которые должны отсутствовать. Например, для арники цветков на хроматограмме испытуемого раствора не должны обнаруживаться зоны адсорбции с флуоресценцией оранжево-желтого цвета на уровне зоны адсорбции стандартных образцов (СО) рутина и ниже ее, которые соответствуют другим видам арники; для вербены лекарственной травы не должна обнаруживаться интенсивная зона адсорбции голубого или фиолетового цвета на уровне зоны адсорбции СО рутина, принадлежащая другим видам вербены; для золотарника обыкновенного травы не должна обнаруживаться зона адсорбции с флуоресценцией оранжевого цвета на уровне зоны адсорбции СО кверцетина, свидетельствующая об отсутствии других видов золотарника; отсутствие зон адсорбции между зонами адсорбции СО линалоола и СО 1,8-цинеола для лаванды узколистной цветков говорит об отсутствии других видов лаванды и т.п.<sup>5</sup>

При создании проектов ФС для ГФ РФ был учтен опыт Европейской фармакопей, и ТСХ-методики были гармонизированы для фармакопейных стандартов (табл. 1). При создании ФС на фармацевтические субстанции растительного происхождения (ФСРП) также учтен опыт отечественных разработок и показано, что кору коричника цейлонского, которую часто фальсифицируют корой коричника китайского, невозможно отличить ТСХ-методикой Европейской фармакопей<sup>6</sup> от коры близкородственного вида. Для проектов ФС на кору коричников была предложена ТСХ-методика, позволяющая провести идентификацию [18, 19].

Кроме хроматографических методов для идентификации ФСРП находит применение описание внешних признаков (табл. 1). Так, в монографии Европейской фармакопей<sup>7</sup> и в проекте ФС для прутняка обыкновенного плодов дано описание плодов других видов прутняка, наличие которых недопустимо, а в ФС «Боярышника плоды»<sup>8</sup> приведено описание морфологических характеристик только для разрешенных к использованию видов боярышника, в монографии Европейской фармакопей<sup>9</sup> такое описание отсутствует.

Остается актуальным использование микроскопических признаков для идентификации ФСРП (табл. 1). В фармакопейных стандартах при описании анатомо-диагностических характеристик приведены признаки, которые не должны встречаться при исследовании микропрепаратов. Так, например, в препаратах чаги должны отсутствовать трубчатый гименофор и споры, наличие которых свидетельствует о присутствии трутовика настоящего и трутовика ложного<sup>10</sup>, в микропрепарате пырея ползучего корневищ при проведении микрохимической реакции с 0,1 мл раствора йода спиртового 1% не должны присутствовать крахмальные зерна, окрашенные в синий цвет<sup>11</sup>.

Примером использования комбинации методов для идентификации примесей близкородственных видов растений в ЛРС является ФС «Череды трехраздельной трава», в которой описаны морфологические признаки других видов череды как возможные примеси в ЛРС, а также приведена ТСХ-методика, позволяющая установить наличие близкородственной примеси — травы череды поникшей<sup>12</sup>. В ФС «Хвоща полевого трава» описаны макро- и микроскопические признаки примесей других хвощей<sup>13</sup>, однако обнаружение близкородственных видов для данной ФСРП возможно, в первую очередь, если фармацевтическая субстанция цельная или измельченная. При актуализации фармакопейного стандарта был учтен опыт Европейской фармакопей<sup>14</sup> и предложена ТСХ-методика, позволяющая обнаружить примеси других хвощей вне зависимости от измельченности (табл. 1).

<sup>4</sup> British Pharmacopoeia Commission. DNA barcoding as a tool for botanical identification of herbal drugs, in British Pharmacopoeia supplementary chapter SC VII D. London: TSO; 2018.

Chinese Pharmacopoeia Commission. Pharmacopoeia of the People's Republic of China. Vol. I. Beijing: China Medical Science and Technology Press; 2015.

Japanese Pharmacopoeia. 16th ed. Tokyo; 2006.

<sup>5</sup> Monograph 01/2012:1391 Arnica flower; Monograph 07/2012:1854 Verbena herb; Monograph 01/2013:1893 Goldenrod, European; Monograph 07/2018:1534 Lavender flower. European Pharmacopoeia. 10th ed. Strasbourg: EDQM; 2021.

<sup>6</sup> Monograph 04/2011:0387 Cinnamon. European Pharmacopoeia. 10th ed. Strasbourg: EDQM; 2021.

<sup>7</sup> Monograph 01/2015: 2147 Agnus castus fruit. European Pharmacopoeia. 10th ed. Strasbourg: EDQM; 2021.

<sup>8</sup> ФС.2.5.0061.18 Боярышника плоды. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. IV. М.; 2018.

<sup>9</sup> Monograph 04/2020:1220 Hawthorn berries. European Pharmacopoeia. 10th ed. Strasbourg: EDQM; 2021.

<sup>10</sup> ФС.2.5.0103.18 Чага. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. IV. М.; 2018.

<sup>11</sup> Monograph 04/2011:1306 Couch grass rhizome. European Pharmacopoeia. 10th ed. Strasbourg: EDQM; 2021.

<sup>12</sup> ФС.2.5.0048.18 Череды трехраздельной трава. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. IV. М.; 2018.

<sup>13</sup> ФС.2.5.0045.18 Хвоща полевого трава. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. IV. М.; 2018.

<sup>14</sup> Monograph 04/2012:1825 Equisetum stem. European Pharmacopoeia. 10th ed. Strasbourg: EDQM; 2021.

**Таблица 1.** Методы установления подлинности, используемые для идентификации близкородственных видов растений в лекарственном растительном сырье

**Table 1.** Test methods for identification of closely related plant species in herbal drugs

| Название ФС или проекта ФС<br><i>Monograph/draft monograph title</i>  | Методы определения подлинности<br><i>Identification</i> |                          |  |                          |  |   |
|---|---|--------------------------|--|--------------------------|--|---|
|   | внешние признаки<br><i>appearance</i>                   |                          | микроскопические признаки<br><i>microscopy</i> |                          | определение основных групп биологически активных веществ<br><i>determination of major classes of bioactive compounds</i> |   |
|   | Ph. Eur.  | ГФ РФ<br><i>Ph. Rus.</i> | Ph. Eur.                                       | ГФ РФ<br><i>Ph. Rus.</i> | Ph. Eur.   | ГФ РФ<br><i>Ph. Rus.</i>                            |
| Проект ФС Арники цветки<br><i>Arnica flower, draft monograph</i>  | -   | -                        | -  | -                        | ТСХ<br><i>TLC</i>  | ТСХ<br><i>TLC</i>                                   |
| ФС Боярышника плоды<br><i>Hawthorn berries, monograph</i>   | -   | +                        | -  | -                        | -  | -   |
| Проект ФС Вербены лекарственной трава<br><i>Verbena herb, draft monograph</i>                                       | -   | -                        | -  | -                        | ТСХ<br><i>TLC</i>  | ТСХ<br><i>TLC</i>                                   |
| Проект ФС Горечавки желтой корневища и корни<br><i>Gentian rhizome and root, draft monograph</i>                    | -   | -                        | -  | -                        | ТСХ<br><i>TLC</i>  | ТСХ<br><i>TLC</i>                                   |
| Проект ФС Горчицы сарептской семена<br><i>Indian mustard seed, draft monograph</i>                                  | -   | -                        | -  | -                        | -  | Качественная реакция<br><i>Qualitative reaction</i> |
| Проект ФС Дягиля лекарственного корневища и корни<br><i>Angelica archangelica rhizome and root, draft monograph</i> | -   | -                        | -  | -                        | ТСХ<br><i>TLC</i>  | ТСХ<br><i>TLC</i>                                   |
| Проект ФС Золотарника обыкновенного трава<br><i>European goldenrod herb, draft monograph</i>                        | -   | -                        | -  | -                        | ТСХ<br><i>TLC</i>  | ТСХ<br><i>TLC</i>                                   |
| Проект ФС Коричника китайского кора<br><i>Chinese cinnamon bark, draft monograph</i>                                | -   | -                        | -  | -                        | -  | ТСХ<br><i>TLC</i>                                   |
| Проект ФС Коричника цейлонского кора<br><i>Ceylon cinnamon bark, draft monograph</i>                                | -   | -                        | -  | -                        | -  | ТСХ<br><i>TLC</i>                                   |
| ФС Крушины ольховидной кора<br><i>Frangula bark, monograph</i>  | -   | -                        | -  | -                        | ТСХ<br><i>TLC</i>  | ТСХ<br><i>TLC</i>                                   |
| Проект ФС Куркумы длинной корневища<br><i>Turmeric rhizome, draft monograph</i>                                     | -   | -                        | -  | -                        | ТСХ<br><i>TLC</i>  | ТСХ<br><i>TLC</i>                                   |
| Проект ФС Лаванды узколистной цветки<br><i>Lavender flower, draft monograph</i>                                     | -   | -                        | -  | -                        | ТСХ, ГХ<br><i>TLC, GC</i>  | ТСХ, ГХ<br><i>TLC, GC</i>                           |
| Проект ФС Любистока лекарственного корневища и корни<br><i>Lovage rhizome and root, draft monograph</i>             | -   | -                        | -  | -                        | ТСХ<br><i>TLC</i>  | ТСХ<br><i>TLC</i>                                   |
| Проект ФС Пассифлоры инкарнатной (Страстоцвета мясо-красного) трава<br><i>Passion flower herb, draft monograph</i>  | -   | -                        | -  | -                        | ТСХ<br><i>TLC</i>  | ТСХ<br><i>TLC</i>                                   |
| Проект ФС Перца черного плоды<br><i>Black pepper fruit, draft monograph</i>   | -   | -                        | -  | -                        | ТСХ<br><i>TLC</i>  | ТСХ<br><i>TLC</i>                                   |
| Проект ФС Подорожника ланцетного листья<br><i>Ribwort plantain leaf, draft monograph</i>                            | -   | -                        | -  | -                        | ТСХ<br><i>TLC</i>  | ТСХ<br><i>TLC</i>                                   |
| Проект ФС Прутняка обыкновенного плоды<br><i>Agnus castus fruit, draft monograph</i>                                | +   | +                        | -  | -                        | -  | -   |
| Проект ФС Пырея ползучего корневища<br><i>Couch grass rhizome, draft monograph</i>                                  | -   | -                        | +  | +                        | -  | -   |
| ФС / Проект ФС Хвоща полевого трава<br><i>Horsetail herb, monograph/draft monograph</i>                             | -   | +                        | -  | +                        | ТСХ<br><i>TLC</i>  | ТСХ<br><i>TLC</i>                                   |

Продолжение таблицы 1

Table 1 (continued)

| Название ФС или проекта ФС<br><i>Monograph/draft monograph title</i>       | Методы определения подлинности<br><i>Identification</i> |                          |  |                          |  |                          |
|--|---|--------------------------|--|--------------------------|--|--------------------------|
|  | внешние признаки<br><i>appearance</i>                   |                          | микроскопические признаки<br><i>microscopy</i> |                          | определение основных групп биологически активных веществ<br><i>determination of major classes of bioactive compounds</i> |                          |
|  | Ph. Eur.  | ГФ РФ<br><i>Ph. Rus.</i> | Ph. Eur.                                       | ГФ РФ<br><i>Ph. Rus.</i> | Ph. Eur.   | ГФ РФ<br><i>Ph. Rus.</i> |
| ФС Чага<br><i>Chaga, monograph</i>   | –   | –                        | –  | +                        | –  | –                        |
| ФС Череды трехраздельной трава<br><i>Bur beggar-ticks grass, monograph</i> | –   | +                        | –  | –                        | –  | ТСХ<br>TLC               |

**Примечание.** ТСХ – тонкослойная хроматография; ГХ – газовая хроматография; ФС – фармакопейная статья; ГФ РФ – Государственная фармакопея Российской Федерации XIV изд.; Ph. Eur. – Европейская фармакопея; «+» – раздел присутствует; «–» – раздел отсутствует.

**Note.** TLC – thin-layer chromatography; GC – gas chromatography; Ph. Rus. – State Pharmacopoeia of the Russian Federation, 14th ed.; Ph. Eur. – European Pharmacopoeia; + the section is present; – the section missing.

## Заклучение

Анализ нормативных документов фармакопейного анализа показал, что основным методом идентификации примесей близкородственных видов является тонкослойная хроматография. При оценке подлинности также используются и морфолого-анатомические характеристики.

Методические подходы идентификации близкородственных видов в лекарственных средствах растительного происхождения, разработанные

нами и использованные при разработке фармакопейных статей ГФ РФ XIV изд. (сырье крушины ломкой, чаги, череды трехраздельной), нашли применение при актуализации фармакопейных стандартов для ГФ РФ. Они гармонизированы с требованиями монографий ведущих зарубежных фармакопей и предусматривают обнаружение недопустимых примесей в лекарственных средствах растительного происхождения по внешним, анатомо-диагностическим и хроматографическим характеристикам.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Хагер Г. *Руководство к фармацевтической и медико-химической практике*. СПб: К.Л. Риккер; 1892. [Hager H. *A guide to pharmaceutical and medico-chemical practice*. Saint Petersburg: K.L. Ricker; 1892 (In Russ.)]
- Ichim MC. The DNA-based authentication of commercial herbal products reveals their globally widespread adulteration. *Front Pharmacol*. 2019;10:1227. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.01227>
- Daniells S. Industry needs to wake up to adulterated bilberry extracts. *NutraIngredients.com*. Decision News Media SAS; 2007.
- Zhang Y, Wang D, Lee R, Henning SM, Heber D. Absence of pomegranate ellagitannins in the majority of commercial Pomegranate extracts: implications for standardization and quality control. *J Agric Food Chem*. 2009;57(16):7395–400. <https://doi.org/10.1021/jf9010017>
- Wardle J. *Regulation of complementary medicines: a brief report on the regulation and potential role of complementary medicines in Australia*. East Brisbane: The Naturopathy Foundation; 2008.
- Brown PN, Roman MC. Determination of hydrastine and berberine in goldenseal raw materials, extracts, and dietary supplements by high-performance liquid chromatography with UV: collaborative study. *J AOAC Int*. 2008;91(4):694–701. <https://doi.org/10.1093/jaoac/91.4.694>
- Dhanya K, Syamkumar S, Sasikumar B. Development and application of SCAR marker for the detection of papaya seed adulteration in traded black pepper powder. *Food Biotechnol*. 2009;23(2):97–106. <https://doi.org/10.1080/08905430902873007>
- McGoverin CM, September DJF, Geladi P, Manley M. Near infrared and mid-infrared spectroscopy for the quantification of adulterants in ground black pepper. *J Near Infrared Spectrosc*. 2012;20:521–8. <https://doi.org/10.1255/jnirs.1008>
- Wang YH, Avula B, Nanayakkara NP, Zhao J, Khan IA. Cassia cinnamon as a source of coumarin in cinnamon-flavored food and food supplements in the United States. *J Agric Food Chem*. 2013;61(18):4470–6. <https://doi.org/10.1021/jf4005862>
- Tahri K, Tiebe C, El Bari N, Hübert T, Bouchikhi B. Geographical provenience differentiation and adulteration detection of cumin by means of electronic sensing systems and SPME-GC-MS in combination with different chemometric approaches. *Anal Methods*. 2016;8(42):7638–76. <https://doi.org/10.1039/c6ay01906d>
- Ma XD, Mao WW, Zhou P, Li P, Li HJ. Distinguishing *Foeniculum vulgare* fruit from two adulter-

- ants by combination of microscopy and GC-MS analysis. *Microsc Res Tech.* 2015;78(7):633–41. <https://doi.org/10.1002/jemt.22523>
12. Chavan P, Warude D, Joshi K, Patwardhan B. Development of SCAR (sequence-characterized amplified region) markers as a complementary tool for identification of ginger (*Zingiber officinale* Roscoe) from crude drugs and multicomponent formulations. *Biotechnol Appl Biochem.* 2008;50(Pt 1):61–9. <https://doi.org/10.1042/ba20070128>
  13. Purseglove JW, Brown EG, Green CL, Robin SRJ. Turmeric. In: Purseglove JW, Brown EG, Green CL, Robin SRJ. *Spices*. NY: Longman Publishing Group; 1981.
  14. Zwaving J, Bos R. Analysis of the essential oils of five *Curcuma* species. *Flavour Fragr J.* 1992;7(1):19–22. <https://doi.org/10.1002/ffj.2730070105>
  15. Dixit S, Khanna SK, Das M. A simple 2-directional high-performance thin-layer chromatographic method for simultaneous determination of curcumin, metanil yellow, and Sudan dyes in turmeric, chili, and curry powders. *J AOAC Int.* 2008;91(6):1387–96. <https://doi.org/10.1093/jaoac/91.6.1387>
  16. Parvathy VA, Swetha VP, Sheeja TE, Sasi-kumar B. Detection of plant-based adulterants in turmeric powder using DNA barcoding. *Pharm Biol.* 2015;53(12):1774–9. <https://doi.org/10.3109/13880209.2015.1005756>
  17. Lis-Balchin M, Deans S, Hart S. A study of the variability of commercial peppermint oils using antimicrobial and pharmacological parameters. *Med Sci Res.* 1997;25(3):151–2.
  18. Ненелева ЕВ, Евдокимова ОВ. Кора корицы: анализ фенольных соединений. *Фармация.* 2014;(7):19–21. [Neneleva EV, Evdokimova OV. Cassia bark: analysis of phenolic compounds. *Farmatsiya = Pharmacy.* 2014;(7):19–21 (In Russ.)]
  19. Ненелева ЕВ, Евдокимова ОВ, Глазкова ИЮ. Идентификация коры коричника методом тонкослойной хроматографии. *Фармация.* 2015;(6):17–8. [Neneleva EV, Evdokimova OV, Glazkova IYu. Thin-layer chromatographic identification of Chinese cassia bark. *Farmatsiya = Pharmacy.* 2015;(6):17–8 (In Russ.)]

**Вклад авторов.** О.В. Евдокимова – постановка задач исследования; М.Н. Лякина – редактирование и переработка текста рукописи; А.В. Бекетова – подготовка текста научной публикации; Л.А. Лядыгина – обобщение литературных данных; А.П. Щетинина – сбор литературных данных.

**Благодарности.** Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00001-22-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР 121021800098-4).

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

**Authors' contributions.** Olga V. Evdokimova—formulation of the study objectives; Marina N. Lyakina—editing and revision of the paper; Anastasia V. Beketova—drafting of the paper; Liana A. Ladygina—literature review; Anastasia P. Shchetinina—collection of literature data.

**Acknowledgements.** The study reported in this publication was carried out as part of publicly funded research project No. 056-00001-22-00 and was supported by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (R&D public accounting No. 121021800098-4).

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

## ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

**Евдокимова Ольга Владимировна**, д-р фарм. наук, доцент.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2191-1033>  
[evdokimovaov@expmed.ru](mailto:evdokimovaov@expmed.ru)

**Лякина Марина Николаевна**, д-р фарм. наук, старший научный сотрудник.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8220-1054>  
[Ljakina@expmed.ru](mailto:Ljakina@expmed.ru)

**Бекетова Анастасия Викторовна**, канд. фарм. наук.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6975-516X>  
[beketova@expmed.ru](mailto:beketova@expmed.ru)

**Лядыгина Лиана Александровна.**  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4551-8252>  
[Ladygina@expmed.ru](mailto:Ladygina@expmed.ru)

**Щетинина Анастасия Павловна.**  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2658-6279>  
[ishchap@gmail.com](mailto:ishchap@gmail.com)

**Olga V. Evdokimova**, Dr. Sci. (Pharm.), Associate Professor.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2191-1033>  
[evdokimovaov@expmed.ru](mailto:evdokimovaov@expmed.ru)

**Marina N. Lyakina**, Dr. Sci. (Pharm.), Senior Research Associate.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8220-1054>  
[Ljakina@expmed.ru](mailto:Ljakina@expmed.ru)

**Anastasia V. Beketova**, Cand. Sci. (Pharm.).  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6975-516X>  
[beketova@expmed.ru](mailto:beketova@expmed.ru)

**Liana A. Ladygina.**  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4551-8252>  
[Ladygina@expmed.ru](mailto:Ladygina@expmed.ru)

**Anastasia P. Shchetinina.**  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2658-6279>  
[ishchap@gmail.com](mailto:ishchap@gmail.com)

Статья поступила 04.10.2021

После доработки 22.12.2021

Принята к печати 07.06.2022

Article was received 4 October 2021

Revised 22 December 2021

Accepted for publication 7 June 2022



С.В. Овсиенко   
Н.Е. Кузьмина   
В.М. Шукин   
Е.А. Хорольская 

## Разработка комплексного подхода к оценке содержания элементных контаминантов в нативных продуктах на основе лекарственного растительного сырья и его применение к семенам тыквы

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

✉ Шукин Виктор Михайлович; [schukin@expmed.ru](mailto:schukin@expmed.ru)

### РЕЗЮМЕ

Нативные продукты на основе лекарственного растительного сырья (НЛРП) относятся к лекарственным растительным препаратам. Характерная особенность НЛРП – полный переход в их состав контаминантов, содержащихся в исходном сырье, и сопоставимость терапевтических доз с суточными дозами потребления многих пищевых продуктов. **Цель работы:** на основе методологии анализа рисков для здоровья населения разработать подход к оценке содержания элементных контаминантов в НЛРП и продемонстрировать его на примере нормирования примесей в семенах тыквы. **Материалы и методы:** проанализированы отечественные и международные нормативные документы, регламентирующие контроль содержания элементных контаминантов в лекарственных препаратах и пищевых продуктах, а также данные литературы об аккумулятивной способности семян тыквы. Для вычисления допустимых концентраций, коэффициентов опасности и факторов канцерогенного потенциала использованы принятые в международной практике критерии оценки риска. **Результаты:** определены элементные контаминанты, содержание которых необходимо контролировать при оценке риска потребления НЛРП (As, Cd, Co, Cr, Pb, Hg, Ni, V). Рассчитаны предельно допустимые концентрации этих элементов для терапевтической дозы семян тыквы. Для эссенциальных (Co, Cr, Cu, Fe, Mn, Mo, Se, Zn), условно эссенциальных (As, Ni, V) и токсичных (Al, Cd, Hg, Pb, Sr, Tl) элементов рассчитаны коэффициенты опасности при потреблении терапевтической дозы семян тыквы. Для As, Cd, Cr, Pb рассчитаны индивидуальные канцерогенные риски. **Выводы:** суммарное воздействие изученных элементов на здоровье человека при потреблении терапевтической дозы семян тыквы является допустимым и не вызывает риск развития неканцерогенных эффектов. Содержание каждого из канцерогенных элементов в семенах тыквы соответствует предельно допустимому уровню индивидуального канцерогенного риска. Данные уровни риска подлежат постоянному контролю. Полученные результаты можно использовать при разработке проекта фармакопейной статьи «Тыквы семена».

**Ключевые слова:** нативные продукты на основе лекарственного растительного сырья; элементные контаминанты; неканцерогенный риск; коэффициент опасности; индивидуальный канцерогенный риск; фактор канцерогенного потенциала; семена тыквы

**Для цитирования:** Овсиенко С.В., Кузьмина Н.Е., Шукин В.М., Хорольская Е.А. Разработка комплексного подхода к оценке содержания элементных контаминантов в нативных продуктах на основе лекарственного растительного сырья и применение его к семенам тыквы. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств.* 2022;12(2):149–160. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2022-12-2-149-160>

S.V. Ovsienko   
N.E. Kuz'mina   
V.M. Shchukin   
E.A. Khorolskaya 

## Development of a Comprehensive Approach to Assessing the Content of Elemental Contaminants in Native Herbal Medicinal Products, Using Pumpkin Seeds as a Case Study

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

✉ **Victor M. Shchukin**; [schukin@expmed.ru](mailto:schukin@expmed.ru)

### ABSTRACT

Native herbal medicinal products (NHMPs) are medicinal products derived from plant raw materials. NHMPs are characterised by a complete transfer of contaminants from raw materials to finished products and comparability of therapeutic doses to daily consumption of many foods. **The aim of the study** was to develop an approach to assessing the content of elemental contaminants in NHMPs, based on public health risk assessment methods, and exemplify its use by applying it to pumpkin seeds. **Materials and methods:** the study analysed national and international regulatory documents governing the control of elemental contaminants in medicinal products and food, as well as literature on the ability of pumpkin seeds to accumulate such contaminants. In order to determine permitted concentrations, hazard quotients and cancer slope factors, the authors used internationally accepted risk assessment criteria. **Results:** the study identified the elemental contaminants to be controlled during risk assessment of NHMPs (i.e., As, Cd, Co, Cr, Pb, Hg, Ni, and V). The authors calculated permitted concentrations of the elements for a therapeutic dose of pumpkin seeds; hazard quotients for the essential (Co, Cr, Cu, Fe, Mn, Mo, Se, Zn), probably essential (As, Ni, V) and toxic (Al, Cd, Hg, Pb, Sr, Tl) elements consumed with the dose; and individual cancer risks associated with As, Cd, Cr, Pb. **Conclusions:** the total health impact of the studied elements in a therapeutic dose of pumpkin seeds is permissible, and there is no risk of non-carcinogenic effects. The content of each carcinogenic element in pumpkin seeds corresponds to the acceptable level of maximum individual cancer risk. These risk levels are to be controlled at all times. The results of this study may support the development of a compendial monograph on pumpkin seeds.

**Key words:** native herbal medicinal products; elemental contaminants; non-carcinogenic risk; hazard quotient; individual cancer risk; cancer slope factor; pumpkin seeds

**For citation:** Ovsienko S.V., Kuz'mina N.E., Shchukin V.M., Khorolskaya E.A. Development of a comprehensive approach to assessing the content of elemental contaminants in native herbal medicinal products, using pumpkin seeds as a case study. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya. Regulyatornye issledovaniya i ekspertiza lekarstvennykh sredstv = Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. Regulatory Research and Medicine Evaluation.* 2022;12(2):149–160. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2022-12-2-149-160>

### Введение

Широта применения лекарственных растительных препаратов (ЛРП) обусловлена спецификой их комплексного воздействия на организм человека при отсутствии выраженных побочных эффектов, что имеет особое значение в терапии хронических заболеваний. Интерес к ЛРП сопровождается увеличением требований к их безопасности, так как большинство препаратов, производимых из лекарственного растительного сырья (ЛРС), относится к категории безрецептурных.

Ряд препаратов растительного происхождения (настои, отвары, экстракты, настойки, эликсиры

и эфирные масла) характеризуются тем, что лишь часть контаминантов, присутствующих в исходном ЛРС, переходит в готовый продукт при растворении в соответствующем экстрагенте (воде, спирте, масле). Особую категорию ЛРП составляют нативные продукты на основе ЛРС или нативные лекарственные растительные препараты (НЛРП). Характерная особенность НЛРП заключается в том, что они не содержат никаких вспомогательных веществ. В их состав входит исключительно ЛРС, которое употребляется без какой-либо предварительной экстракции. Как следствие, все контаминанты,

присутствующие в ЛРС, полностью потребляются с нативным продуктом при его приеме внутрь. Свойство контаминантов переходить в полном объеме из исходного сырья в готовую лекарственную форму характерно для лекарственных средств синтетического происхождения, а не для ЛРП, поэтому при контроле качества НЛРП необходимо руководствоваться требованиями, предъявляемыми как к ЛРП, так и к лекарственным средствам синтетического происхождения.

Одним из основных показателей безопасности лекарственных препаратов (как синтетического, так и растительного происхождения) является содержание в них тяжелых металлов и металлоидов (ТМ), которое строго нормируется. Традиционно в отечественной нормативной документации критерием оценки загрязнения лекарственных препаратов ТМ является сравнение их реальных концентраций с предельно допустимыми концентрациями (ПДК) (принцип безвредности). Однако в настоящее время в процессе гармонизации отечественных и зарубежных принципов нормирования качества лекарственных средств наблюдается тенденция перехода от принципа безвредности к принципу допустимости пренебрежимо малой вероятности возникновения негативных эффектов<sup>1</sup>. Следствием изменения принципа нормирования содержания ТМ в лекарственных препаратах является переход от ПДК контаминантов (как правило, общего для всех лекарственных препаратов) к его предельно допустимой суточной концентрации, которая является индивидуальной для каждого лекарственного препарата.

Семена тыквы (*Cucurbitae semina*) являются одним из наиболее распространенных в России представителей НЛРП и характеризуются широким спектром биологической активности. Они обладают антигельминтным<sup>2</sup> [1], антидиабетическим [2], противораковым [3, 4], антибактериальным [5, 6], противогрибковым [7], противовоспалительным, ранозаживляющим [8] и противоязвенным действием [9], а также характеризуются гипохолестеринемическим и антиоксидантным потенциалом [10–12]. Кроме того, семена тыквы рекомендуют использовать в качестве БАД, так как они содержат эссенциальные элементы, токоферолы, фосфолипиды, стерины, фосфатиды, флавоноиды, витамины

V<sub>1</sub>, V<sub>2</sub>, С, Р, РР, F, пальмитиновую, стеариновую, олеиновую, линолевую, линоленовую и арахидоновую кислоты [13–17].

Цель работы – на основе методологии анализа рисков для здоровья населения разработать комплексный подход к оценке содержания элементных контаминантов в нативных лекарственных растительных препаратах и продемонстрировать его на примере нормирования примесей в семенах тыквы.

### Материалы и методы

В работе использован информационно-аналитический метод исследования с применением принятых в международной практике критериев оценки рисков для здоровья населения при определении безопасности продукции. Проанализированы нормативные документы Международного совета по гармонизации технических требований к лекарственным средствам для медицинского применения (International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ICH), Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), Агентства по охране окружающей среды США (United States Environmental Protection Agency, EPA), Комитета по лекарственным растительным препаратам (Committee on Herbal Medicinal Products, HMPC), руководства, утвержденные Министерством здравоохранения Российской Федерации, а также источники литературы, содержащие информацию, полученную спектральными методами элементного анализа, о количестве элементных контаминантов, накапливающихся в семенах тыквы и данные о суточной дозе потребления данного НЛРП. Для обработки данных литературы использованы методы математической статистики. Оценка риска развития неканцерогенных и канцерогенных эффектов проводилась согласно Руководству по оценке риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду<sup>3</sup>.

### Результаты и обсуждение

В рамках риск-ориентированной стратегии контроля элементных контаминантов в лекарственном препарате (в том числе в ЛРП) реальную концентрацию элементной примеси

<sup>1</sup> WHO guidelines for assessing quality of herbal medicines with reference to contaminants and residues. World Health Organization; 2007.

<sup>2</sup> Данилевская НВ, Дельцов АА. Основы фармакогнозии. Лекарственное сырье растительного и животного происхождения. Учебное пособие. М.: Научная библиотека; 2014.

<sup>3</sup> P 2.1.10.1920-04. Руководство по оценке риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду. М.: Федеральный центр Госсанэпиднадзора Минздрава России; 2004.

сравнивают с предельно допустимой дозой этой примеси, потребляемой вместе с лекарственными средствами в течение суток (permitted daily exposure, PDE)<sup>4</sup>. Принято считать, что установленные значения PDE позволяют обеспечить безопасность лекарственной терапии для всех популяций пациентов. Общие критерии выбора элементных контаминантов, подлежащих контролю при оценке риска, установлены в соответствии с нормативной документацией ICH<sup>5</sup>, согласно которой элементные примеси делят на три класса на основании их токсичности (значения PDE) и вероятности наличия в лекарственном препарате:

- класс 1 – элементы, которые являются токсикантами для человека и имеют ограниченное применение или вовсе не используются в производстве лекарственных средств. К этому классу относятся As, Cd, Hg и Pb. Содержание этих элементов подлежит контролю независимо от путей введения лекарственного препарата в организм;
- класс 2 – элементы, содержание которых в организме зависит от пути введения лекарственного препарата. Элементы класса 2 могут быть отнесены к одному из подклассов 2A и 2B на основании их относительной вероятности нахождения в лекарственном препарате. Вероятность нахождения в лекарственном препарате элементов класса 2A (Co, Ni и V) относительно высока, поэтому требуется оценка риска для всех потенциальных источников элементных примесей и путей введения препарата. Элементы класса 2B имеют меньшую распространенность, и, следовательно, вероятность их нахождения в лекарственном препарате ниже, чем у элементов класса 2A. Элементы класса 2B включают в оценку рисков только в том случае, когда они целенаправленно добавляются в процессе производства лекарственных веществ, вспомогательных веществ или других компонентов лекарственного препарата. К элементам класса 2B относятся Ag, Au, Ir, Os, Pd, Pt, Rh, Ru, Se и Tl;
- класс 3 – элементы, которые обладают относительно низкой токсичностью при пероральном пути введения (PDE, как правило, выше 500 мкг/сут), но могут требовать рассмотрения при оценке рисков для ингаляционного и парентерального

путей введения препарата. В случае перорального пути введения, если только эти элементы не добавляются целенаправленно, их не рассматривают при оценке риска. Содержание элементов класса 3 в препаратах, применяемых парентерально или ингаляционно, необходимо оценивать, если путь-специфичная PDE не превышает 500 мкг/сут. Элементы этого класса включают Ba, Cr, Cu, Li, Mo, Sb и Sn;

- другие элементы – это элементы, для которых ввиду их низкой естественной токсичности и (или) различий в региональных правилах контроля этих элементов значения PDE не были установлены. К данному классу относятся Al, B, Ca, Fe, K, Mg, Mn, Na, W и Zn.

В соответствии с рекомендациями ICH<sup>6</sup> при пероральном пути введения оценка риска применения лекарственного средства должна включать определение содержания в нем элементных примесей классов 1 и 2A, при парентеральном и ингаляционном путях введения – примесей классов 1, 2A и 3. Следовательно, перечень элементов, содержание которых необходимо контролировать при оценке риска перорально принимаемых лекарственных препаратов, включает в себя Cd, Pb, As, Hg, Co, V, Ni. Однако в указанном документе подчеркивается, что при оценке риска необходимо учитывать естественную встречаемость элементов и предыдущие знания о диапазонах концентраций элементных примесей в препарате. Согласно требованиям ВОЗ<sup>7</sup> при оценке качества ЛРП к категории токсичных и опасных элементов ЛРП относят Pb, Cd, As, Hg, Cr. Таким образом, в соответствии с требованиями нормативных документов ICH и ВОЗ перечень элементов, содержание которых необходимо контролировать при оценке риска потребления пероральных НЛРП, включает в себя As, Cd, Co, Cr, Pb, Hg, Ni, V.

Каждый лекарственный препарат характеризуется своей суточной терапевтической дозой, поэтому в качестве инструмента оценки содержания элементных примесей в конкретном лекарственном препарате принято величины PDE преобразовывать в предельно допустимые концентрации элементной примеси (permitted daily concentration, PDC), поступающей в организм в течение суток<sup>8</sup>, по формуле (1):

<sup>4</sup> Q3D(R2) Guideline for elemental impurities. Draft guidance for industry. International Council for Harmonisation; 2022.

<sup>5</sup> Там же.

<sup>6</sup> Q3D(R2) Guideline for elemental impurities. Draft guidance for industry. International Council for Harmonisation; 2021.

<sup>7</sup> WHO guidelines for assessing quality of herbal medicines with reference to contaminants and residues. World Health Organization; 2007.

<sup>8</sup> Q3D(R2) Guideline for elemental impurities. Draft guidance for industry. International Council for Harmonisation; 2021.

$$PDC \text{ (мкг/г)} = \frac{PDE \text{ (мкг/сут)}}{\text{суточная доза препарата (г/сут)}} \cdot (1)$$

В литературе приведены значения рекомендуемых суточных доз потребления семян тыквы в интервале 10–30 г<sup>9</sup> [18]. Среднее значение составляет 20 г, поэтому эту величину мы использовали при расчете значений PDC. PDE<sup>10</sup> элементов, содержание которых необходимо контролировать при оценке риска потребления пероральных НЛРП, и соответствующие PDC для семян тыквы представлены в таблице 1. Следует отметить, что рекомендованные ICH значения PDE при пероральном приеме для As, Pb, Cd, Cr, Hg отличаются от значений, принятых Национальным санитарным фондом США (National Sanitation Foundation, NSF) для пищевых добавок (10; 20; 6; 20 и 20 мг/сут для As, Pb, Cd, Cr, Hg соответственно)<sup>11</sup>.

В качестве меры значимости наблюдаемого содержания элементной примеси в лекарственном препарате ICH определил контрольный порог, равный 30% от установленной PDE. Контрольный порог рекомендуется использовать для определения необходимости проведения дополнительного контроля.

Одним из важнейших этапов исследования риска для здоровья является оценка экспозиции (воздействия) контаминантов. Экспозиция характеризует контакт организма с химическим агентом<sup>12</sup>. Как правило, оценку экспозиции осуществляют в отношении контаминантов,

поступающих в организм из окружающей среды и продуктов питания. Так как терапевтическая доза НЛРП существенно превышает терапевтическую дозу большинства лекарственных препаратов (не более 10 г<sup>13</sup>) и сопоставима с суточной дозой потребления некоторых пищевых продуктов (табл. 2), целесообразно применять к НЛРП критерии оценки риска воздействия на организм химических контаминантов пищевых продуктов.

Принято разделять неканцерогенный и канцерогенный риски. При оценке риска развития неканцерогенных эффектов исходят из предположения о наличии порога вредного воздействия примеси на организм, при приеме ниже которого токсические эффекты не развиваются. За референтные (безопасные) дозы воздействия принимают такие дозы химических веществ, воздействие которых на организм, включая представителей чувствительных подгрупп в популяции, не вызовет каких бы то ни было токсических эффектов. Неканцерогенный риск оценивают путем расчета коэффициента опасности (HQ), который представляет собой отношение воздействующей дозы химического вещества к его безопасному (референтному) уровню воздействия. Оценку величины HQ проводят как по центильной тенденции экспозиции (с учетом средней или медианной дозы в зависимости от характера распределения концентраций контаминантов в пищевых продуктах), так и по верхней границе экспозиции (с учетом 90-го

**Таблица 1.** Значения суточных предельно допустимых доз (PDE) и предельно допустимых концентраций элементной примеси (PDC) для контролируемых элементных контаминантов в семенах тыквы при пероральном приеме

**Table 1.** Oral permitted daily exposures (PDEs) and permitted daily concentrations (PDCs) for the controlled elemental contaminants in pumpkin seeds

| Элемент<br><i>Element</i> | PDE*, мкг/сут<br><i>PDE*, µg/day</i> | PDC, мкг/г<br><i>PDC, µg/g</i> | Элемент<br><i>Element</i> | PDE*, мкг/сут<br><i>PDE*, µg/day</i> | PDC, мкг/г<br><i>PDC, µg/g</i> |
|---------------------------|--------------------------------------|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------------|--------------------------------|
| As                        | 15                                   | 0,75                           | Co                        | 50                                   | 2,5                            |
| Pb                        | 5                                    | 0,25                           | V                         | 100                                  | 5                              |
| Cd                        | 5                                    | 0,25                           | Ni                        | 200                                  | 10                             |
| Hg                        | 30                                   | 1,5                            | Cr                        | 11000                                | 550                            |

\* Согласно Q3D(R2) Guideline for elemental impurities. Draft guidance for industry. International Council for Harmonisation; 2021.

\* According to Q3D(R2) Guideline for elemental impurities. Draft guidance for industry. International Council for Harmonisation; 2021.

<sup>9</sup> British herbal compendium: a handbook of scientific information on widely used plant drugs. British Herbal Medicine Association; 2006. WHO Monographs on selected medicinal plants. Geneva: World Health Organization; 2009.

Assessment report on *Cucurbita pepo* L., semen. Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). European Medicines Agency; 2012.

<sup>10</sup> Voluntary certification scheme for AYUSH products. Certification criteria [https://www.qcin.org/documents/Certification\\_Scheme\\_AYUSH/](https://www.qcin.org/documents/Certification_Scheme_AYUSH/)

<sup>11</sup> WHO guidelines for assessing quality of herbal medicines with reference to contaminants and residues. World Health Organization. 2007.

<sup>12</sup> Р 2.1.10.1920-04. Руководство по оценке риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду. М.: Федеральный центр Госсанэпиднадзора Минздрава России; 2004.

<sup>13</sup> Q3D(R2) Guideline for elemental impurities. Draft guidance for industry. International Council for Harmonisation; 2021.

**Таблица 2.** Сравнение доз потребления нативных лекарственных растительных препаратов (НЛРП) и пищевых продуктов**Table 2.** Comparison of daily intakes of native herbal medicinal products and foods

| НЛРП<br><i>Native herbal medicinal products</i> |   | Пищевые продукты<br><i>Food products</i>                                 |   |
|---|---|--|---|
| Наименование<br><i>Name</i>                     | Терапевтическая доза, г/сут<br><i>Therapeutic dose, g/day</i> | Наименование<br><i>Name</i>  | Среднесуточная доза потребления, г/сут <sup>14</sup><br><i>Average daily intake, g/day<sup>14</sup></i> |
| Семена миндаля<br><i>Almond seeds</i>           | 30–50 [19]  | Масло растительное и другие жиры<br><i>Vegetable oils and other fats</i> | 23,8  |
| Семена тыквы<br><i>Pumpkin seeds</i>            | 10–30 <sup>15</sup>   | Колбасы<br><i>Luncheon meats</i>   | 22,5  |
| Семена льна<br><i>Flax seeds</i>                | 30 [20]   | Кисломолочные продукты<br><i>Dairy products</i>                          | 21,6  |
| Слоевница ламинарии<br><i>Kelp thalli</i>       | 14 <sup>16</sup>  | Хлебобулочные изделия<br><i>Bakery products</i>                          | 11,8  |

процентиля этого распределения). Величину HQ рассчитывают по формуле<sup>17</sup>:

$$HQ = ADD / RfD, \quad (2)$$

где ADD – среднесуточная доза потребления элементной примеси, мг/кг/сут; RfD – референтная доза, мг/кг/сут.

Величину ADD рассчитывают по формуле:

$$ADD = C \times IR / BW, \quad (3)$$

где C – концентрация исследуемой элементной примеси в потребляемом продукте, мг/кг; IR – среднесуточное потребление продукта, кг/сут; BW – среднее значение массы тела человека, кг.

Для лекарственных препаратов за величину IR будем принимать терапевтическую дозу (0,02 кг для семян тыквы). Согласно требованиям отечественной нормативной документации<sup>18</sup> для расчетов при оценке риска воздействия химических загрязнителей среднюю массу тела человека принято считать равной 70 кг.

Значения референтных доз химических веществ, включая элементы, представлены в интегрированной системе информации о рисках EPA<sup>19</sup> и в отечественном Руководстве по оценке

риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду<sup>20</sup>.

Для оценки суммарного воздействия элементных загрязнителей применяется суммарный индекс опасности (HI):

$$HI = HQ_1 + HQ_2 + \dots + HQ_n, \quad (4)$$

где HQ<sub>1</sub>, HQ<sub>2</sub>, HQ<sub>n</sub> – коэффициенты опасности 1, 2... n-го элементного загрязнителя.

Если HI, рассчитанный на уровнях медианы и 90-го процентиля содержания загрязнителей в потребляемых продуктах, не превышает 1, то такое воздействие характеризуется как допустимое. Если медианное значение HI не превышает 1, а на уровне 90-го процентиля превышает 1, то необходимо усилить контроль за содержанием загрязнителей в группах продуктов с наибольшим вкладом в экспозицию и провести углубленную оценку экспозиции. Если медианное значение содержания загрязнителей в пищевых продуктах HI превышает 1, то такое воздействие характеризуется как недопустимое и требует принятия соответствующих управленческих решений<sup>21</sup>.

<sup>14</sup> Р 2.1.10.1920-04. Руководство по оценке риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду. М.: Федеральный центр Госсанэпиднадзора Минздрава России; 2004.

<sup>15</sup> British herbal compendium: a handbook of scientific information on widely used plant drugs. British Herbal Medicine Association; 2006. WHO Monographs on selected medicinal plants. Geneva: World Health Organization; 2009.

European Medicines agency. Assessment report on Cucurbita pepo L., semen. Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC); 2012.

<sup>16</sup> FDA GRAS Notification for Fucoidan Concentrate from Fucus vesiculosus. USA; 2016.

<sup>17</sup> Q3D(R2) Guideline for elemental impurities. Draft guidance for industry. International Council for Harmonisation; 2021.

<sup>18</sup> МУ 2.3.7.2519-09 Определение экспозиции и оценка риска воздействия химических загрязнителей пищевых продуктов на население. Методические указания. М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора; 2010.

<sup>19</sup> Regional Screening Level (RSL) Summary Table. United States Environmental Protection Agency (USEPA); 2020.

<sup>20</sup> Р 2.1.10.1920-04. Руководство по оценке риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду. М.: Федеральный центр Госсанэпиднадзора Минздрава России; 2004.

<sup>21</sup> МУ 2.3.7.2519-09 Определение экспозиции и оценка риска воздействия химических загрязнителей пищевых продуктов на население. Методические указания. М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора; 2010.

Следует отметить, что число элементов, для которых рассчитывают значения  $HQ$ , не ограничивается нормируемыми ТМ. Руководство по оценке риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду<sup>22</sup>, рекомендует проводить хотя бы разовое определение концентраций различных химических контаминантов с последующим расчетом уровня риска, так как соблюдение действующих нормативов не является основанием для исключения вещества из перечня анализируемых химических соединений. Ранее мы обобщили полученные нами данные и данные литературы по изучению содержания широкого круга элементных контаминантов в семенах тыквы, произрастающих в различных географических регионах: в России (г. Кубинка, г. Красногорск, г. Звенигород, г. Жуковский, с. Абрамцево, с. Конобеево, д. Холдеево (Московская обл.), с. Кемля, с. Ичалки, с. Первомайск, с. Инелей (Мордовия), д. Липово (Чувашская Респ.), с. Староюреево (Тамбовская обл.), Краснодарский край), Швейцарии (г. Цюрих), Венгрии (г. Будапешт), Иране (г. Зенджан, г. Эсфахан, г. Шираз, г. Мешхед, г. Хамадин, г. Хой), Литве (г. Шакяй), Корее (г. Сеул), Гайане (поймы рек Бербис, Эссекибо, Демерара), Турции (г. Бурса, г. Конья), Нигерии (г. Акуре), Нигере (г. Зиндер), Тунисе (оазис Чебика), Саудовской Аравии (г. Эр-Рияд) [21]. Анализировали содержание эссенциальных (Co, Cr, Cu, Fe, Mn, Mo, Se, Zn), условно эссенциальных (As, Ni, V) и токсичных (Al, Cd, Hg, Pb, Sr, Tl) элементов. Al был добавлен в список ТМ, так как он обладает схожими с ТМ токсичными свойствами [22]. Эти данные были использованы для расчета концентраций на уровне медианы ( $C_{med}$ ) и 90-го перцентиля ( $C_{90\%}$ ). Следует отметить, что при их расчете мы не учитывали аномально высокие содержания Cd (12–22 мг/кг), Co (4,19–17,44 мг/кг) и Ni (50,62–66,76 мг/кг), обнаруженные в семенах тыквы из различных районов Гайаны [23]. В этой стране произошла крупнейшая в Латинской Америке техногенная катастрофа, повлекшая за собой попадание большого количества токсичных отходов золотодобывающих шахт в окружающую среду [24]. Hg и Tl не обнаружены ни в одном из исследуемых образцов независимо от места произрастания

тыквы. В таблице 3 представлены пероральные значения RfD для указанных элементов, их  $C_{med}$  и  $C_{90\%}$  в семенах тыквы, а также рассчитанные значения ADD и HQ.

Расчет значений  $HQ$  по отдельным элементам в образцах семян тыквы показал, что наибольший вклад как в суммарную величину индекса опасности HI, так и в риск воздействия на организм вносят Co, Cu, Mn, Mo, Zn. Величины HI, рассчитанные на уровнях медианы и 90-го перцентиля содержания элементных контаминантов в семенах тыквы (0,50 и 0,87 соответственно), не превышают 1,0. Следовательно, суммарное воздействие Al, As, Cd, Co, Cr, Cu, Fe, Hg, Mn, Mo, Ni, Pb, Se, Sr, Tl, V, Zn на здоровье человека при потреблении терапевтической дозы семян тыквы характеризуется как допустимое, проводить периодический мониторинг содержания ненормируемых элементов в образцах семян тыквы не требуется.

Под канцерогенным риском понимают вероятность развития новообразований на протяжении всей жизни человека, обусловленную воздействием потенциального канцерогена<sup>23</sup>. Оценка риска канцерогенных эффектов, связанных с химической контаминацией пищевых продуктов, проводится как на индивидуальном (оценка вероятности развития злокачественных образований когда-либо у одного человека, потребляющего продукты с данным уровнем контаминации), так и на популяционном уровне (оценка ожидаемого числа случаев возникновения злокачественных новообразований за всю предстоящую жизнь рассматриваемой популяции определенной численности). При этом допускается, что уровень экспозиции и численность экспонированной популяции остаются неизменными<sup>24</sup>. Оценка риска канцерогенных эффектов осуществляется при наличии установленных эффектов действия конкретного химического контаминанта на этапе идентификации опасности. За основу идентификации контаминанта в качестве канцерогенного фактора принимают данные Международного агентства по изучению рака (International Agency for Research on Cancer, IARC) и отечественных нормативных документов<sup>25</sup>. В соответствии с классификацией

<sup>22</sup> Р 2.1.10.1920-04. Руководство по оценке риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду. М.: Федеральный центр Госсанэпиднадзора Минздрава России; 2004.

<sup>23</sup> Там же.

<sup>24</sup> МУ 2.3.7.2519-09 Определение экспозиции и оценка риска воздействия химических контаминантов пищевых продуктов на население. Методические указания. М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора; 2010.

<sup>25</sup> СанПиН 1.2.2353-08 Канцерогенные факторы и основные требования к профилактике канцерогенной опасности. 2008. Р 2.1.10.1920-04. Руководство по оценке риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду. М.: Федеральный центр Госсанэпиднадзора Минздрава России; 2004.

Таблица 3. Коэффициенты опасности (HQ) элементных контаминантов семян тыквы

Table 3. Hazard quotients (HQ) for elemental contaminants in pumpkin seeds

| Элемент<br>Element | RfD <sup>26</sup> , мг/кг/сут<br>RfD <sup>26</sup> , mg/kg/day | C <sub>med</sub> (C <sub>90%</sub> ), мг/кг<br>C <sub>med</sub> (C <sub>90%</sub> ), mg/kg | ADD <sub>med</sub> × 10 <sup>-3</sup><br>(ADD <sub>90%</sub> × 10 <sup>-3</sup> ), мг/кг/сут<br>ADD <sub>med</sub> × 10 <sup>-3</sup><br>(ADD <sub>90%</sub> × 10 <sup>-3</sup> ), mg/kg/day | HQ <sub>med</sub> (HQ <sub>90%</sub> )<br>HQ <sub>med</sub> (HQ <sub>90%</sub> ) |
|--------------------|--|--|--|--|
| Al                 | 1,0  | 1,60 (5,45)  | 0,457 (1,558)  | 0,0005 (0,002)   |
| As                 | 0,0003*  | 0,02** (0,01)  | 0,006** (0,003)  | 0,019** (0,012)  |
| Cd                 | 0,001***   | 0,01 (0,09)  | 0,003 (0,024)  | 0,003 (0,024)  |
| Cr                 | 1,5****  | 0,22 (0,64)  | 0,061 (0,181)  | 4,1×10 <sup>-5</sup> (1,2×10 <sup>-4</sup> )                                     |
| Co                 | 0,0003   | 0,05 (0,14)  | 0,013 (0,039)  | 0,044 (0,129)  |
| Cu                 | 0,04   | 11,65 (26,04)  | 3,329 (7,440)  | 0,083 (0,186)  |
| Fe                 | 0,70   | 72,81 (122,1)  | 20,80 (34,89)  | 0,030 (0,050)  |
| Hg                 | 0,0003*****  | 0,00 (0,00)  | 0,00 (0,00)  | 0,00 (0,00)  |
| Mn                 | 0,14****   | 40,80 (54,77)  | 11,66 (15,65)  | 0,083 (0,112)  |
| Mo                 | 0,005  | 1,89 (2,21)  | 0,541 (0,630)  | 0,108 (0,126)  |
| Ni                 | 0,02***  | 1,64 (2,87)  | 0,468 (0,821)  | 0,023 (0,041)  |
| Pb                 | 0,0035   | 0,10** (0,27)  | 0,029** (0,078)  | 0,008** (0,022)  |
| Se                 | 0,005  | 0,24** (0,74)  | 0,069** (0,210)  | 0,014** (0,042)  |
| Sr                 | 0,60   | 0,93 (2,75)  | 0,265 (0,785)  | 0,0004 (0,001)   |
| Tl                 | 0,00007  | 0,00   | 0,00   | 0,00   |
| V                  | 0,005  | 0,10 <sup>-2</sup> (0,01)  | 3×10 <sup>-4</sup> (0,003)   | 1×10 <sup>-4</sup> (0,001)   |
| Zn                 | 0,30   | 82,16 (123,8)  | 23,47 (35,38)  | 0,078 (0,118)  |

**Примечание.** C<sub>med</sub> – концентрации элементной примеси на уровне медианы, мг/кг; C<sub>90%</sub> – концентрации элементной примеси на уровне 90-го перцентиля, мг/кг; ADD<sub>med</sub> – среднесуточная доза потребления элементной примеси на уровне медианы, мг/кг/сут; ADD<sub>90%</sub> – среднесуточная доза потребления элементной примеси на уровне 90-го перцентиля, мг/кг/сут; HQ<sub>med</sub> – коэффициент опасности на уровне медианы; HQ<sub>90%</sub> – коэффициент опасности на уровне 90-го перцентиля.

\* Значение RfD приведено для неорганических форм As.

\*\* Приведено среднее значение концентрации, так как медианное значение равно 0.

\*\*\* Значение RfD приведено для диетических добавок.

\*\*\*\* Значение RfD приведено для Cr<sup>3+</sup>.

\*\*\*\*\* Значение RfD приведено для солей Hg.

**Note.** C<sub>med</sub> – elemental impurity concentrations at the median level, mg/kg; C<sub>90%</sub> – elemental impurity concentrations at the 90<sup>th</sup> percentile level, mg/kg; ADD<sub>med</sub> – average daily doses of elemental impurities at the median level, mg/kg/day; ADD<sub>90%</sub> – average daily doses of elemental impurities at the 90<sup>th</sup> percentile level, mg/kg/day; HQ<sub>med</sub> – hazard quotients at the median level; HQ<sub>90%</sub> – hazard quotients at the 90<sup>th</sup> percentile level, mg/kg/day.

\* The RfD value is given for inorganic As.

\*\* The mean concentration value is given because the median value is 0.

\*\*\* The RfD value is for dietary supplements.

\*\*\*\* The RfD value is for Cr<sup>3+</sup>.

\*\*\*\*\* The RfD value is for Hg salts.

IARC<sup>27</sup> канцерогенные химические контаминанты делят на 3 группы.

I. Вещества, которые имеют безусловные доказательства опасности возникновения опухолей у человека.

II. Вещества с вероятной канцерогенностью для человека, то есть имеющие ограниченные

для человека и убедительные для животных свидетельства канцерогенности. Подразделяются на 2 подгруппы: IIA – вещества, для которых эта вероятность высока, IIB – вещества, для которых степень вероятной канцерогенности невысока.

III. Вещества с неадекватными данными (или с отсутствием результатов) обследования людей

<sup>26</sup> Q3D(R2) Guideline for Elemental Impurities. International Council for Harmonisation; 2020.

<sup>27</sup> Monographs on the identification of carcinogenic hazards to humans. International Agency for Research on Cancer (IARC). 2019. <https://monographs.iarc.who.int/agents-classified-by-the-iarc/>

при ограниченных доказательствах канцерогенности для животных и наличии достоверно положительных сведений в краткосрочных пробах.

В качестве потенциальных химических канцерогенов рассматривают вещества, относящиеся к группам I, IIA и IIB. К группе I относятся As, Cd, Cr(VI); к группе IIA – Co и Pb; к группе IIB – Ni<sup>28</sup>. Следовательно, все потенциальные элементные канцерогены относятся к нормируемым, и их содержание в НЛРП в любом случае контролируется.

Основным параметром для оценки канцерогенного риска является фактор канцерогенного потенциала или фактор наклона (SF), характеризующий степень нарастания канцерогенного риска с увеличением воздействующей дозы на одну единицу. Фактор наклона определяется как тангенс угла наклона зависимости «доза–эффект» в нижней линейной части экспериментальной кривой. Величина SF имеет размерность (мг/кг/сут)<sup>-1</sup>, то есть обратна единице среднесуточного поступления канцерогена. Значения SF устанавливаются отдельно для ингаляционного (SF<sub>i</sub>) и перорального (SF<sub>o</sub>) поступления химических канцерогенов. Параметры SF<sub>i</sub> и SF<sub>o</sub> приведены в отечественной нормативной документации<sup>29</sup> и документах ЕРА<sup>30</sup>.

Другим параметром для оценки канцерогенного риска является единичный риск (UR), отражающий значение риска для одной единицы концентрации вещества в объекте окружающей среды. Величина UR представляет собой верхнюю, консервативную оценку канцерогенного риска у человека, подвергающегося на протяжении всей своей жизни постоянному воздействию анализируемого канцерогена<sup>31</sup>. Единичный канцерогенный риск при пероральном поступлении канцерогенного вещества в организм (UR<sub>o</sub>) рассчитывают по формуле<sup>32</sup>:

$$UR_o = SF_o \times IR/BW, \quad (5)$$

где SF<sub>o</sub> – фактор канцерогенного потенциала при пероральном введении, (мг/кг/сут)<sup>-1</sup>; IR – среднесуточное потребление продукта за весь период усреднения экспозиции, кг/сут; BW – среднее значение массы тела человека, кг.

На основе единичного канцерогенного риска определяют индивидуальный канцерогенный риск (CR), который представляет собой оценку вероятности развития рака у экспонируемого индивидуума при воздействии потенциально канцерогена в течение всей жизни (средняя продолжительность жизни принимается равной 70 лет). Величину CR рассчитывают по формуле:

$$CR = LADDC \times UR, \quad (6)$$

где LADDC – средняя концентрация вещества в исследуемом объекте за весь период усреднения экспозиции, мг/кг (усреднение за 70 лет); UR – единичный канцерогенный риск при пероральном поступлении канцерогенного вещества в организм, (мг/кг)<sup>-1</sup>.

Согласно отечественной нормативной документации выделяют следующие уровни канцерогенного риска<sup>33</sup>:

- 1) риск допустимый, не вызывающий беспокойства ( $CR \leq 1 \times 10^{-6}$ ); подобные риски не требуют никаких мероприятий по снижению их уровня;
- 2) предельно допустимый риск ( $1 \times 10^{-6} < CR < 1 \times 10^{-4}$ ); соответствует верхней границе приемлемого риска. Именно на этом уровне установлено большинство рекомендуемых международными организациями гигиенических нормативов для населения. Данные уровни риска подлежат постоянному контролю;
- 3) опасный риск ( $1 \times 10^{-4} < CR < 1 \times 10^{-3}$ ). Данный уровень риска приемлем для профессиональных групп и неприемлем для населения в целом. Он требует разработки и проведения плановых оздоровительных мероприятий;
- 4) чрезвычайно опасный, недопустимый риск ( $CR \geq 1 \times 10^{-3}$ ), который неприемлем ни для населения, ни для профессиональных групп и требует экстренной профилактики.

В таблице 4 представлены значения индивидуальных канцерогенных рисков для элементных канцерогенов, присутствующих в семенах тыквы. За величину LADDC принимали средние концентрации элементов с учетом 90-го перцентиля распределения (C<sub>90%</sub>, табл. 3). Следует отметить,

<sup>28</sup> Р 2.1.10.1920-04. Руководство по оценке риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду. М.: Федеральный центр Госсанэпиднадзора Минздрава России; 2004.

<sup>29</sup> Там же.

<sup>30</sup> Regional Screening Level (RSL) Summary Table. United States Environmental Protection Agency (USEPA); 2021. <https://www.epa.gov/risk/regional-screening-levels-rsls-generic-tables>

<sup>31</sup> Р 2.1.10.1920-04. Руководство по оценке риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду. М.: Федеральный центр Госсанэпиднадзора Минздрава России; 2004.

<sup>32</sup> Там же.

<sup>33</sup> Р 2.1.10.1920-04. Руководство по оценке риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду. М.: Федеральный центр Госсанэпиднадзора Минздрава России; 2004.

**Таблица 4.** Индивидуальные канцерогенные риски при пероральном поступлении элементных канцерогенов, присутствующих в семенах тыквы**Table 4.** Individual cancer risks associated with oral ingestion of elemental carcinogens from pumpkin seeds

| Элемент<br>Element  | As                   | Cd                   | Cr(VI)               | Pb                   |
|---|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| Класс канцерогенной опасности <sup>34</sup><br>Carcinogenicity classification <sup>34</sup> | I                    | I                    | I                    | IIA                  |
| SF <sub>0</sub>   | 1,5                  | 0,38                 | 0,42                 | 0,047                |
| CR <sub>0</sub>   | 3,0×10 <sup>-6</sup> | 6,1×10 <sup>-6</sup> | 4,9×10 <sup>-5</sup> | 3,2×10 <sup>-6</sup> |

**Примечание.** SF<sub>0</sub> – фактор канцерогенного потенциала при пероральном введении, (мг/кг/сут)<sup>-1</sup>; CR<sub>0</sub> – индивидуальный канцерогенный риск.

**Note.** SF<sub>0</sub> – oral slope factor (mg/kg/day)<sup>-1</sup>; CR<sub>0</sub> – individual cancer risk.

что для Co и Ni в отечественной и зарубежной документации<sup>35</sup> приведены только значения фактора канцерогенного потенциала при ингаляционном введении, поэтому для этих элементов не представляется возможным рассчитать индивидуальные канцерогенные риски при пероральном поступлении элементного контаминанта. Значения CR<sub>0</sub> для As, Cd, Cr, Pb (табл. 4) укладываются в диапазон предельно допустимого риска ( $1 \times 10^{-6} < CR < 1 \times 10^{-4}$ ). Следовательно, содержание в семенах тыквы As, Cd, Cr, Pb подлежит обязательному контролю при оценке вероятности развития новообразований под воздействием элементных контаминантов семян тыквы.

### Выводы

На основании анализа и обобщения принятых в отечественной и международной практике критериев оценки рисков потребления фармацевтической и пищевой продукции разработан комплексный подход к контролю содержания элементных контаминантов в НЛРП и определен перечень элементных контаминантов, подлежащих нормированию (As, Cd, Co, Cr, Hg, Ni, Pb, V).

Применение комплексного подхода к семенам тыквы позволяет сделать следующие выводы.

- 1) Рассчитанные значения PDC для As, Cd, Co, Cr, Ni, Pb, V в семенах тыквы целесообразно использовать в качестве норм предельно допустимых концентраций тяжелых металлов при разработке проекта фармакопейной статьи «Тыквы семена». Так как Hg отсутствует во всех образцах семян тыквы независимо от места произрастания, можно рекомендовать исключить этот элемент из списка контролируемых в данном виде НЛРП.
- 2) Суммарное воздействие Al, As, Cd, Co, Cr, Cu, Fe, Hg, Mn, Mo, Ni, Pb, Se, Sr, Tl, Zn, V на здоровье человека при потреблении терапевтической дозы семян тыквы характеризуется как допустимое и не создает риска развития неканцерогенных эффектов.
- 3) Индивидуальные канцерогенные риски при пероральном поступлении As, Cd, Cr, Pb в организм вместе с терапевтической дозой семян тыквы соответствуют верхней границе приемлемого риска.

### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Salehi B, Capanoglu E, Adrar N, Catalkaya G, Shaheen S, Jaffer M, et al. Cucurbits plants: A key emphasis to its pharmacological potential. *Molecules*. 2019;24(10):1854. <https://doi.org/10.3390/molecules24101854>
2. Xia T, Wang Q. Hypoglycaemic role of *Cucurbita ficifolia* (Cucurbitaceae) fruit extract in streptozotocin-induced diabetic rats. *J Sci Food Agric*. 2007;87(9):1753–7. <https://doi.org/10.1002/jsfa.2916>
3. Xia HC, Li F, Li Z, Zhang ZC. Purification and characterization of Moschatin, a novel type I ribosome-inactivating protein from the mature seeds of pumpkin (*Cucurbita moschata*), and preparation of its immunotoxin against human melanoma cells. *Cell Res*. 2003;13(5):369–74. <https://doi.org/10.1038/sj.cr.7290182>
4. Xie JM. Induced polarization effect of pumpkin protein on B16 cell. *Fujian Med Univ Acta*. 2004;38(4):394–5.
5. Caili FU, Huan S, Quanhong LI. A review on pharmacological activities and utilization technologies of pumpkin. *Plant Foods Hum Nutr*. 2006;61(2):70–7. <https://doi.org/10.1007/s11130-006-0016-6>

<sup>34</sup> Monographs on the identification of carcinogenic hazards to humans. International Agency for Research on Cancer (IARC). 2019. <https://monographs.iarc.who.int/agents-classified-by-the-iarc/>

<sup>35</sup> Р 2.1.10.1920-04. Руководство по оценке риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду. М.: Федеральный центр Госсанэпиднадзора Минздрава России; 2004.

United States Environmental Protection Agency (USEPA). Regional Screening Level (RSL) Summary Table. 2020.

6. Ng TB, Parkash A, Tso WW. Purification and characterization of moschins, arginine–glutamate-rich proteins with translation-inhibiting activity from brown pumpkin (*Cucurbita moschata*) seeds. *Protein Expr Purif.* 2002;26(1):9–13. [https://doi.org/10.1016/S1046-5928\(02\)00500-4](https://doi.org/10.1016/S1046-5928(02)00500-4)
7. Vassiliou AG, Neumann GM, Condron R, Polya GM. Purification and mass spectrometry-assisted sequencing of basic antifungal proteins from seeds of pumpkin (*Cucurbita maxima*). *Plant Sci.* 1998;134(2):141–62. [https://doi.org/10.1016/S0168-9452\(98\)00052-1](https://doi.org/10.1016/S0168-9452(98)00052-1)
8. Kahraman C, Zare G, Arabaci S, Akkol EK, Can-kaya IIT. Evaluation of *Cucurbita pepo* L. seeds used in folk medicine for their anti-inflammatory and wound healing activity. *Med Sci.* 2020;9(2):381–4. <https://doi.org/10.5455/medscience.2019.08.9212>
9. Gill NS, Bali M. Type triterpenoid from the seeds of *Cucurbita pepo*. *Res J Phytochem.* 2011;5(2):70–9. <https://doi.org/10.3923/rjphyto.2011.70.79>
10. Fahim AT, Abd-el Fattah AA, Agha AM, Gad MZ. Effect of pumpkin-seed oil on the level of free radical scavengers induced during adjuvant-arthritis in rats. *Pharmacol Res.* 1995;31(1):73–9. [https://doi.org/10.1016/1043-6618\(95\)80051-4](https://doi.org/10.1016/1043-6618(95)80051-4)
11. Al-Zuhair H, Abd el-Fattah AA, Abd el Latif HA. Efficacy of simvastatin and pumpkin-seed oil in the management of dietary-induced hypercholesterolemia. *Pharmacol Res.* 1997;35(5):403–8. <https://doi.org/10.1006/phrs.1997.0148>
12. Nkosi CZ, Opoku AR, Terblanche SE. *In vitro* antioxidative activity of pumpkin seed (*Cucurbita pepo*) protein isolate and its *in vivo* effect on alanine transaminase and aspartate transaminase in acetaminophen-induced liver injury in low protein fed rats. *Phytother Res.* 2006;20(9):780–3. <https://doi.org/10.1002/ptr.1958>
13. Kim MY, Kim EJ, Kim YN Choi C, Lee BH. Comparison of the chemical compositions and nutritive values of various pumpkin (*Cucurbitaceae*) species and parts. *Nutrition Res Pract.* 2012;6(1):21–7. <https://doi.org/10.4162/nrp.2012.6.1.21>
14. Meru G, Fu Y, Leyva D, Sarnoski P, Yagiz Y. Phenotypic relationships among oil, protein, fatty acid composition and seed size traits in *Cucurbita pepo*. *Sci Hortic.* 2018;233:47–53. <https://doi.org/10.1016/j.scienta.2018.01.030>
15. Muchemi GN, Wanjau RN, Murungi IJ, Njue WM. Assessment of essential trace elements in selected food grains, herbal spices and seeds commonly used in Kenya. *Afr J Food Sci.* 2015;9(8):441–7. <https://doi.org/10.5897/AJFS2015.1333>
16. Glew RH, Glew RS, Chuang LT, Huang YS, Millson M, Constans D, et al. Amino acid, mineral and fatty acid content of pumpkin seeds (*Cucurbita spp*) and *Cyperus esculentus* nuts in the Republic of Niger. *Plant Foods Hum Nutr.* 2006;61(2):49–54. <https://doi.org/10.1007/s11130-006-0010-z>
17. Dotto JM, Chacha JS. The potential of pumpkin seeds as a functional food ingredient: a review. *Sci Afr.* 2020;10:e00575. <https://doi.org/10.1016/j.sciaf.2020.e00575>
18. Gafner S. *Herbal Drugs and Phytopharmaceuticals*. Boca Raton: CRC Press; 2004.
19. Gama T, Wallace HM, Trueman SJ, Bai SH. Variability in crude protein and mineral nutrient concentrations of almonds. *Acta Hortic.* 2018;1219:213–8. <https://doi.org/10.17660/ActaHortic.2018.1219.34>
20. Clark WF, Parbtani A, Huff MW, Spanner E, De Saus H, Chin-Yee I, et al. Flaxseed: a potential treatment for lupus nephritis. *Kidney Int.* 1995;48(2):475–80. <https://doi.org/10.1038/ki.1995.316>
21. Овсиенко СВ, Щукин ВМ, Блинкова ЕА, Кузьмина НЕ. Определение методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой содержания тяжелых металлов, мышьяка и алюминия в лекарственном растительном сырье «Тыквы семена» и нативных продуктах на его основе. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств.* 2022;12(1):41–55. [Ovsienko SV, Shchukin VM, Blinkova EA, Kuz'mina NE. Determination of heavy metals, arsenic, and aluminum content in pumpkin seed herbal substance and native products, by inductively coupled plasma mass spectrometry. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya. Regulatorynye issledovaniya i ekspertiza lekarstvennykh sredstv = Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. Regulatory Research and Medicine Evaluation.* 2022;12(1):41–55 (In Russ.)] <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2022-12-1-41-55>
22. Минтель МВ, Землянова МА, Жданова-Заплесвичко ИГ. Некоторые аспекты совместного действия алюминия и фтора на организм человека (обзор литературы). *Экология человека.* 2018;(9):12–7. [Mintel MV, Zemlyanova MA, Zhdanova-Zaplesvichko IG. Some aspects of synergetic action of aluminum and fluorine on human body (literature review). *Ekologiya cheloveka = Human Ecology.* 2018;(9):12–7 (In Russ.)] <https://doi.org/10.33396/1728-0869-2018-9-12-17>
23. Mahabir V, Verma V. Application of atomic absorption spectroscopy in food sciences (A study on *Cucurbita maxima*). *APCBEE Procedia.* 2012;2:135–40. <https://doi.org/10.1016/j.apcbee.2012.06.025>
24. Gedicks A. *Resource Rebels: Native Challenges to Mining and Oil Corporations*. Cambridge MA: South End Press; 2001.

**Вклад авторов.** С.В. Овсиенко — идея, концепция и дизайн исследования, анализ данных, изложенных в нормативных документах; Н.Е. Кузьмина — сбор, систематизация и обобщение данных, изложенных в нормативных документах, написание текста рукописи; В.М. Шукин — поиск и систематизация данных литературы; Е.А. Хорольская — редактирование текста рукописи.

**Благодарности.** Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00001-22-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР 121022400083-1).

**Конфликт интересов.** Н.Е. Кузьмина является членом редакционной коллегии журнала «Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств», остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

**Authors' contributions.** Sergey V. Ovsienko — elaboration of the idea, concept and design of the study, analysis of data from regulatory documents; Natalia E. Kuz'mina — collection, systematisation and consolidation of data from regulatory documents, drafting of the manuscript; Viktor M. Shchukin — review and systematisation of literature data; Elena A. Khorolskaya — editing of the manuscript.

**Acknowledgements.** The study reported in this publication was carried out as part of publicly funded research project No. 056-00001-22-00 and was supported by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (R&D public accounting No. 121022400083-1).

**Conflict of interest.** Natalia E. Kuz'mina is a member of the Editorial Board of *Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. Regulatory Research and Medicine Evaluation*, the other authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

#### ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

**Овсиенко Сергей Васильевич.**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9649-716X>  
[Ovsienko@expmed.ru](mailto:Ovsienko@expmed.ru)

**Кузьмина Наталия Евгеньевна, д-р хим. наук.**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9133-0835>  
[KuzminaN@expmed.ru](mailto:KuzminaN@expmed.ru)

**Шукин Виктор Михайлович.**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9440-0950>  
[Schukin@expmed.ru](mailto:Schukin@expmed.ru)

**Хорольская Елена Александровна.**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4813-4740>  
[blinkovaea@expmed.ru](mailto:blinkovaea@expmed.ru)

**Sergey V. Ovsienko.**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9649-716X>  
[Ovsienko@expmed.ru](mailto:Ovsienko@expmed.ru)

**Natalia E. Kuz'mina, Dr. Sci. (Chem.).**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9133-0835>  
[KuzminaN@expmed.ru](mailto:KuzminaN@expmed.ru)

**Victor M. Shchukin.**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9440-0950>  
[Schukin@expmed.ru](mailto:Schukin@expmed.ru)

**Elena A. Khorolskaya.**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4813-4740>  
[blinkovaea@expmed.ru](mailto:blinkovaea@expmed.ru)

Статья поступила 11.03.2022

После доработки 16.05.2022

Принята к печати 07.06.2022

Article was received 11 March 2022

Revised 16 May 2022

Accepted for publication 7 June 2022



А.В. Бекетова ✉   
О.В. Евдокимова   
М.Н. Лякина 

## Совершенствование методов стандартизации лекарственных средств на основе алоэ древовидного

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

✉ Бекетова Анастасия Викторовна; [beketova@expmed.ru](mailto:beketova@expmed.ru)

### РЕЗЮМЕ

Установление подлинности лекарственных средств на основе алоэ древовидного (*Aloe arborescens* Mill.) по основной группе биологически активных веществ (антраценпроизводные соединения) и количественное определение соединений данной группы с использованием одних и тех же (унифицированных) методик как для лекарственного растительного сырья (ЛРС), так и для лекарственных средств (ЛС) из него, являются актуальной задачей. **Цель работы:** формирование методического подхода и выбор унифицированных условий анализа для идентификации и количественного определения антраценпроизводных соединений в лекарственном растительном сырье и лекарственных средствах на основе алоэ древовидного в соответствии с принципом «сквозной» стандартизации. **Материалы и методы:** унификация условий анализа ЛРС и ЛС была выполнена на основании данных литературы и сравнительного анализа норм и требований отечественной и зарубежных фармакопей. Последующая апробация выбранных условий анализа была выполнена на трех сериях лекарственного препарата «Сок алоэ» (ЗАО «Вифитех»). Для подтверждения подлинности препарата использовали пластинки для высокоэффективной тонкослойной хроматографии со слоем силикагеля НРТLC Silica Gel 60 (Merck), визуализацию результатов анализа проводили при дневном свете до и после обработки хроматограммы натрия гидроксида раствором спиртовым 2%. Количественное определение проводили на спектрофотометре Cary-100 (Agilent) при длине волны 512 нм относительно магния ацетата раствора 0,5% в метаноле. **Результаты:** предложен унифицированный подход для идентификации и количественного определения антраценпроизводных соединений в ЛРС и ЛС на основе алоэ древовидного. В качестве стандартного образца предложено использовать алоэ-эмодин. Установлены нормы содержания антраценпроизводных соединений в ЛРС и ЛС на основе алоэ древовидного, подготовлены проекты соответствующих фармакопейных статей для Государственной фармакопеи Российской Федерации. **Выводы:** разработанные методики позволяют устанавливать подлинность и оценивать содержание антраценпроизводных соединений в ряду от ЛРС до фармацевтической субстанции и лекарственных препаратов на основе алоэ древовидного по одной и той же группе биологически активных веществ.

**Ключевые слова:** антраценпроизводные соединения; алоэ-эмодин; тонкослойная хроматография; спектрофотометрия; алоэ древовидное; фармакопейные статьи

**Для цитирования:** Бекетова А.В., Евдокимова О.В., Лякина М.Н. Совершенствование методов стандартизации лекарственных средств на основе алоэ древовидного. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств.* 2022;12(2):161–172. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2022-12-2-161-172>

A.V. Beketova   
O.V. Evdokimova   
M.N. Lyakina 

## Improvement of Methods for Standardisation of Medicines Based on *Aloe arborescens*

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

✉ Anastasia V. Beketova; [beketova@expmed.ru](mailto:beketova@expmed.ru)

### ABSTRACT

Much interest is taken in identification of *Aloe arborescens* Mill. medicines by a major class of bioactive compounds (anthracene derivatives), as well as in quantitative determination of the compounds belonging to the class, with the same unified method for the entire spectrum from herbal drugs to herbal medicinal products. **The aim of the study** was to develop a methodological approach and select unified conditions for the identification and assay of anthracene-derived compounds in herbal drugs, herbal drug preparations and herbal medicinal products of *Aloe arborescens* Mill., observing the principle of holistic, end-to-end standardisation. **Materials and methods:** analytical conditions were unified using literature data and a comparison of reference values and requirements of the Russian and other pharmacopoeias. The subsequent practical evaluation of the selected conditions used three batches of the herbal medicinal product "Aloe Juice" by Vifitech (batches 131217, 030318 and 070618). The identification was carried out using a silica gel plate for high-performance thin-layer chromatography (HPTLC Silica Gel 60 HX85224933 1056330001 by Merck). The results were examined in daylight before and after spraying with a 2% alcohol solution of sodium hydroxide. The quantification was carried out using a Cary-100 spectrophotometer by Agilent at 512 nm and 0.5% magnesium acetate in methanol as a developing solvent. **Results:** the authors developed a unified approach to identification and quantification of anthracene-derived compounds in herbal drugs, herbal drug preparations and herbal medicinal products of *Aloe arborescens* Mill. and suggested using aloe-emodin as a reference standard. The authors established reference values for anthracene-derived compounds in herbal drugs, herbal drug preparations and herbal medicinal products of *Aloe arborescens* Mill. and drafted the corresponding monographs for the State Pharmacopoeia of the Russian Federation. **Conclusions:** the developed procedures allow for comprehensive identification and quantification of anthracene-derived compounds in herbal drugs, herbal drug preparations and herbal medicinal products of *Aloe arborescens* Mill. by the same class of biologically active compounds.

**Key words:** anthracene-derived compounds; aloe-emodin; TLC; spectrophotometry; *Aloe arborescens* Mill.; pharmacopoeial monographs

**For citation:** Beketova A.V., Evdokimova O.V., Lyakina M.N. Improvement of methods for standardisation of medicines based on *Aloe arborescens*. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya. Regulyatornye issledovaniya i ekspertiza lekarstvennykh sredstv = Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2022;12(2):161–172. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2022-12-2-161-172>

### Введение

Алоэ древовидное (*Aloe arborescens* Mill., сем. асфоделовых – *Asphodelaceae*) является ценным источником биологически активных веществ (БАВ), которые представлены следующими основными группами: фенольные соединения, аминокислоты, биополимеры (полисахариды, гликопротеиды, лектины), липиды, каротиноиды, органические кислоты и др. На основании фармакологических исследований установлено, что БАВ алоэ обладают широким спектром

терапевтического действия: возбуждают аппетит и усиливают секрецию пищеварительных желез; обладают слабительным действием, усиливают процессы регенерации слизистых оболочек и кожи; оказывают противомикробное и противовирусное действие; обладают иммуномодулирующими свойствами [1–3]. Лекарственные препараты на основе алоэ древовидного согласно анатомо-терапевтическо-химической классификации отнесены к разделам A13A «Общетонизирующие препараты и адаптогены» и S01B «Противовоспалительные препараты»<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> <https://www.vidal.ru/drugs/atc>

Основной группой БАВ алоэ древовидного являются антраценпроизводные соединения, которые представлены антрахиноном – алоэ-эмодин; антронами – алоин А (барбалоин), алоин В (изобарбалоин), 10-гидроксиалоин; пиронами – алоэнин (алоэнин А), алоэнин В, 6'-О-изобутирилалоэнин; хромонами – алоэзин (алоэрезин В), 2''-О-ферулоилалоэнин и др.; димерными антронами – элгоникадимеры А и В [1, 2].

Установлено, что общим признаком для всех представителей рода *Aloe* является присутствие антрахинона алоэ-эмодина и антронового С-гликозида алоина, который подвергается окислительной деструкции до алоэ-эмодина, особенно в присутствии ионов  $Fe^{3+}$ . Эти же соединения были одними из первых обнаруженных в *A. arborescens* веществ фенольной природы. Позже было установлено, что алоин не является индивидуальным соединением, а представляет собой смесь диастереоизомеров, обозначаемых как алоины А и В [1, 4].

Использование одних и тех же методов для подтверждения подлинности и количественного определения БАВ как в фармацевтических субстанциях растительного происхождения (ФСРП), так и в лекарственных препаратах (ЛП) из этих субстанций лежит в основе принципа «сквозной стандартизации». Согласно фармакопейным статьям (ФС) на ФСРП «Лист алоэ древовидного свежий»<sup>2</sup> и «Побег алоэ древовидного свежий»<sup>3</sup> подлинность оценивают с помощью общегрупповой химической реакции с раствором натрия гидроксида (производные антрона), количественное определение антраценпроизводных в сырье согласно данным ФС не предусмотрено. В фармакопейную статью «Листья алоэ древовидного сухие»<sup>4</sup> включена методика количественного определения антраценпроизводных в пересчете на истизин методом фотоэлектроколориметрии.

По разделу «Подлинность» согласно всем ФС на ЛП на основе алоэ древовидного предусмотрено использование химической реакции на антраценпроизводные с раствором аммиака или натрия гидроксида. Согласно ФС «Сироп алоэ с железом»<sup>5</sup> и ФС «Сок алоэ»<sup>6</sup> количественное определение антраценпроизводных

не предусмотрено. В ФС «Экстракт алоэ жидкий для инъекций»<sup>7</sup> и «Линимент алоэ»<sup>8</sup> включены методики количественного определения антраценпроизводных в пересчете на истизин методом спектрофотометрии.

Следует указать, что недостатками данных методик количественного определения антраценпроизводных является выбор истизина (не присутствует в алоэ древовидном) для пересчета суммы антраценпроизводных и использование растворов кобальта(II) хлорида гексагидрата в качестве опосредованного стандарта для построения калибровочного графика. Кроме того, если регистрация результатов анализа проводится с использованием фотоэлектроколориметра, то неточность установки конкретной аналитической длины волны может приводить к дополнительным ошибкам [5].

В связи с этим актуальным является совершенствование методов стандартизации лекарственного растительного сырья (ЛРС), субстанции и ЛП на основе алоэ древовидного по показателям «подлинность» и «количественное определение» с учетом особенностей химического состава БАВ.

Цель работы – формирование методического подхода и выбор унифицированных условий анализа для идентификации и количественного определения антраценпроизводных соединений в лекарственном растительном сырье и лекарственных средствах на основе алоэ древовидного в соответствии с принципом «сквозной» стандартизации.

Для реализации цели исследования были поставлены следующие задачи:

- 1) унифицировать методику подтверждения подлинности ЛРС и лекарственных средств на основе алоэ древовидного по основной группе БАВ – антраценпроизводным соединениям;
- 2) унифицировать методику количественного определения антраценпроизводных соединений в ЛРС и лекарственных средствах на основе алоэ древовидного.
- 3) на основании результатов апробации унифицированных методик подтверждения подлинности и количественного определения

<sup>2</sup> ФС 42-2191-84 Лист алоэ древовидного свежий.

<sup>3</sup> ФС 42-987-87 Побег алоэ древовидного свежий.

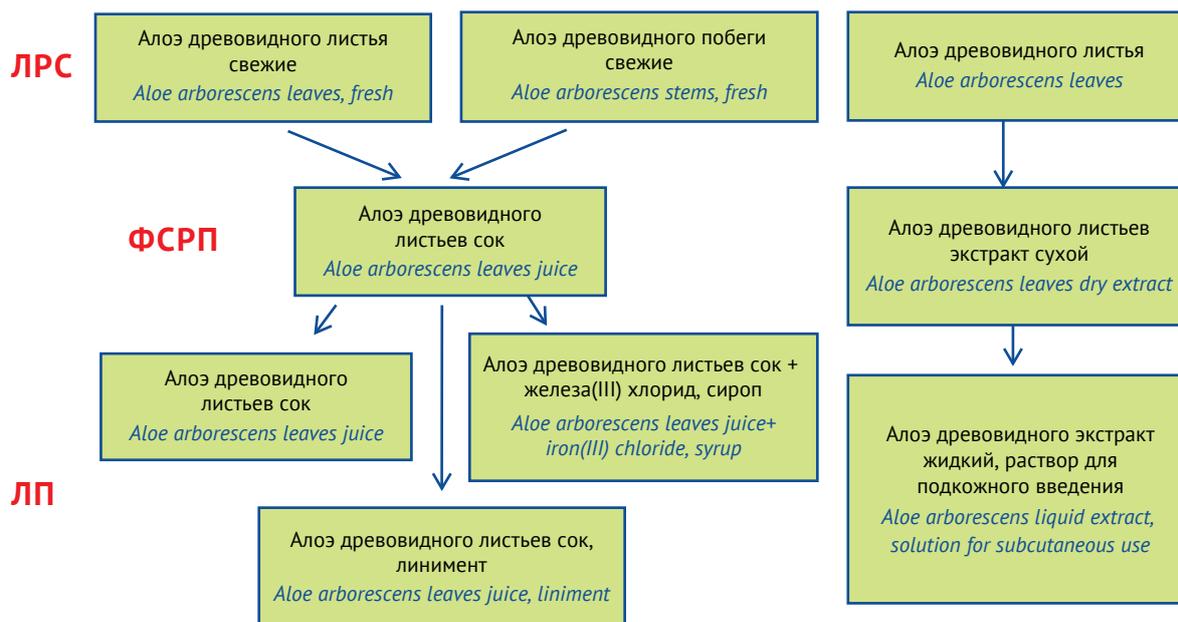
<sup>4</sup> ФС 42-2800-91 Листья алоэ древовидного сухие.

<sup>5</sup> ФС 42-1672-81 Сироп алоэ с железом.

<sup>6</sup> ВФС 42-3027-98 Сок алоэ.

<sup>7</sup> ФС 42-1443-98 Экстракт алоэ жидкий для инъекций.

<sup>8</sup> ФС 42-1654-98 Линимент алоэ.



ЛРС – лекарственное растительное сырье / *herbal drugs*; ФСРП – фармацевтические субстанции растительного происхождения / *herbal drug preparations*; ЛП – лекарственные препараты / *herbal medicinal products*

Рис. 1. Лекарственное растительное сырье и лекарственные средства на основе алоэ древовидного

Fig. 1. *Aloe arborescens* herbal drugs, herbal drug preparations and herbal medicinal products

антраценпроизводных соединений в ЛРС и лекарственных средствах на основе алоэ древовидного подготовить проекты соответствующих ФС для Государственной фармакопеи Российской Федерации.

### Основная часть

В Государственный реестр лекарственных средств (ГРЛС) включены фармацевтическая субстанция «Экстракт алоэ сухой» и четыре ЛП: «Сок алоэ», «Экстракт алоэ жидкий для инъекций», «Сироп алоэ с железом» и «Линимент алоэ»<sup>9</sup> (рис. 1).

Для унификации методик подтверждения подлинности и количественного определения антраценпроизводных соединений в ЛРС и лекарственных средствах на основе алоэ древовидного был проведен сравнительный анализ требований действующих в Российской Федерации ФС. Результаты представлены в таблице 1.

Анализ требований зарубежных фармакопей показал, что в Европейской фармакопее<sup>10</sup> и фармакопее США<sup>11</sup> монографии на алоэ древовидное отсутствуют, а стандартизация лекарственных

средств из сырья близкородственного вида – *Aloe barbadensis* Mill. (*A. vera* (L.) Burm.f.) осуществляется по барбалоину (алоину А). Так, подтверждение подлинности проводят методом тонкослойной хроматографии (ТСХ) со стандартными образцами (СО) барбалоина и (или) алоэ-эмодина, в качестве подвижной фазы используют смесь растворителей этилацетат-метанол-вода (100:17:13), зоны адсорбции детектируют при длине волны 365 нм и далее обрабатывают хроматограммы калия гидроксида раствором 10%. В исследовании И.Н. Зилфикарова и соавт. [1] подлинность ЛРС алоэ древовидного предлагается определять методом ТСХ с СО алоэ-эмодина, в качестве подвижной фазы использовать смесь растворителей этилацетат – спирт этиловый 95% – вода (7:2:1); для детектирования – натрия гидроксида спиртовой раствор 2% (табл. 2).

На основе приведенных данных целесообразным представляется для установления подлинности использовать методику ТСХ с СО алоэ-эмодина в качестве основного испытания.

Согласно требованиям фармакопеи США<sup>12</sup> определение количественного содержания барбалоина в ЛРС осуществляют методом

<sup>9</sup> <https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>

<sup>10</sup> European Pharmacopoeia. 10th ed. Strasbourg; 2019.

<sup>11</sup> United States Pharmacopoeia, 2022.

<sup>12</sup> Aloe. United States Pharmacopoeia. USP 43–NF 38. Rockville, MD; 2020.

**Таблица 1.** Стандартизация лекарственных средств на основе алоэ древовидного согласно действующим фармакопейным статьям по показателям «Подлинность» и «Количественное определение»**Table 1.** Standardisation of *Aloe arborescens* herbal drugs, herbal drug preparations and herbal medicinal products in terms of identification and assay according to the current Russian pharmacopoeia monographs

| Номер и название фармакопейной статьи (ФС)<br><i>Number and title of the pharmacopoeia monograph</i> | Методы оценки качества лекарственных средств по показателям<br><i>Methods for evaluating the quality of medicines in terms of</i>      |  |
|--|--|--|
|  | подлинность<br><i>identification</i>   | количественное определение<br><i>assay</i>   |
| ФС 42-2191-84<br>«Лист алоэ древовидного свежий»<br><i>Aloe arborescens leaf, fresh</i>              | Качественная реакция с раствором натрия гидроксида (антроны)<br><i>Qualitative reaction with sodium hydroxide solution (anthrones)</i> | Отсутствует<br><i>Not available</i>  |
| ФС 42-987-87<br>«Побег алоэ древовидного свежий»<br><i>Aloe arborescens stem, fresh</i>              |  | Отсутствует<br><i>Not available</i>  |
| ФС 42-2800-91<br>«Листья алоэ древовидного сухие»<br><i>Aloe arborescens leaves, dry</i>             |  | Фотоэлектродиметрия (сумма антраценпроизводных в пересчете на истизин)<br><i>Photoelectric colorimetry (total anthracene derivatives expressed as istizin)</i> |
| ФС 42-3468-98<br>«Экстракт алоэ сухой»<br><i>Aloe dry extract</i>                                    |  | Спектрофотометрия (сумма антраценпроизводных в пересчете на истизин)<br><i>Spectrophotometry (total anthracene derivatives expressed as istizin)</i>           |
| ВФС 42-3027-98<br>«Сок алоэ»<br><i>Aloe juice</i>  |  | Отсутствует<br><i>Not available</i>  |
| ФС 42-1443-98<br>«Экстракт алоэ жидкий для инъекций»<br><i>Aloe liquid extract for injection</i>     |  | Спектрофотометрия (сумма антраценпроизводных в пересчете на истизин)<br><i>Spectrophotometry (total anthracene derivatives expressed as istizin)</i>           |
| ФС 42-1654-98<br>«Линимент алоэ»<br><i>Aloe liniment</i>   |  | Спектрофотометрия (сумма антраценпроизводных в пересчете на истизин)<br><i>Spectrophotometry (total anthracene derivatives expressed as istizin)</i>           |

**Таблица 2.** Современные подходы к оценке подлинности лекарственных средств на основе сырья алоэ**Table 2.** Modern approaches to identification of *Aloe*-based medicines

| Вид растения рода <i>Aloe</i><br><i>Species of the Aloe genus</i>  | Методика анализа<br><i>Analytical procedure</i>  | Источник<br><i>Reference</i>  |
|--|--|---|
| <i>Aloe barbadensis</i> Mill.;<br>Алоэ экстракт<br>стандартизованный<br><i>Aloes extract, standardised</i> | ТСХ с СО барбалоина и алоэ-эмодина; ПФ этилацетат-метанол-вода (100:17:13); детектирование при 365 нм<br><i>TLC with barbaloin RS and aloe-emodin RS; MP: ethyl acetate-methanol-water (100:17:13); detection at 365 nm</i>  | Европейская фармакопея <sup>13</sup><br><i>European Pharmacopoeia</i> <sup>13</sup> |
| <i>Aloe barbadensis</i> Mill.  | <ul style="list-style-type: none"> <li>реакция окисления фенольных соединений с азотной кислотой;</li> <li>ТСХ с СО барбалоина; ПФ этилацетат-метанол-вода (100:17:13), детектирование при дневном свете после обработки калия гидроксида раствором 10% в метаноле</li> <li><i>Qualitative reaction with nitric acid;</i></li> <li><i>TLC with barbaloin RS; MP: ethyl acetate-methanol-water (100:17:13); examination in daylight after spraying with 10% potassium hydroxide solution in methanol</i></li> </ul> | Фармакопея США <sup>14</sup><br><i>United States Pharmacopoeia</i> <sup>14</sup>    |
| <i>Aloe arborescens</i> Mill.  | ТСХ с СО алоэ-эмодина; ПФ: этилацетат – спирт этиловый 95% – вода (7:2:1); детектирование при дневном свете после обработки натрия гидроксида раствором спиртовым 2%<br><i>TLC with aloe-emodin RS; MP: ethyl acetate – ethanol 95% – water (7:2:1); examination in daylight after spraying with 2% sodium hydroxide solution in alcohol</i>   | И.Н. Зилфикаров и соавт. [1]<br><i>Zil'fkarov I.N., et al. [1]</i>                  |

**Примечание.** ТСХ – тонкослойная хроматография; СО – стандартный образец; ПФ – подвижная фаза.

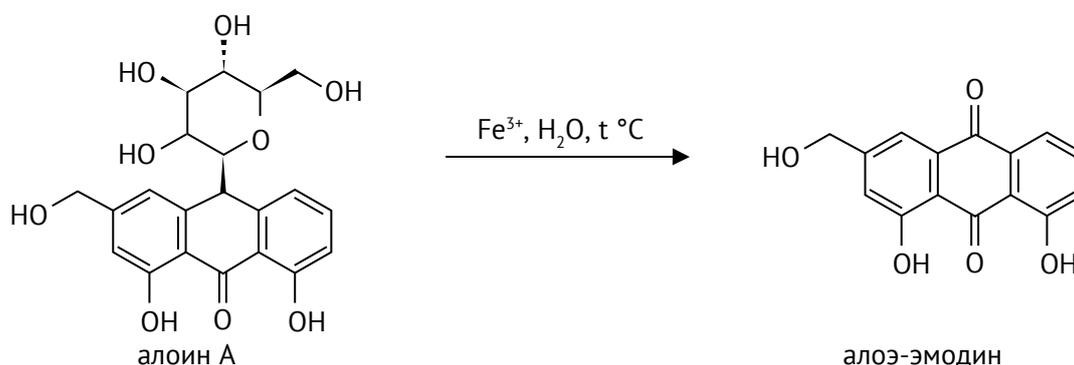
**Note.** TLC – thin-layer chromatography; RS – reference standard; MP – mobile phase.

<sup>13</sup> Monograph 01/2015:0257 Aloes, Barbados. European Pharmacopoeia. 10<sup>th</sup> ed. Strasbourg: EDQM; 2019.

<sup>14</sup> Aloe. Unated States Pharmacopoeia. USP 43–NF 38. Rockville, MD; 2020.

высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). Согласно требованиям Европейской фармакопеи<sup>15</sup> в лекарственных средствах на основе алоэ барбадосского сумму антраценпроизводных в пересчете на барбалоин определяют методом спектрофотометрии в видимой области спектра. В.А. Куркин и соавт. также предлагают использовать данную методику для количественного определения антраценпроизводных соединений в препаратах алоэ древовидного [3] или проводить количественное определение алоэнина методом ВЭЖХ в изократическом режиме [6] (табл. 3).

Авторами работы [1] была предложена методика количественного определения суммы антраценпроизводных, основанная на способности алоинов А и В гидролизоваться и окисляться с образованием алоэ-эмодина, которая апробирована на листьях алоэ древовидного, а также на лекарственных средствах на его основе (экстракты жидкий и сухой, алоэ сок). Кислотный гидролиз алоинов А и В протекает при одновременном их окислении в присутствии катионов железа(III) с образованием алоэ-эмодина, который извлекается в органическую фазу в процессе пробоподготовки:



**Таблица 3.** Современные подходы к количественному определению антраценпроизводных соединений в лекарственных средствах на основе сырья алоэ

**Table 3.** Modern approaches to quantitative determination of anthracene derivatives in Aloe-based medicines

| Вид растения рода <i>Aloe</i><br><i>Species of the Aloe genus</i>  | Методика анализа<br><i>Analytical procedure</i>   | Источник<br><i>Reference</i>  |
|--|---|---|
| <i>Aloe barbadensis</i> Mill.;<br>Алоэ экстракт<br>стандартизованный<br><i>Aloes extract,</i><br><i>standardised</i> | Сумма антраценпроизводных в пересчете на барбалоин; метод СФМ по удельному показателю поглощения при 512 нм, равному 255 (магнийевый комплекс алоэ-эмодина)<br><i>Total anthracene derivatives expressed as barbaloin; spectrophotometry at 512 nm, taking the specific absorbance of barbaloin to be 255 (aloe-emodin-magnesium complex)</i>   | Европейская фармакопея <sup>16</sup><br><i>European Pharmacopoeia</i> <sup>16</sup> |
| <i>Aloe barbadensis</i> Mill.  | Барбалоин. ВЭЖХ с СО барбалоина<br><i>Barbaloin; HPLC with barbaloin RS</i>   | Фармакопея США <sup>17</sup><br><i>United States Pharmacopoeia</i> <sup>17</sup>    |
| <i>Aloe arborescens</i> Mill.  | Сумма антраценпроизводных в пересчете на барбалоин; метод СФМ по удельному показателю поглощения при 412 нм, равному 102 (продукты реакции с щелочно-аммиачным раствором)<br><i>Total anthracene derivatives expressed as barbaloin; spectrophotometry at 412 nm, taking the specific absorbance of barbaloin to be 102 (products of reaction with the alkaline ammonia solution)</i> | В.А. Куркин и соавт. [3]<br><i>Kurkin V.A., et al. [3]</i>                          |
| <i>Aloe arborescens</i> Mill.  | Алоэнин. ВЭЖХ в изократическом режиме<br><i>Aloenin; HPLC, isocratic elution</i>  | В.А. Куркин и соавт. [6]<br><i>Kurkin V.A., et al. [6]</i>                          |
| <i>Aloe arborescens</i> Mill.  | Сумма антраценпроизводных в пересчете на алоэ-эмодин; метод СФМ по удельному показателю поглощения при 512 нм, равному 255 (магнийевый комплекс алоэ-эмодина)<br><i>Total anthracene derivatives expressed as barbaloin; spectrophotometry at 512 nm, taking the specific absorbance of barbaloin to be 255 (aloe-emodin-magnesium complex)</i>                                       | И.Н. Зилфикаров и соавт. [1]<br><i>Zilfkarov I.N., et al. [1]</i>                   |

**Примечание.** СФМ – спектрофотометрия; СО – стандартный образец; ВЭЖХ – высокоэффективная жидкостная хроматография.  
**Note.** RS – reference standard; HPLC – high-performance liquid chromatography.

<sup>15</sup> Monograph 01/2015:0257 Aloes, Barbados. European Pharmacopoeia. 10<sup>th</sup> ed. Strasbourg: EDQM; 2019.

<sup>16</sup> Там же.

<sup>17</sup> Aloe. United States Pharmacopoeia. USP 43–NF 38. Rockville, MD; 2020.

После отгона органической фазы алоэ-эмодин растворяют в растворе магния ацетата. Оптическую плотность полученного окрашенного комплекса измеряют на спектрофотометре при длине волны 512 нм и проводят расчет содержания суммы антраценпроизводных с использованием удельного показателя поглощения алоэ-эмодина. Пересчет на алоэ-эмодин позволяет суммарно определять антраценпроизводные соединения в форме как гликозидов, так и агликонов. Использование метода спектрофотометрии позволяет осуществлять измерения в узкой области оптимального поглощения света, что увеличивает чувствительность и точность количественного определения по сравнению с методом фотоэлектроколориметрии.

### Материалы и методы

Апробация условий анализа для подтверждения подлинности и количественного определения антраценпроизводных соединений проводилась на трех сериях препарата «Алоэ сок» (серии 131217, 030318 и 070618 производства ЗАО «Вифитех»).

Для идентификации антраценпроизводных использовали пластинку для высокоэффективной тонкослойной хроматографии (ВЭТСХ) со слоем силикагеля HPTLC Silica Gel 60 (Merck кат. № 105633); УФ-кабинет для ТСХ с системой документирования данных CAMAG® TLC Visualizer 2.

Количественное определение антраценпроизводных проводили методом спектрофотометрии в видимой области спектра на спектрофотометре Cary-100 (Agilent) при длине волны 512 нм.

Информационно-аналитические исследования были использованы для подбора условий пробоподготовки для методик подлинности и количественного определения антраценпроизводных соединений, а также расчета норм содержания этих БАВ в субстанции и ЛП на основе алоэ древовидного.

#### **Методика подтверждения подлинности для ЛРС, субстанций и ЛП на основе алоэ древовидного.**

На линию старта хроматографической пластинки наносили 30 мкл раствора СО алоэ-эмодина (EP CRS) и 10 мкл испытуемого раствора, приготовленных как указано ниже.

*Раствор стандартного образца (СО) алоэ-эмодина.* Около 0,001 г (точная навеска) СО алоэ-эмодина помещали в мерную колбу вместимостью 10 мл, прибавляли 5 мл метанола, встряхивали до полного растворения, затем доводили объем раствора метанолом до метки и перемешивали.

*Испытуемый раствор для ЛП «Алоэ древовидного листьев сок».* Около 20,0 г (точная навеска) препарата помещали в коническую колбу со шлифом вместимостью 250 мл, прибавляли 12 мл хлористоводородной кислоты концентрированной, 1,2 г железа(III) хлорида и нагревали на водяной бане в течение 1 ч с обратным холодильником. Раствор охлаждали, количественно переносили с помощью 40 мл воды в делительную воронку и экстрагировали хлороформом 3 раза по 20 мл.

Объединенные хлороформные извлечения помещали в делительную воронку, промывали водой 2 раза по 10 мл, затем фильтровали через беззольный фильтр «белая лента» с 2 г натрия сульфата безводного, помещали в круглодонную колбу. Фильтр промывали 25 мл хлороформа, присоединяя его к основному фильтрату. Полученный фильтрат выпаривали на роторном испарителе при температуре не выше 40 °С досуха. Сухой остаток растворяли в 25 мл метанола, фильтровали через беззольный фильтр «белая лента» (испытуемый раствор А).

10 мл испытуемого раствора А помещали в круглодонную колбу вместимостью 50 мл, выпаривали на водяной бане досуха. Сухой остаток растворяли в 2 мл метанола и при необходимости фильтровали через беззольный фильтр «белая лента».

Расчетно-аналитическим методом было установлено, что испытуемые растворы для ЛРС «Алоэ древовидного листа», «Алоэ древовидного листа свежие», «Алоэ древовидного побеги свежие» и ЛП «Алоэ древовидного листьев сок, линимент» готовятся аналогично испытуемому раствору для ЛП «Алоэ древовидного листьев сок». Для других лекарственных средств на основе алоэ древовидного может быть рекомендован следующий порядок приготовления испытуемых растворов.

*Испытуемый раствор для субстанции «Алоэ древовидного листьев экстракт сухой».* 0,1 г субстанции растворяют в 3 мл воды и фильтруют через беззольный фильтр «белая лента».

*Испытуемый раствор для ЛП «Алоэ древовидного листьев сок + железа (II) хлорид, сироп».* Около 50,0 г препарата помещают в делительную воронку вместимостью 250 мл, прибавляют 50 мл воды, 6 мл хлористоводородной кислоты концентрированной и перемешивают. Смесь экстрагируют хлороформом 4 раза по 15 мл, каждый раз перемешивая в течение 2 мин. Хлороформные извлечения объединяют и фильтруют через беззольный фильтр «белая

лента» с 2 г натрия сульфата безводного, помещают в круглодонную колбу. Колбу и фильтр промывают 5 мл хлороформа, присоединяя его к основному фильтрату. Полученный фильтрат упаривают на роторном испарителе при температуре не выше 40 °С досуха. Сухой остаток растворяют в 2 мл метанола.

*Испытуемый раствор для ЛП «Алоэ древовидного листьев экстракт жидкий, раствор для подкожного введения».* Сухой остаток, полученный как описано для ЛП «Алоэ древовидного листьев сок», растворяют в 1 мл метанола и фильтруют через беззольный фильтр «белая лента».

Пластинку с нанесенными пробами высушивали на воздухе в течение 5 мин, затем помещали в хроматографическую камеру, предварительно насыщенную в течение не менее 1 ч смесью растворителей этилацетат-метанол-вода (90:5:5), и хроматографировали восходящим способом. Когда фронт растворителей достигал 80–90 % от линии старта, пластинку вынимали, высушивали на воздухе в течение 30 мин и просматривали при дневном свете.

На хроматограмме раствора СО алоэ-эмодин обнаруживалась зона адсорбции от светло-желтого до оранжевого цвета. На хроматограмме испытуемого раствора обнаруживалась зона адсорбции от светло-желтого до оранжевого цвета на уровне зоны адсорбции СО алоэ-эмодин, допускалось обнаружение других зон адсорбции.

Затем хроматограмму обрабатывали натрия гидроксида спиртовым раствором 2% и просматривали при дневном свете. На хроматограмме раствора СО алоэ-эмодин обнаруживалась зона адсорбции светло-красного или красного цвета. На хроматограмме испытуемого раствора обнаруживалась зона адсорбции светло-красного или красного цвета на уровне зоны адсорбции СО алоэ-эмодин, допускалось обнаружение других зон адсорбции.

**Методика количественного определения антраценпроизводных соединений в ЛРС, субстанциях и ЛП на основе алоэ древовидного.** 5,0 мл испытуемого раствора А, полученного при растворении сухого остатка после хлороформного экстрагирования ЛП «Алоэ древовидного листьев сок», как было описано в методике подтверждения подлинности для ЛРС, субстанций и ЛП на основе алоэ древовидного, помещали в мерную колбу вместимостью 10 мл, прибавляли 5 мл магния ацетата раствора 0,5% в метаноле, перемешивали, доводили объем раствора тем же растворителем до метки и вновь перемешивали (испытуемый раствор Б).

Условия приготовления испытуемых растворов для количественного определения антраценпроизводных в ЛРС и других лекарственных средствах на основе алоэ древовидного были выбраны расчетно-аналитическим методом.

*Испытуемый раствор для ЛРС «Алоэ древовидного листья свежие» и «Алоэ древовидного побеги свежие».* Около 0,5 кг свежих листьев или побегов измельчают до однородной массы, которую отжимают и процеживают до получения около 350 мл сока, фильтруют через беззольный фильтр «красная лента» и перемешивают.

10,0 мл фильтрата помещают в коническую колбу со шлифом вместимостью 250 мл, прибавляют 20 мл воды, 12 мл хлористоводородной кислоты концентрированной, 1,2 г железа(III) хлорида и нагревают на водяной бане с обратным холодильником в течение 1 ч. Раствор охлаждают, количественно переносят с помощью 20 мл воды в делительную воронку вместимостью 250 мл и экстрагируют хлороформом 3 раза по 20 мл.

Объединенные хлороформные извлечения помещают в делительную воронку, промывают водой 2 раза по 10 мл, затем фильтруют через беззольный фильтр «белая лента», содержащий 2 г натрия сульфата безводного, в круглодонную колбу и выпаривают на роторном испарителе при температуре не выше 40 °С досуха. Сухой остаток растворяют в 25 мл метанола, фильтруют через беззольный фильтр «белая лента» (испытуемый раствор А).

1,0 мл испытуемого раствора А помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, прибавляют 5 мл магния ацетата раствора 0,5% в метаноле, перемешивают, доводят тем же раствором до метки и вновь перемешивают (испытуемый раствор Б).

*Испытуемый раствор для ЛРС «Алоэ древовидного листья».* Аналитическую пробу сырья измельчают до величины частиц, проходящих сквозь сито с отверстиями размером 1 мм.

Около 1,0 г (точная навеска) измельченного сырья помещают в колбу вместимостью 250 мл, прибавляют 50 мл этанола, закрывают колбу пробкой и оставляют на 1 ч. Затем колбу соединяют с обратным холодильником, нагревают до кипения и кипятят в течение 2 ч.

Колбу с содержимым охлаждают до температуры около 20 °С, раствор фильтруют через беззольный фильтр «белая лента» в мерную колбу вместимостью 50 мл, доводят объем раствора этанолом до метки и перемешивают.

25,0 мл фильтрата помещают в круглодонную колбу вместимостью 100 мл и выпаривают на водяной бане досуха. Сухой остаток растворяют в 2 мл метанола, прибавляют 30 мл горячей воды ( $80 \pm 2$ ) °С и взбалтывают в течение 30 мин. Полученный раствор фильтруют через вату, предварительно смоченную водой, в мерную колбу вместимостью 50 мл и доводят объем раствора водой до метки и перемешивают.

20,0 мл фильтрата помещают в коническую колбу со шлифом вместимостью 100 мл, прибавляют 12 мл хлористоводородной кислоты концентрированной, 1,2 г железа(III) хлорида и нагревают на водяной бане с обратным холодильником в течение 1 ч. Раствор охлаждают, количественно переносят с помощью 20 мл воды в делительную воронку вместимостью 250 мл и экстрагируют хлороформом 3 раза по 20 мл.

Объединенные хлороформные извлечения помещают в делительную воронку, промывают водой 2 раза по 10 мл, затем фильтруют через беззольный фильтр «белая лента», содержащий 2 г натрия сульфата безводного, помещают в круглодонную колбу и выпаривают на роторном испарителе при температуре не выше 40 °С досуха. Сухой остаток растворяют в 25 мл метанола, фильтруют через беззольный фильтр «белая лента» (испытуемый раствор А).

5,0 мл испытуемого раствора А помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, прибавляют 5 мл магния ацетата раствора 0,5% в метаноле, перемешивают, доводят объем раствора тем же растворителем до метки и вновь перемешивают (испытуемый раствор Б).

*Испытуемый раствор для субстанции «Алоэ древовидного листьев экстракт сухой».* Около 1,0 г (точная навеска) субстанции растворяют в 40 мл воды в мерной колбе вместимостью 50 мл, доводят объем раствора водой до метки, перемешивают и фильтруют через беззольный фильтр «белая лента».

10,0 мл фильтрата помещают в коническую колбу со шлифом вместимостью 100 мл, прибавляют 6 мл хлористоводородной кислоты концентрированной, 0,6 г железа(III) хлорида и нагревают на водяной бане с обратным холодильником в течение 1 ч. Раствор охлаждают, количественно переносят с помощью 20 мл воды в делительную воронку вместимостью 250 мл и экстрагируют хлороформом 3 раза по 20 мл.

Объединенные хлороформные извлечения помещают в делительную воронку, промывают водой 2 раза по 10 мл, затем фильтруют

через беззольный фильтр «белая лента», содержащий 2 г натрия сульфата безводного, помещают в круглодонную колбу. Фильтр промывают 25 мл хлороформа, присоединяя его к основному фильтрату. Полученный фильтрат выпаривают на роторном испарителе при температуре не выше 40 °С досуха. Сухой остаток растворяют в 25 мл метанола, фильтруют через беззольный фильтр «белая лента» (испытуемый раствор А).

1,0 мл испытуемого раствора А помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, прибавляют 5 мл магния ацетата раствора 0,5 % в метаноле, перемешивают, доводят объем раствора тем же растворителем до метки и вновь перемешивают (испытуемый раствор Б).

*Испытуемый раствор для ЛП «Алоэ древовидного листьев сок, линимент».* Около 20,0 г (точная навеска) препарата помещают в коническую колбу со шлифом вместимостью 250 мл, добавляют 50 мл воды и кипятят на водяной бане с обратным холодильником в течение 1 ч. После охлаждения содержимое колбы количественно переносят в делительную воронку, прибавляют 50 мл петролейного эфира и встряхивают в течение 2 мин.

После разделения слоев нижний (водный) слой сливают в коническую колбу, прибавляют 12 мл хлористоводородной кислоты концентрированной, 1,2 г железа(III) хлорида и нагревают на водяной бане в течение 1 ч с обратным холодильником. Раствор охлаждают, количественно переносят с помощью 40 мл воды в делительную воронку и экстрагируют хлороформом 3 раза по 20 мл.

Объединенные хлороформные извлечения помещают в делительную воронку, промывают водой 2 раза по 10 мл, затем фильтруют через беззольный фильтр «белая лента» с 2 г натрия сульфата безводного в круглодонную колбу. Фильтр промывают 25 мл хлороформа, присоединяя его к основному фильтрату. Полученный фильтрат выпаривают на роторном испарителе при температуре не выше 40 °С досуха. Сухой остаток растворяют в 25 мл метанола, фильтруют через беззольный фильтр «белая лента» (испытуемый раствор А).

5,0 мл испытуемого раствора А помещают в мерную колбу вместимостью 10 мл, прибавляют 5 мл магния ацетата раствора 0,5% в метаноле, перемешивают, доводят объем раствора тем же растворителем до метки и вновь перемешивают (испытуемый раствор Б).

*Испытуемый раствор для ЛП «Алоэ древовидного листьев сок + железа(II) хлорид, сироп».* Около 50,0 г (точная навеска) препарата помещают

в делительную воронку, прибавляют 50 мл воды, 6 мл хлористоводородной кислоты концентрированной и перемешивают. Смесь переносят с помощью 20 мл воды в делительную воронку вместимостью 250 мл и экстрагируют хлороформом 4 раза по 15 мл, каждый раз перемешивая в течение 2 мин.

Хлороформные извлечения объединяют и фильтруют через беззольный фильтр «белая лента» с 2 г натрия сульфата безводного в круглодонную колбу. Колбу и фильтр промывают 5 мл хлороформа, присоединяя его к основному фильтрату. Полученный фильтрат упаривают на ротаторном испарителе при температуре не выше 40 °С до объема около 2–3 мл.

После охлаждения остаток в колбе количественно, с помощью 5 мл магния ацетата раствора 0,5% в метаноле, переносят в мерную колбу вместимостью 10 мл, доводят объем раствора тем же растворителем до метки и перемешивают (испытываемый раствор Б).

*Испытуемый раствор для ЛП «Алоэ древовидного листьев экстракт жидкий, раствор для подкожного введения».* 25,0 мл препарата помещают в коническую колбу со шлифом вместимостью 100 мл, прибавляют 6 мл хлористоводородной кислоты концентрированной, 0,6 г железа(III) хлорида и нагревают на водяной бане в течение

2 ч с обратным холодильником. Раствор охлаждают, количественно переносят с помощью 20 мл воды в делительную воронку вместимостью 250 мл и экстрагируют хлороформом 3 раза по 20 мл.

Объединенные хлороформные извлечения помещают в делительную воронку, промывают водой 2 раза по 10 мл, затем фильтруют через беззольный фильтр «белая лента» с 2 г натрия сульфата безводного, помещают в круглодонную колбу. Фильтр промывают 25 мл хлороформа, присоединяя его к основному фильтрату. Полученный фильтрат выпаривают на ротаторном испарителе при температуре не выше 40 °С до суха. Сухой остаток растворяют в 5 мл магния ацетата раствора 0,5% в метаноле, полученный раствор перемешивают, доводят объем раствора тем же растворителем до метки и вновь перемешивают (испытываемый раствор Б).

Оптическую плотность испытуемого раствора Б измеряли на спектрофотометре при длине волны 512 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм относительно раствора сравнения. В качестве раствора сравнения использовали магния ацетата раствор 0,5 % в метаноле.

Содержание суммы антраценпроизводных в пересчете на алоэ-эмодин в соке в процентах (X) вычисляли по формуле:

**Таблица 4.** Нормы содержания суммы антраценпроизводных в пересчете на алоэ-эмодин в лекарственном растительном сырье и лекарственных средствах на основе алоэ древовидного

**Table 4.** Reference values for the anthracene derivatives content (expressed as aloe-emodin) in *Aloe arborescens* herbal drugs, herbal drug preparations and herbal medicinal products

| Название проекта фармакопейной статьи<br><i>Number and title of the pharmacopoeia monograph</i>   | Норма содержания суммы антраценпроизводных<br>в пересчете на алоэ-эмодин, %<br><i>Reference values for total anthracene derivatives<br/>in terms of aloe-emodin, %</i> |
|---|--|
| Алоэ древовидного листа свежие<br><i>Aloe arborescens leaves, fresh</i>   | Не менее 0,02<br><i>Not less than 0.02</i>   |
| Алоэ древовидного побеги свежие<br><i>Aloe arborescens stems, fresh</i>   | Не менее 0,02<br><i>Not less than 0.02</i>   |
| Алоэ древовидного листа<br><i>Aloe arborescens leaves</i>   | Не менее 0,55<br><i>Not less than 0.55</i>   |
| Алоэ древовидного экстракт сухой<br><i>Aloe arborescens leaves dry extract</i>  | Не менее 1,0<br><i>Not less than 1.0</i>   |
| Алоэ древовидного листьев сок<br><i>Aloe arborescens leaves juice</i>   | Не менее 0,0025<br><i>Not less than 0.0025</i>   |
| Алоэ древовидного листьев сок, линимент<br><i>Aloe arborescens leaves juice, liniment</i>   | Не менее 0,0015<br><i>Not less than 0.0015</i>   |
| Алоэ древовидного листьев сок + железа(III) хлорид, сироп<br><i>Aloe arborescens leaves juice+ iron(III) chloride, syrup</i>                                | Не менее 0,00065<br><i>Not less than 0.00065</i>   |
| Алоэ древовидного листьев экстракт жидкий, раствор для подкожного введения<br><i>Aloe arborescens leaves, liquid extract, solution for subcutaneous use</i> | Не менее 0,0005<br><i>Not less than 0.0005</i>   |

$$X = \frac{A \times F}{A_{1\text{см}}^{1\%} \times a},$$

где:  $A$  – оптическая плотность испытуемого раствора  $B$ ;

$A_{1\text{см}}^{1\%}$  – удельный показатель поглощения продуктов реакции алоэ-эмолина с магния ацетатом при 512 нм, равный 255;

$a$  – точное количество ЛРС, субстанции или ЛП, взятое для анализа, г (мл);

$F$  – фактор разведения испытуемого раствора.

### Результаты и обсуждение

На основе проведенных апробационных испытаний были унифицированы методики подтверждения подлинности и количественного определения антраценпроизводных соединений от ЛРС до субстанции и ЛП на основе алоэ древовидного, что соответствует принципу «сквозной стандартизации».

В нормативной части раздела «Подлинность» для ЛРС, субстанций и ЛП на основе алоэ древовидного предложены следующие формулировки: «На хроматограмме испытуемого раствора в верхней трети пластинки должна обнаруживаться зона адсорбции от светло-желтого до оранжевого цвета на уровне зоны адсорбции СО алоэ-эмолина. После обработки раствором натрия гидроксида на хроматограмме испытуемого раствора должна обнаруживаться зона адсорбции светло-красного или красного цвета на уровне зоны адсорбции СО алоэ-эмолина».

Разработан унифицированный подход к оценке количественного содержания суммы антраценпроизводных в пересчете на алоэ-эмодин в ЛРС

и лекарственных средствах на основе алоэ древовидного. Рассчитанные нормы содержания БАВ представлены в таблице 4.

### Выводы

1. Унифицирована ТСХ-методика для идентификации лекарственного растительного сырья, фармацевтической субстанции и лекарственных препаратов на основе алоэ древовидного с использованием стандартного образца алоэ-эмолина, которая включена в проекты фармакопейных статей «Алоэ древовидного листья свежие», «Алоэ древовидного побеги свежие», «Алоэ древовидного листья», «Алоэ древовидного экстракт сухой», «Алоэ древовидного листьев сок», «Алоэ древовидного листьев сок, линимент», «Алоэ древовидного листьев сок + железа(III) хлорид, сироп» и «Алоэ древовидного листьев экстракт жидкий, раствор для подкожного введения».

2. Унифицирована методика спектрофотометрического количественного определения суммы антраценпроизводных соединений в пересчете на алоэ-эмодин.

3. На основании проведенного анализа рассчитаны нормы содержания антраценпроизводных соединений в лекарственном растительном сырье, фармацевтической субстанции и лекарственных препаратах на основе алоэ древовидного.

4. Разработаны проекты фармакопейных статей на лекарственное растительное сырье, фармацевтическую субстанцию и лекарственные препараты на основе алоэ древовидного для Государственной фармакопеи Российской Федерации.

### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Зилфикаров ИН, Оленников ДН, Ибрагимов ТА, Челомбитко ВА, Вандышев ВВ. *Современные аспекты фармакогностического и биохимического изучения суккулентного сырья алоэ древовидного и каллизии душистой*. Щелково: Онтопринт; 2013. [Zilfikarov IN, Olennikov DN, Ibragimov TA, Chelombitko VA, Vandyshev VV. *Modern aspects of pharmacognostic and biochemical study of succulent raw materials of aloe arborescens and fragrant callisia*. Shchelkovo: Ontoprint; 2013 (In Russ.)]
2. Еремина АА, Романенко НА. Химические методы обнаружения и количественного определения антраценпроизводных в растительном сырье. В кн.: *Оренбургские горизонты: прошлое, настоящее, будущее. Сборник материалов Всероссийской научно-практической конференции*. Оренбург: Фронтир; 2019. С. 308–11. [Eremina AA, Romanenko NA. Chemical methods of detection and quantitative determination of anthracene derivatives in plant raw materials. *Orenburg horizons: past, present, future. A collection of materials of the All-Russian scientific and practical conference*. Orenburg: Frontier; 2019. P. 308–11 (In Russ.)]
3. Куркин ВА, Рязанова ТК, Шмыгарева АА, Глушченко СН. Новые подходы к количественному определению антраценпроизводных в сырье и препаратах Алоэ древовидного. *OlymPlus*. 2021;1:107–9. [Kurkin VA, Ryazanova TK, Shmygareva AA, Glushchenko SN. New approaches to the quantitative determination of anthracene derivatives in the plant raw material and preparations of *Aloe arborescens* mill. *OlymPlus*. 2021;(1):107–9 (In Russ.)]
4. Оленников ДН, Зилфикаров ИН, Ибрагимов ТА, Торопова АА, Танхаева ЛМ. Химический состав

- Алоэ древовидного (*Aloe arborescens* Mill.) и его антиоксидантная активность. *Химия растительного сырья*. 2010;(3):83–90. [Olennikov DN, Zilfikarov IN, Ibragimov TA, Toropova AA, Tankhaeva LM. The chemical composition of *Aloe arborescens* and its antioxidant activity. *Khimiya rastitel'nogo syr'ya* = *Chemistry of Plant Raw Material*. 2010;(3):83–90 (In Russ.)]
5. Марахова АИ, Федоровский НН, Скалозубова ТА, Аврач АС, Сорокина АА, Сергунова ЕВ. Методологические подходы к использованию спектрофотометрии в анализе лекарственного растительного сырья. *Медицина и образование в Сибири*. 2011;(5). [Marakhova AI, Fedorovsky NN, Skalozubova TA, Avrach AS, Sorokina AA, Sergunova EV. Methodological approaches to the use of spectrophotometry in the analysis of medicinal plant raw materials. *Medit-sina i obrazovanie v Sibiri* = *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2011;(5) (In Russ.)]
6. Куркин ВА, Рязанова ТК, Шмыгарева АА, Глущенко СН. Определение содержания алоэина в листьях и препаратах Алоэ древовидного методом ВЭЖХ. *Химико-фармацевтический журнал*. 2021;55(5):13–8. [Kurkin VA, Ryazanova TK, Shmygareva AA, Glushchenko SN. HPLC determination of aloenin in the leaves and preparations of *Aloe arborescens* Mill. *Khimiko-farmatsevticheskiy zhurnal* = *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2021;55(5):13–8 (In Russ.)] <https://doi.org/10.30906/0023-1134-2021-55-5-13-18>

**Вклад авторов.** А.В. Бекетова – сбор и обобщение литературных данных, написание текста рукописи; О.В. Евдокимова – планирование эксперимента и постановка задач исследования; М.Н. Лякина – редактирование и переработка рукописи, утверждение окончательного варианта статьи для публикации.

**Благодарности.** Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00001-22-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР 121021800098-4).

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

**Authors' contributions.** Anastasia V. Beketova – collection and compilation of literature data, drafting of the manuscript; Olga V. Evdokimova – planning of the experiment and setting of the research objectives; Marina N. Lyakina – editing and revision of the manuscript, approval of the final version for publication.

**Acknowledgements.** The study reported in this publication was carried out as part of publicly funded research project No. 056-00001-22-00 and was supported by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (R&D public accounting No. 121021800098-4).

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

## ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

**Бекетова Анастасия Викторовна**, канд. фарм. наук.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6975-516X>  
[beketova@expmed.ru](mailto:beketova@expmed.ru)

**Евдокимова Ольга Владимировна**, д-р фарм. наук, доцент.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2191-1033>  
[evdokimovaov@expmed.ru](mailto:evdokimovaov@expmed.ru)

**Лякина Марина Николаевна**, д-р фарм. наук, старший научный сотрудник.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8220-1054>  
[Ljakina@expmed.ru](mailto:Ljakina@expmed.ru)

**Anastasia V. Beketova**, Cand. Sci. (Pharm.).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6975-516X>  
[beketova@expmed.ru](mailto:beketova@expmed.ru)

**Olga V. Evdokimova**, Dr. Sci. (Pharm.), Associate Professor.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2191-1033>  
[evdokimovaov@expmed.ru](mailto:evdokimovaov@expmed.ru)

**Marina N. Lyakina**, Dr. Sci. (Pharm.), Senior Research Associate.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8220-1054>  
[Ljakina@expmed.ru](mailto:Ljakina@expmed.ru)

Статья поступила 29.09.2021

После доработки 05.03.2022

Принята к печати 07.06.2022

Article was received 29 September 2021

Revised 5 March 2022

Accepted for publication 7 June 2022



М.С. Галенко<sup>1,2</sup> ✉   
Р.Н. Аляутдин<sup>1,2</sup>   
И.В. Гравель<sup>2</sup> 

## Применение атомно-эмиссионной спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой для анализа тяжелых металлов и мышьяка в настойках

<sup>1</sup> 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

<sup>2</sup> Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), Трубецкая ул., д. 8, стр. 2, Москва, 119991, Российская Федерация

✉ Галенко Марта Сергеевна; [marta.galenko@mail.ru](mailto:marta.galenko@mail.ru)

### РЕЗЮМЕ

Безопасность использования лекарственных растительных препаратов, в частности жидких лекарственных форм, связана с необходимостью контролировать допустимое содержание экотоксикантов, однако методика для определения отдельных элементов в настойках отсутствует. **Цель работы:** выбор условий пробоподготовки для количественного определения тяжелых металлов и мышьяка в настойках. **Материалы и методы:** в исследовании использованы настойки пиона уклоняющегося, пустырника и валерианы, реализуемые через аптечную сеть. Пробоподготовку проводили методом микроволнового разложения с предварительным концентрированием образцов. Количественное определение 16 элементов (As, Cd, Co, Cr, Cu, Fe, Mn, Mo, Ni, Pb, Sb, Sr, Ti, V, Zn, Hg) осуществляли методом атомно-эмиссионной спектрометрии с индуктивно связанной плазмой. **Результаты:** установлено, что для анализа содержания большинства элементов на этапе пробоподготовки необходимо проводить концентрирование, поскольку чувствительность метода позволяет определять отдельные элементы при их содержании не менее 0,1 мг/кг. Показано, что оптимальным объемом для концентрирования является 25 мл настойки с точки зрения как затрат времени, так и открываемости токсичных элементов. **Выводы:** предложенная методика показала возможность определения 16 элементов в составе настоек. Концентрации тяжелых металлов и мышьяка в настойках пиона уклоняющегося, пустырника и валерианы не превышали 0,722 мг/кг. В максимальных количествах в изученных образцах настоек обнаружены цинк и марганец.

**Ключевые слова:** тяжелые металлы; лекарственные растительные препараты; настойки; атомно-эмиссионная спектрометрия; нормативная документация; пион уклоняющийся; валериана лекарственная; пустырник

**Для цитирования:** Галенко М.С., Аляутдин Р.Н., Гравель И.В. Применение атомно-эмиссионной спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой для анализа тяжелых металлов и мышьяка в настойках. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств.* 2022;12(2):173–182. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2022-12-2-173-182>

M.S. Galenko<sup>1,2</sup> ✉   
R.N. Alyautdin<sup>1,2</sup>   
I.V. Gravel<sup>2</sup> 

## Inductively Coupled Plasma-Atomic Emission Spectrometry for the Analysis of Heavy Metals and Arsenic in Tinctures

<sup>1</sup> Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products,  
8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051, Russian Federation

<sup>2</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)  
8/2 Trubetskaya St, Moscow 119991, Russian Federation

✉ **Marta S. Galenko**; [marta.galenko@mail.ru](mailto:marta.galenko@mail.ru)

### ABSTRACT

To ensure the safety of herbal medicinal products, particularly in liquid dosage forms, it is necessary to control environmental toxins to acceptable levels. However, there is no methodology for individual elemental impurities in tinctures. **The aim of the study** was to select sample preparation conditions for quantitative determination of heavy metals and arsenic in tinctures. **Materials and methods:** the study used tinctures of anomalous peony, motherwort and valerian sampled from pharmacies. Sample preparation involved microwave-assisted digestion of pre-concentrated aliquots. Quantitative determination of 16 elemental impurities (As, Cd, Co, Cr, Cu, Fe, Mn, Mo, Ni, Pb, Sb, Sr, Ti, V, Zn, Hg) was carried out using inductively coupled plasma-atomic emission spectrometry. **Results:** according to the study results, quantitative analysis of most elemental impurities requires sample concentration at the preparation step. Due to the method sensitivity, direct quantification of individual elements in a sample is possible only at levels of not less than 0.1 mg/kg. The optimal volume of a tincture for concentration is 25 ml, both in terms of time efficiency and recovery of toxic elements. **Conclusions:** the proposed procedure showed the possibility of quantification of 16 elemental impurities in the tinctures. The concentrations of heavy metals and arsenic in the tinctures of anomalous peony, motherwort and valerian did not exceed 0.722 mg/kg. Zinc and manganese were the most abundant elemental impurities in the studied samples.

**Key words:** heavy metals; herbal medicinal products; tinctures; atomic emission spectrometry; regulatory documents; anomalous peony; valerian; motherwort

**For citation:** Galenko M.S., Alyautdin R.N., Gravel I.V. Inductively coupled plasma-atomic emission spectrometry for the analysis of heavy metals and arsenic in tinctures. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya. Reguljatornye issledovaniya i ekspertiza lekarstvennykh sredstv = Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. Regulatory Research and Medicine Evaluation.* 2022;12(2):173–182. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2022-12-2-173-182>

### Введение

В настоящее время широкое распространение получают препараты из лекарственного растительного сырья (ЛРС) [1]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), для лечения и профилактики 75% пациентов целесообразно использовать препараты на растительной основе<sup>1</sup>. Среди лекарственных растительных препаратов (ЛРП), находящихся в обращении на фармацевтическом рынке, второе место после комбинированных ЛРП занимают экстракционные препараты [2–4]. Одной из наиболее используемых лекарственных форм в данной

группе являются настойки за счет широты их ассортимента, удобства применения и доступной цены. Настойки производят из ЛРС методами мацерации или перколяции, затем проводят очистку и контроль качества [5].

ЛРС и ЛРП не должны содержать опасных для здоровья экотоксикантов (пестицидов, радионуклидов, тяжелых металлов (ТМ)). К числу наиболее опасных относятся ТМ. Они накапливаются в разных частях растений из окружающей среды [6–11]. При производстве ЛРП токсичные соединения могут переходить из ЛРС в готовые лекарственные формы. Согласно принципу

<sup>1</sup> Монографии ВОЗ о лекарственных растениях, широко используемых в Новых независимых государствах (ННГ). Всемирная организация здравоохранения; 2010.

сквозной стандартизации, в фармацевтической практике принято нормировать их содержание на всех этапах производства [12], поэтому изучение закономерностей перехода токсикантов из сырья в препараты актуально. В настоящее время в литературе имеются данные о содержании ТМ в ЛРС и ЛРП на его основе [11, 13–16], однако систематические исследования по этому вопросу весьма немногочисленны.

Согласно Государственной фармакопее Российской Федерации XIV изд. (ГФ РФ XIV) в ЛРС регламентировано определение ТМ, остаточных пестицидов, радионуклидов и микробиологической чистоты<sup>2</sup>. Указаны нормы содержания, приведены методики пробоподготовки и количественного определения свинца, кадмия, ртути и мышьяка в ЛРС и ЛРП<sup>3</sup>. Однако для большинства лекарственных форм согласно ГФ РФ XIV содержание ТМ в ЛРП определяется методом, основанным на образовании окрашенных сульфидов<sup>4</sup>, в частности суммарное содержание тяжелых металлов в настойках, определенное колориметрическим методом, нормируется на уровне 10 мг/кг (0,001%)<sup>5</sup>.

На территории Европейского союза, а также ряда других стран содержание ТМ в ЛРП регламентировано в соответствии с требованиями монографии «Herbal drugs» и включает в себя пределы содержания свинца, кадмия и ртути. Методики пробоподготовки и количественного определения отдельных элементов описаны в монографии 2.4.27. «Heavy metals in herbal drugs and herbal drug preparations»<sup>6</sup>.

Согласно Фармакопее США (USP) содержание ТМ в ЛР должно соответствовать требованиям монографии 561 «Articles of botanical origin»<sup>7</sup>. В отличие от фармакопей других государств, согласно требованиям USP предпочтительно нормируются наиболее токсичные формы мышьяка и ртути, но допускается определение их валового содержания (при отсутствии надлежащего

лабораторного обеспечения). Пробоподготовка образцов проводится в соответствии с монографиями 233 «Elemental impurities—procedures» и 2232 «Elemental contaminants in dietary supplements».

В Японской фармакопее<sup>8</sup> для ЛРП нормы представлены в частных статьях в разделе «Purity», в одних случаях – отдельно содержание мышьяка и свинца, в других – общее содержание ТМ. Суммарное содержание ТМ полуколичественным методом определяют в соответствии с монографией 1.07 «Heavy metals limit test», содержание мышьяка – 1.11 «Arsenic limit test».

Согласно Индийской фармакопее<sup>9</sup> определяется суммарное содержание ТМ в ЛРП в соответствии с разделом «Limit test for heavy metals» полуколичественным методом с реактивом, содержащим сульфид-ион. Для производителей ЛРС нормы содержания ТМ установлены в соответствии со схемой добровольной сертификации продукции<sup>10</sup> и составляют: Pb – 10 ppm, Cd – 0,3 ppm, As – 3 ppm, Hg – 1 ppm.

В Китайской фармакопее<sup>11</sup> методика определения суммарного содержания ТМ в ЛРП описана в монографии «Limit test for heavy metals»; селективное определение содержания отдельных ТМ описано в монографии IX В «Determination of lead (Pb), cadmium (Cd), arsenic (As), mercury (Hg) and copper (Cu)».

Согласно требованиям Фармакопеи Евразийского экономического союза (ЕАЭС) содержание отдельных элементов в ЛРС и ЛРП определяют методом атомно-абсорбционной спектроскопии (ААС)<sup>12</sup>.

Наряду с ЛРП в лечебных и профилактических целях применяются биологически активные добавки (БАД), их качество и безопасность регламентированы согласно требованиям СанПиН<sup>13</sup>. В данном документе указаны нормы токсичных элементов для жидких БАД на растительной

<sup>2</sup> ОФС.1.5.1.0001.15 Лекарственное растительное сырье. Фармацевтические субстанции растительного происхождения. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 2. М.; 2018.

<sup>3</sup> ОФС.1.5.3.0009.15 Определение содержания тяжелых металлов и мышьяка в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 2. М.; 2018.

<sup>4</sup> ОФС.1.2.2.2.0012 Тяжелые металлы. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 1. М.; 2018.

<sup>5</sup> ОФС.1.4.1.0019.15 Настойки. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 2. М.; 2018.

<sup>6</sup> European Pharmacopoeia. 10th ed. Strasbourg: EDQM; 2020.

<sup>7</sup> USP44–NF39. Rockville, MD; 2020.

<sup>8</sup> Japanese Pharmacopoeia. XVII ed. Tokyo; 2016.

<sup>9</sup> Indian Pharmacopoeia. 7th ed. Ghaziabad; 2015.

<sup>10</sup> Voluntary certification scheme for AYUSH products. Certification criteria [https://www.qcin.org/documents/Certification\\_Scheme\\_AYUSH/](https://www.qcin.org/documents/Certification_Scheme_AYUSH/)

<sup>11</sup> Pharmacopoeia of the People's Republic of China. Beijing; 2010.

<sup>12</sup> ОФС 2.1.4.21 Тяжелые металлы и мышьяк в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах. Фармакопея Евразийского экономического союза. 2021.

<sup>13</sup> СанПиН 2.3.2.1078-01. Продовольственное сырье и пищевые продукты. Гигиенические требования безопасности и пищевой ценности пищевых продуктов. Санитарно-эпидемиологические правила и нормативы. М.: Минздрав России, 2002.

основе, таких как эликсиры, бальзамы, настойки. Количественное содержание ТМ определяется в соответствии с ГОСТ 26929-94 «Сырье и продукты пищевые. Подготовка проб. Минерализация для определения содержания токсичных элементов» и ГОСТ 30178-96 «Сырье и продукты пищевые. Атомно-абсорбционный метод определения токсичных элементов».

Результаты сравнительного анализа норм и требований к содержанию ТМ в ЛРП и БАД представлены в таблице 1.

Согласно ГФ РФ XIV в общих и частных фармакопейных статьях, регламентирующих качество настоек, в настоящее время отдельные токсичные элементы не нормируются. Однако при использовании полуколичественного метода определяется весь спектр тяжелых металлов, включая эссенциальные, а не только токсичные (свинец, ртуть, висмут, сурьма, олово, кадмий, серебро, медь, молибден, ванадий, рутений, платина, палладий)<sup>14</sup>. Степень извлечения каждого элемента различается, поэтому невозможно дать заключение по содержанию каждого из нормируемых элементов. Современные подходы к оценке безопасности ЛРП предполагают количественное определение отдельных токсичных элементов в различных лекарственных формах.

Цель работы – выбор условий пробоподготовки для количественного определения тяжелых металлов и мышьяка в настойках.

### Материалы и методы

Объектами исследования были настойки: пиона уклоняющегося (ООО «Тульская фармацевтическая фабрика», серия 40620), валерианы (ЗАО «Ярославская фармацевтическая фабрика», серия 40421) и пустырника (АО «Флора Кавказа», серия 10221), реализуемые через аптечную сеть.

За основу для исследования была взята методика определения содержания ТМ и мышьяка методом атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно-связанной плазмой (АЭС-ИСП) [17]. Для этого на первом этапе исследования к 1 мл настойки в сосуд для минерализации прибавляли 10 мл азотной кислоты концентрированной (Fisher Chemical) и проводили минерализацию в системе микроволнового разложения при максимальной температуре 175 °С и мощности 1800 Вт в течение 30 мин. Далее минерализат фильтровали через фильтр «синяя лента» в мерную колбу вместимостью 25 мл и доводили

объем раствора водой деионизованной до метки. Количественное определение содержания 16 элементов проводили на атомно-эмиссионном спектрометре с индуктивно связанной плазмой Optima 8300 (PerkinElmer, США) при длинах волн (нм): As – 197,197; Cd – 226,502; Co – 230,786; Cr – 357,869; Cu – 327,393; Fe – 234,349; Mn – 260,568; Mo – 203,845; Pb – 220,353 и 261,418; Sb – 206,836; Sr – 421,55; Ti – 334,940; V – 292,402; Zn – 213,857; Hg – 184,886 и 253,652. Параметры измерений: мощность высокочастотного генератора плазмы – 1500 Вт, поток плазменного газа (аргон) – 15 л/мин, поток газа распылителя (аргон) – 1,0 л/мин, скорость подачи пробы – 0,10 об./мин.

На втором этапе эксперимента в процесс пробоподготовки включили концентрирование образцов, чтобы повысить открываемость элементов. Для этого выбранные аликвоты настоек (8–50 мл) помещали в химические стаканы, проводили дополнительный контроль по массе и упаривали при температуре 105 °С до массы не более 1 г. Полученный концентрат разводили 10 мл азотной кислоты концентрированной четырехкратно порциями по 2,5 мл, переносили в тефлоновый сосуд и проводили минерализацию, затем анализ по указанным выше параметрам. Определение проводили в трех параллельных образцах каждого объекта, показания для которых снимали на приборе в пяти повторностях.

На третьем этапе эксперимента подбирали объем разведения. Концентрации ТМ в растворах рассчитывали по градуировочному графику, для построения которого использовали Мультиэлементный стандарт качества (PerkinElmer) с содержанием (мкг/мл): As – 101, Be – 101, Ca – 101, Cd – 101, Co – 101, Cr – 101, Cu – 99,9, Fe – 101, Li – 101, Mg – 101, Mn – 101, Mo – 101, Ni – 101, Pb – 101, Sb – 101, Se – 101, Sr – 101, Ti – 101, Tl – 101, V – 101, Zn – 101. Калибровку проводили в диапазоне 0,5–1,5 от предельно допустимой концентрации (ПДК) каждого элемента, значения меньше нижнего предела калибровочного диапазона приведены как информационные. Статистическую обработку полученных результатов проводили в программе Microsoft Office Excel.

### Результаты и обсуждение

Подбор объема пробы осуществляли в 2 этапа. Сначала на примере настойки пиона уклоняющегося были проанализированы пробы малых объемов (8–15 мл). Результаты исследования

<sup>14</sup> ОФС.1.2.2.2.0012 Тяжелые металлы. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 1. М.; 2018.

**Таблица 1.** Нормы содержания тяжелых металлов и мышьяка в лекарственных растительных препаратах и биологически активных добавках на растительной основе**Table 1.** Standards for heavy metals and arsenic in herbal medicines and dietary supplements

| Нормативный документ<br><i>Regulatory document</i>   | Определяемые элементы<br><i>Determinable elements</i>                         | Нормы содержания<br><i>Limits</i>   |
|--|---|---|
| Государственная Фармакопея Российской Федерации XIV изд.<br><i>State Pharmacopoeia of the Russian Federation XIV</i> | Суммарное содержание тяжелых металлов<br><i>Total content of heavy metals</i> | Все лекарственные препараты – не более 0,01%<br>Настойки – не более 0,001%<br><i>Other herbal medicinal products: no more than 0.01%<br/>Tinctures: no more than 0.001%</i> |
|  | Pb  | 6,0 мг/кг / <i>6.0 mg/kg</i>  |
|  | Cd  | 1,0 мг/кг / <i>1.0 mg/kg</i>  |
|  | As  | 0,5 мг/кг / <i>0.5 mg/kg</i>  |
|  | Hg  | 0,1 мг/кг / <i>0.1 mg/kg</i>  |
| Европейская фармакопея 10.3<br><i>European Pharmacopoeia 10.3</i>  | Cd, Cu, Fe, Pb, Ni, Zn, Hg, As  | Pb – 5 ppm<br>Cd – 1 ppm<br>Hg – 0,1 ppm  |
| Фармакопея США<br><i>USP44-NF39</i>  | As (неорганический)<br><i>As (inorganic)</i>                                  | 2 мкг/г<br><i>2 µg/kg</i>   |
|  | Pb  | 5 мкг/г / <i>5 µg/kg</i>  |
|  | Hg (общая)<br><i>Hg (total)</i>   | 1 мкг/г<br><i>1 µg/kg</i>   |
|  | Cd  | 0,5 мкг/г / <i>0.5 µg/kg</i>  |
|  | Метилртуть<br><i>Methylmercury</i>  | 0,2 мкг/г<br><i>0.2 µg/kg</i>   |
| Японская фармакопея XVII<br><i>Japanese Pharmacopoeia XVII</i>   | Суммарное содержание тяжелых металлов<br><i>Total content of heavy metals</i> | 5–40 ppm  |
|  | As  | 2–10 ppm  |
| Китайская фармакопея, X<br><i>Chinese Pharmacopoeia X</i>  | Суммарное содержание тяжелых металлов<br><i>Total content of heavy metals</i> | 5–40 ppm  |
|  | Cu  | 20 ppm  |
|  | As  | 2–10 ppm  |
|  | Pb  | 5 ppm   |
|  | Cd  | 0,3 ppm   |
|  | Hg  | 0,2 ppm   |
| Индийская фармакопея, 8<br><i>Indian Pharmacopoeia 8</i>   | Суммарное содержание тяжелых металлов<br><i>Total content of heavy metals</i> | 10–30 ppm   |
| Фармакопея Евразийского экономического союза<br><i>Pharmacopoeia of the Eurasian Economic Union</i>                  | Cd, Cu, Fe, Pb, Ni, Zn, Hg, As  | Pb – 6,0 мг/кг / <i>6.0 mg/kg</i><br>Cd – 1,0 мг/кг / <i>1.0 mg/kg</i><br>As – 0,5 мг/кг / <i>0.5 mg/kg</i><br>Hg – 0,1 мг/кг / <i>0.1 mg/kg</i>                            |
| СанПиН 2.3.2.1078-01<br><i>Sanitary and epidemiological rules and regulations 2.3.2.1078-01</i>                      | Pb  | 0,5 мг/кг / <i>0.5 mg/kg</i>  |
|  | As  | 0,05 мг/кг / <i>0.05 mg/kg</i>  |
|  | Cd  | 0,03 мг/кг / <i>0.03 mg/kg</i>  |
|  | Hg  | 0,01 мг/кг / <i>0.01 mg/kg</i>  |

**Примечание.** 1 мг/кг = 1 мкг/г = 1 ppm = 0,0001%.**Note.** 1 mg/kg = 1 µg/g = 1 ppm = 0.0001%.

показали, что для определения содержания ТМ непосредственно в настойках недостаточного объема 1 мл, так как концентрация в таких образцах для большинства искоемых элементов ниже предела обнаружения метода [18, 19]. Обнаружено, что концентрирование повышает возможность детектирования большинства элементов. В пробах малых объемов определялись элементы с концентрацией более 0,1 мг/кг (цинк, марганец, медь, никель, стронций) (табл. 2). При проведении концентрирования часть мышьяка и сурьмы теряется. Среди анализируемых элементов не были обнаружены свинец, титан и железо. Независимо от объема пробы хорошо определялись стронций и марганец. Для обнаружения кадмия и цинка достаточно использовать аликвоту настойки 15 мл. Проведенные исследования показали, что в пробах объемом 15 мл металлы определены в диапазоне 0,001–0,421 мг/кг.

Для того чтобы расширить спектр объектов исследования, на следующем этапе эксперимента использовали настойку пустырника. Использовали пробы с объемом в диапазоне от 20 до 50 мл (табл. 3). Установлено,

что большинство элементов определялись в аликвоте 25 мл. Увеличение объема проб до 50 мл нецелесообразно. В пробах объемом 20 мл кобальт, титан и ртуть не обнаружены, остальные элементы определялись в диапазоне 0,001–0,211 мг/кг. В максимальных концентрациях в настойке пустырника присутствовали медь и цинк (0,1–0,3 мг/кг). Абсолютное содержание ТМ и мышьяка в данном объекте исследования оказалось ниже, чем в других настойках, что согласуется с данными литературы [20].

На следующем этапе исследования на примере настойки валерианы был проведен выбор оптимального объема разведения минерализата (рис. 1, 2). Непосредственно в минерализате определение проводить невозможно, так как в анализе используется азотная кислота концентрированная. Поэтому необходимо подобрать минимальный объем разведения, при котором концентрации всех определяемых элементов укладывались бы в аналитический диапазон методики. Оптимальным был выбран объем 25 мл, что позволяло количественно без потерь перенести полученный минерализат в мерную колбу и уменьшить концентрацию

**Таблица 2.** Содержание тяжелых металлов и мышьяка в настойке пиона уклоняющегося

**Table 2.** Contents of heavy metals and arsenic in the tincture of anomalous peony

| Элемент<br><i>Element</i> | Содержание тяжелых металлов и мышьяка (мг/кг) в аликвоте для концентрирования:<br><i>Contents of heavy metals and arsenic (mg/kg) in aliquots for concentration:</i> |                |               |               |                |                |
|---------------------------|--|----------------|---------------|---------------|----------------|----------------|
|                           | 1 мл / mL  | 8 мл / mL      | 10 мл / mL    | 15 мл / mL    | 20 мл / mL     | 25 мл / mL     |
| As                        | 0,025 ± 0,011  | 0,027 ± 0,011  | <п.о./LoD     | 0,005 ± 0,002 | 0,013 ± 0,004  | 0,007 ± 0,002  |
| Cd                        | <п.о./LoD  | <п.о./LoD      | <п.о./LoD     | 0,001 ± 0,001 | 0,001 ± 0,001  | 0,001 ± 0,001  |
| Co                        | <п.о./LoD  | 0,005 ± 0,002  | 0,005 ± 0,002 | 0,005 ± 0,002 | 0,004 ± 0,002  | 0,004 ± 0,002  |
| Cr                        | <п.о./LoD  | <п.о./LoD      | <п.о./LoD     | <п.о./LoD     | 0,001 ± 0,0001 | 0,001 ± 0,0001 |
| Cu                        | <п.о./LoD  | <п.о./LoD      | <п.о./LoD     | 0,187 ± 0,052 | 0,053 ± 0,014  | 0,053 ± 0,015  |
| Fe                        | <п.о./LoD  | <п.о./LoD      | <п.о./LoD     | <п.о./LoD     | <п.о./LoD      | <п.о./LoD      |
| Mn                        | 0,428 ± 0,149  | 0,305 ± 0,098  | 0,352 ± 0,032 | 0,428 ± 0,134 | 0,420 ± 0,101  | 0,420 ± 0,098  |
| Mo                        | 0,026 ± 0,011  | <п.о./LoD      | <п.о./LoD     | <п.о./LoD     | 0,001 ± 0,0005 | 0,001 ± 0,0003 |
| Ni                        | <п.о./LoD  | 0,070 ± 0,028  | <п.о./LoD     | 0,024 ± 0,007 | 0,070 ± 0,026  | 0,070 ± 0,025  |
| Pb                        | <п.о./LoD  | <п.о./LoD      | <п.о./LoD     | <п.о./LoD     | <п.о./LoD      | <п.о./LoD      |
| Sb                        | 0,125 ± 0,043  | 0,011 ± 0,004  | 0,010 ± 0,004 | 0,007 ± 0,002 | 0,001 ± 0,0004 | 0,001 ± 0,0003 |
| Sr                        | 0,149 ± 0,048  | 0,150 ± 0,047  | 0,119 ± 0,032 | 0,129 ± 0,035 | 0,126 ± 0,037  | 0,126 ± 0,036  |
| Ti                        | <п.о./LoD  | <п.о./LoD      | <п.о./LoD     | <п.о./LoD     | <п.о./LoD      | <п.о./LoD      |
| V                         | <п.о./LoD  | 0,001 ± 0,0007 | <п.о./LoD     | <п.о./LoD     | 0,001 ± 0,0004 | 0,001 ± 0,0003 |
| Zn                        | 0,077 ± 0,038  | 0,092 ± 0,041  | 0,285 ± 0,099 | 0,421 ± 0,126 | 0,471 ± 0,127  | 0,471 ± 0,098  |

**Примечание.** <п.о. – ниже предела обнаружения метода.

**Note.** <LoD—below the detection limit of the method.

Таблица 3. Содержание тяжелых металлов и мышьяка в настойке пустырника

Table 3. Contents of heavy metals and arsenic in the tincture of motherwort

| Элемент<br>Element | Содержание тяжелых металлов и мышьяка (мг/кг) в аликвоте для концентрирования:<br>Contents of heavy metals and arsenic (mg/kg) in aliquots for concentration: |                |                |                |
|--------------------|---|----------------|----------------|----------------|
|                    | 20 мл / mL  | 25 мл / mL     | 35 мл / mL     | 50 мл / mL     |
| As                 | 0,054 ± 0,003   | 0,008 ± 0,003  | 0,006 ± 0,002  | 0,001 ± 0,0001 |
| Cd                 | 0,001 ± 0,0001  | 0,001 ± 0,0002 | 0,002 ± 0,0006 | 0,004 ± 0,0008 |
| Co                 | <п.о./LoD   | 0,001 ± 0,006  | 0,002 ± 0,0005 | 0,001 ± 0,0004 |
| Cr                 | 0,002 ± 0,0005  | 0,002 ± 0,0006 | 0,003 ± 0,001  | 0,001 ± 0,0004 |
| Cu                 | 0,133 ± 0,049   | 0,154 ± 0,069  | 0,171 ± 0,046  | 0,165 ± 0,041  |
| Fe                 | 0,154 ± 0,082   | 0,088 ± 0,031  | 0,036 ± 0,015  | 0,084 ± 0,036  |
| Mn                 | 0,047 ± 0,016   | 0,048 ± 0,021  | 0,038 ± 0,015  | 0,050 ± 0,014  |
| Mo                 | 0,001 ± 0,0005  | 0,001 ± 0,0005 | 0,001 ± 0,0004 | 0,001 ± 0,0004 |
| Ni                 | 0,033 ± 0,006   | 0,032 ± 0,006  | 0,056 ± 0,006  | 0,036 ± 0,006  |
| Pb                 | 0,003 ± 0,0014  | 0,005 ± 0,0017 | 0,002 ± 0,0006 | 0,004 ± 0,0003 |
| Sb                 | 0,003 ± 0,0007  | 0,003 ± 0,0007 | 0,002 ± 0,0005 | 0,003 ± 0,0006 |
| Sr                 | 0,012 ± 0,004   | 0,011 ± 0,004  | 0,007 ± 0,002  | 0,011 ± 0,003  |
| Ti                 | <п.о./LoD   | 0,004 ± 0,0012 | 0,005 ± 0,0018 | 0,005 ± 0,002  |
| V                  | 0,001 ± 0,0004  | 0,001 ± 0,0003 | 0,002 ± 0,0005 | 0,001 ± 0,0003 |
| Zn                 | 0,192 ± 0,0745  | 0,183 ± 0,064  | 0,211 ± 0,072  | 0,198 ± 0,081  |
| Hg                 | <п.о./LoD   | 0,003 ± 0,001  | 0,003 ± 0,001  | 0,003 ± 0,001  |

**Примечание.** <п.о. – ниже предела обнаружения метода.

**Note.** <LoD – below the detection limit of the method.

кислоты в растворе. При использовании объема разведения 20 мл результат определения ТМ изменялся в пределах ошибки метода. Отдельный

выпадающий результат был зарегистрирован для Sr, что требует дальнейшего изучения. Среди определяемых элементов в настойке

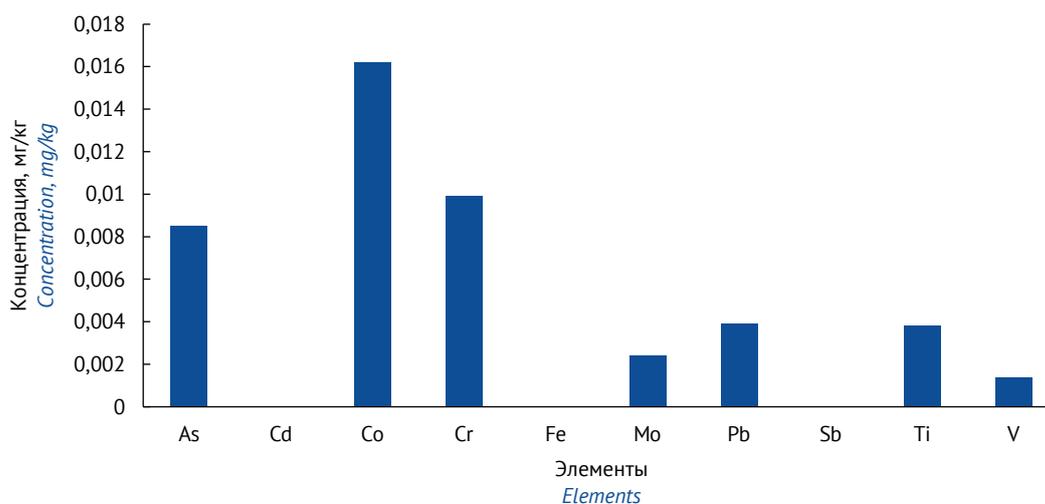
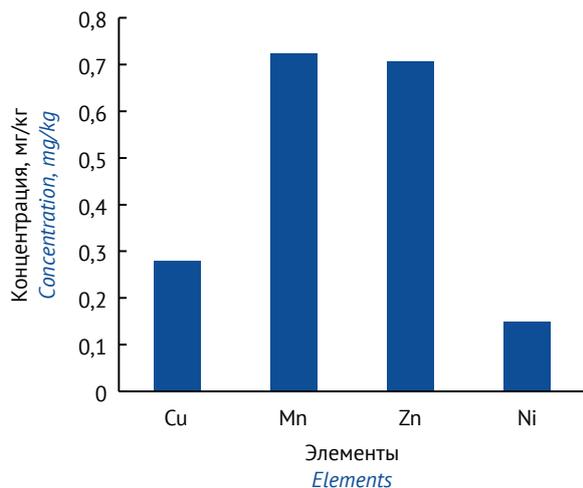


Рис. 1. Содержание кадмия, кобальта, хрома, железа, молибдена, свинца, стронция, титана, ванадия и мышьяка в настойке валерианы (объем аликвоты – 25 мл)

Fig. 1. Contents of cadmium, cobalt, chromium, iron, molybdenum, lead, strontium, titanium, vanadium and arsenic in the tincture of valerian (the aliquot volume is 25 mL)



**Рис. 2.** Содержание меди, марганца, цинка и никеля в настойке валерианы (объем аликвоты – 25 мл)

**Fig. 2.** Contents of copper, manganese, zinc and nickel in the tincture of valerian (the aliquot volume is 25 mL)

валерианы не были обнаружены кадмий и железо, что подтверждается данными литературы [21]. Концентрации кобальта, мышьяка, титана и свинца оказались выше, чем в других исследованных настойках [20]. В настойке валерианы содержание ТМ и мышьяка находились в диапазоне 0,001–0,722 мг/кг.

Проведенный анализ позволил составить последовательности уменьшения концентраций элементов в изученных ЛРП (табл. 4).

Отмечено, что во всех изученных настойках в максимальных количествах содержатся эссенциальные элементы (цинк, марганец, медь), в минимальных – ванадий. В настойку валерианы в высоких количествах переходит марганец [20], железо обнаружено только в настойке пустырника. В настойке пиона не обнаружены титан и свинец, в настойке валерианы – кадмий, молибден и сурьма.

Предложенная методика после валидации может быть использована для определения содержания ТМ в настойках. Этап концентрирования образцов при проведении пробоподготовки

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Бойко НН, Бондарев АВ, Жилиякова ЕТ, Писарев ДИ, Новиков ОО. Фитопрепараты, анализ фармацевтического рынка Российской Федерации. *Научный результат. Медицина и фармация*. 2017;3(4):30–8. [Boyko NN, Bondarev AV, Zhilyakova ET, Pisarev DI, Novikov OO. Phytodrugs, analysis of Russian Federation pharmaceutical market. *Nauchnyy rezul'tat. Meditsina i farmatsiya = Research Result.*

**Таблица 4.** Убывающие ряды элементов в настойках

**Table 4.** Elements in the tinctures, listed in descending order of quantity

| Наименование лекарственного растительного препарата<br><i>Herbal medicinal product name</i> | Убывающий ряд элементов<br><i>Elements in descending order</i> |
|---|--|
| Настойка пиона уклоняющегося<br><i>Anomalous Peony Tincture</i>                             | Zn>Mn>Sr>Ni>Cu>As>Co>Cd>Mo>Sb>Cr>V                             |
| Настойка пустырника<br><i>Motherwort Tincture</i>   | Zn>Cu>Fe>Mn>Ni>Sr>As>Pb>Sb>Hg>Cr>Mo>Cd>Co>V                    |
| Настойка валерианы<br><i>Valerian Tincture</i>  | Mn>Zn>Cu>Ni>Co>Cr>Sr>As>Ti>Pb>V                                |

позволяет повысить открываемость элементов, а метод АЭС-ИСП обладает высокой чувствительностью в сравнении с полуколичественным методом и ААС, которые регламентированы действующей нормативной документацией.

## Выводы

1. Установлено, что объем испытуемого образца настойки 25 мл достаточен для проведения анализа. Концентрирование этого количества пробы позволяет определить в настойках 15 тяжелых металлов и мышьяк методом АЭС-ИСП.
2. Определены диапазоны содержания 16 элементов (Pb, As, Cd, Hg, Co, Cr, Cu, Fe, Mn, Mo, Ni, Sb, Sr, Ti, V, Zn) в настойках пиона уклоняющегося (0,001–0,421 мг/кг), пустырника (0,001–0,211 мг/кг) и валерианы (0,001–0,722 мг/кг). В максимальных количествах в настойках пиона и пустырника находился цинк, в настойке валерианы – марганец.
3. Концентрации токсичных элементов (Pb, Cd, Hg) в изученных настойках составляли 0,001–0,054 мг/кг, что не превышало уровни ПДК в лекарственных растительных препаратах и жидких БАД на растительной основе. В отдельных пробах концентрация мышьяка превышала нормы СанПиН, что требует более подробного изучения.

*Medicine and Pharmacy*. 2017;3(4):30–8 (In Russ.)] <https://doi.org/10.18413/2313-8955-2017-3-4-30-38>

2. Сергиенко ОМ, Жигунова АК. Роль и место фитотерапии в лечении состояний, сопровождающихся продуктивным кашлем. *Український медичний часопис*. 2013,(1):77–80. [Sergienko OM, Zhigunova AK. The role and place of herbal medicine in the treatment of conditions involving a productive cough.

- Ukrains'kiy medichny chasopis = Ukrainian Medical Journal*. 2013;(1):77–80 (In Russ.)]
- Bhardwaj S, Verma R, Gupta J. Challenges and future prospects of herbal medicine. *Int Res Med Health Sci*. 2018; 1(1):12–5. <https://doi.org/10.36437/irmhs.2018.1.1.D>
  - Самбукова ТВ, Овчинников БВ, Ганапольский ВП, Ятманов АН, Шабанов ПД. Перспективы использования фитопрепаратов в современной фармакологии. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2017;15(2):56–63. [Sambukova TV, Ovchinnikov BV, Ganapolsky VP, Yatmanov AN, Shabanov PD. Prospects for phytopreparations (botanicals) use in modern pharmacology. *Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoy terapii = Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2017;15(2):56–63 (In Russ.)] <https://doi.org/10.17816/RCF15256-63>
  - Каухова ИЕ. Новая методика получения растительных препаратов. *Фармация*. 2006;(1):37–9. [Kaukhova IE. A new method for obtaining herbal medicinal products. *Farmatsiya = Pharmacy*. 2006;(1):37–9 (In Russ.)]
  - Акамова АВ, Немытых ОД, Наркевич ИА. Многовекторный маркетинговый анализ российского рынка фитопрепаратов. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2017;(4):276–80. [Akamova AV, Nemyatykh OD, Narkevich IA. Multiple view marketing analysis of the Russian plant-based drugs market. *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv = Drug Development and Registration*. 2017;(4):276–80 (In Russ.)]
  - Izzo AA, Hoon-Kim S, Radhakrishnan R, Williamson EM. A critical approach to evaluating clinical efficacy, adverse events and drug interactions of herbal remedies. *Phytother Res*. 2016;30(5):691–700. <https://doi.org/10.1002/ptr.5591>
  - Булаев ВМ, Ших ЕВ, Сычев ДА. *Безопасность и эффективность лекарственных растений*. М.: Практическая медицина; 2013. [Bulaev VM, Shikh EV, Sychev DA. *Safety and efficacy of medicinal plants*. Moscow: Prakticheskaya meditsina; 2013 (In Russ.)]
  - Filipiak-Szok A, Kurzawa M, Sztyk E. Determination of toxic metals by ICP-MS in Asiatic and European medicinal plants and dietary supplements. *J Trace Elem Med Biol*. 2015;30:54–8. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2014.10.008>
  - Kumar N, Kulsoom M, Shukla V, Kumar D, Kumar PS, Tiwari J, Dwivedi N. Profiling of heavy metal and pesticide residues in medicinal plants. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2018;25(29):29505–10. <https://doi.org/10.1007/s11356-018-2993-z>
  - Yang CM, Chien MY, Chao PC, Huang CM, Chen CH. Investigation of toxic heavy metals content and estimation of potential health risks in Chinese herbal medicine. *J Hazard Mater*. 2021;412:125142. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2021.125142>
  - Марахова АИ, Сорокина АА, Станишевский ЯМ. Применение принципа сквозной стандартизации в анализе флавоноидов травы пустырника и препаратов на его основе. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2016;(1):150–4. [Marakhova AI, Sorokina AA, Stanishevskiy YaM. Application of through standardization principle in the analysis of flavonoids motherwort (*Leonurus L.*) herb and its preparation. *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv = Drug Development and Registration*. 2016;(1):150–4 (In Russ.)]
  - Suchacz B, Weselowski M. The analysis of heavy metals content in herbal infusions. *Open Medicine*. 2012;7(4): 457–64. <https://doi.org/10.2478/s11536-012-0007-y>
  - Субботина НС, Дмитрук СЕ, Бабешина ЛГ, Келус НВ, Никифоров ЛА, Носкова ГН, Тартынова МИ. Исследование исходного сырья и экстрактов на содержание тяжелых металлов. *Вестник НГУ. Серия: Биология, клиническая медицина*. 2010;8(3):92–7. [Subbotina NS, Dmitruk SE, Babeshina LG, Kelus NV, Nikiforov LA, Noskova GN, Tartynova MI. The heavy metals content of raw materials and extracts research. *Vestnik NGU. Seriya: Biologiya, klinicheskaya meditsina = Vestnik NSU. Series: Biology and Clinical Medicine*. 2010;8(3):92–7 (In Russ.)]
  - de Oliveira Lopes AM, Chellini PR, de Sousa RA. Cadmium and chromium determination in herbal tinctures employing direct analysis by graphite furnace atomic absorption spectrometry (GF-AAS). *Analytical Letters*. 2020;53(13):2096–110. <https://doi.org/10.1080/00032719.2020.1729169>
  - Zitkevicius V, Savickiene N, Abdrachmanovas O, Ryselis S, Masteiková R, Chalupova Z, et al. Estimation of maximum acceptable concentration of lead and cadmium in plants and their medicinal preparations. *Medicina (Kaunas)*. 2003;39:117–21. PMID: 14617871
  - Шукин ВМ, Северинова ЕЮ, Кузьмина НЕ, Яшкир ВА, Меркулов ВА. Усовершенствование методики пробоподготовки при количественном определении тяжелых металлов в цветках ромашки аптечной (*matricaria chamomilla*) методом ИСП-АЭС. *Успехи современного естествознания*. 2016;(6):53–8. [Shchukin VM, Severinova EYu, Kuz'mina NE, Yashkir VA, Merkulov VA. Improvement of the method of sample preparation for the quantitative determination of heavy metals in flowers of chamomile (*Matricaria chamomilla*) by the ICP-AES method. *Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya = Advances in Current Natural Sciences*. 2016;(6):53–8 (In Russ.)]
  - Шукин ВМ, Жигилей ЕС, Ерина АА, Швецова ЮН, Кузьмина НЕ, Лутцева АИ. Валидация методики определения ртути, свинца, кадмия и мышьяка в лекарственном растительном сырье и лекарственных средствах на его основе методом масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой. *Химико-фармацевтический журнал*. 2020;54(9):57–64. <https://doi.org/10.30906/0023-1134-2020-54-9-57-64> [Shchukin VM, Zhigilei ES, Erina AA, Shvetsova YuN, Kuz'mina NE, Lutseva AI. Validation of an ICP-MS method for the determination of mercury, lead, cadmium and arsenic in medicinal plants and related drug preparations. *Pharm Chem J*. 2020;54(9):968–76] <https://doi.org/10.1007/s11094-020-02306-8>
  - Полякова ЕВ, Номероцкая ЮН, Сапрыкин АИ. Определение примесного состава цинка методом атомно-эмиссионной спектроскопии с микроволновой плазмой. *Журнал аналитической химии*. 2019;74(7):534–41. <https://doi.org/10.1134/S0044450219070089> [Polyakova EV, Nomerotskaya YuN, Saprykin AI. Determination of zinc impurity composition by microwave plasma atomic

- emission spectrometry. *J Anal Chem.* 2019;74(7):693–700] <https://doi.org/10.1134/S1061934819070074>
20. Плетенева ТВ, Потапова НИ, Скальный АВ, Елисеева ЮА, Самылина ИА, Сыроешкин АВ. Тяжелые металлы и стандартизация настоек. *Фармация.* 2004;(4):9–10. [Pleteneva TV, Potapova NI, Skalny AV, Eliseeva YuA, Samylina IA, Syroeshkin AV. Heavy metals and tincture standardization. *Farmatsiya = Pharmacy.* 2004;(4):9–10 (In Russ.)]
21. Матвейко НП, Брайкова АМ, Бушило КА, Садовский ВВ. Инверсионно-вольтамперометрический

контроль содержания тяжелых металлов в лекарственном растительном сырье и препаратах на его основе. *Вестник Витебского государственного технологического университета.* 2016;(1):82–9. [Matveyko NP, Braykova AM, Bushilo KA, Sadovskiy VV. Stripping voltammetric control of the content of heavy metals in medicinal plant raw materials and preparations based on it. *Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo tekhnologicheskogo universiteta = Bulletin of Vitebsk State Technological University.* 2016;(1):82–9 (In Russ.)]

**Вклад авторов.** М.С. Галенко – участие в разработке дизайна исследования, определение содержания элементов методом атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно-связанной плазмой, интерпретация результатов исследования, сбор, анализ и систематизация данных научной литературы, написание и редактирование текста рукописи, работа с табличными материалами, ответственность за все аспекты работы, связанные с достоверностью данных; Р.Н. Аляутдин – участие в обсуждении материалов и окончательного варианта статьи для публикации; И.В. Гравель – разработка дизайна исследования, решение вопросов, связанных с достоверностью данных и целостностью всех частей статьи, ответственность за все аспекты работы, написание текста рукописи, критический пересмотр ее содержания, утверждение окончательного варианта статьи для публикации.

**Благодарности.** Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00001-22-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР 121021800098-4). Авторы выражают благодарность сотрудникам лаборатории спектральных методов анализа ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России А.А. Ериной, Е.С. Жигилей, Ю.Н. Швецовой, Е.А. Хорольской и начальнику лаборатории Н.Е. Кузьминой за помощь в выполнении экспериментальных исследований.

**Конфликт интересов.** И.В. Гравель является членом редакционной коллегии журнала «Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств». Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

**Authors' contributions.** Marta S. Galenko – participation in the study design elaboration, quantification of elemental impurities by inductively coupled plasma-atomic emission spectrometry, interpretation of the study results, collection, analysis and systematisation of scientific literature data, drafting and editing of the manuscript, preparation of the tables, responsibility for all aspects of the work related to data reliability; Renad N. Alyautdin – participation in material discussion and revision of the final version of the article for publication; Irina V. Gravel – elaboration of the study design, addressing of the questions of data reliability and paper integrity, responsibility for all aspects of the work, drafting and critical revision of the manuscript and approval of the final version of the article for publication.

**Acknowledgements.** The study reported in this publication was carried out as part of publicly funded research project No. 056-00001-22-00 and was supported by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (R&D public accounting No. 121021800098-4). The authors express their gratitude to A.A. Erina, E.S. Zhigiley, Yu.N. Shvetsova, E.A. Khorolskaya, the staff of the laboratory of spectral methods of analysis of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, and to N.E. Kuzmina, the head of this laboratory, for their help in performing experimental studies.

**Conflict of interest.** Irina V. Gravel is a member of the Editorial Board of *Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. Regulatory Research and Medicine Evaluation*. The other authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

## ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

**Галенко Марта Сергеевна.**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9050-5947>  
[marta.galenko@mail.ru](mailto:marta.galenko@mail.ru)

**Аляутдин Ренад Николаевич,** д-р мед. наук, профессор.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4647-977X>  
[alyautdin@expmed.ru](mailto:alyautdin@expmed.ru)

**Гравель Ирина Валерьевна,** д-р фарм. наук, профессор.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3735-2291>  
[igravel@yandex.ru](mailto:igravel@yandex.ru)

**Marta S. Galenko.**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9050-5947>  
[marta.galenko@mail.ru](mailto:marta.galenko@mail.ru)

**Renad N. Alyautdin,** Dr. Sci. (Med.), Professor.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4647-977X>  
[alyautdin@expmed.ru](mailto:alyautdin@expmed.ru)

**Irina V. Gravel,** Dr. Sci. (Pharm.), Professor.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3735-2291>  
[igravel@yandex.ru](mailto:igravel@yandex.ru)

Статья поступила 09.12.2021

После доработки 11.05.2022

Принята к печати 07.06.2022

Article was received 9 December 2021

Revised 11 May 2022

Accepted for publication 7 June 2022



И.Н. Зилфикаров<sup>1,2,3</sup>   
Ж.В. Дайронас<sup>4</sup>   
И.И. Бочкарева<sup>3</sup>   
Б.Г. Бочкарев<sup>5</sup>

## Основные аспекты сквозной стандартизации сырья и лекарственных препаратов эвкалипта прутовидного

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений» (ВИЛАР), ул. Грина, д. 7, стр. 1, Москва, 117216, Российская Федерация

<sup>2</sup> Закрытое акционерное общество «ВИФИТЕХ», Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии, корп. 84, п. Оболенск, Серпуховский район, Московская область, 142279, Российская Федерация

<sup>3</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Майкопский государственный технологический университет», ул. Первомайская, д. 191, Майкоп, 385000, Республика Адыгея, Российская Федерация

<sup>4</sup> Пятигорский медико-фармацевтический институт — филиал Федерального государственного бюджетного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, пр. Калинина, д. 11, Пятигорск, 357532, Российская Федерация

<sup>5</sup> Территориальный орган Росздравнадзора по Республике Адыгея, ул. Советская, д. 166, Майкоп, 385000, Республика Адыгея, Российская Федерация

✉ Зилфикаров Ифрат Назимович; [dagfarm@mail.ru](mailto:dagfarm@mail.ru)

### РЕЗЮМЕ

Принцип сквозной стандартизации основан на том, что содержание биологически активных веществ как в образцах исходного лекарственного растительного сырья, так и в произведенных из него лекарственных препаратах определяют одним и тем же методом. Возможности сквозной стандартизации следует учитывать еще на этапе разработки нормативных документов. **Цель работы:** исследование подходов к анализу листьев эвкалипта прутовидного и лекарственных препаратов хлорофиллипта при условии соблюдения принципа сквозной стандартизации. **Материалы и методы:** лекарственное растительное сырье эвкалипта прутовидного листа, фармацевтическая субстанция Хлорофиллипт, экстракт густой, лекарственный препарат Хлорофиллипт® в лекарственных формах «раствор для приема внутрь и местного применения спиртовой 1%», «раствор для местного применения масляный 2%» и «таблетки для рассасывания, 25 мг». Методы исследования — прямая УФ-спектрофотометрия, тонкослойная хроматография, качественные реакции. **Результаты:** показана возможность применения стандартного образца эвкалимина при исследовании субстанции хлорофиллипта, препарата Хлорофиллипт® в различных лекарственных формах и лекарственного растительного сырья эвкалипта прутовидного методом тонкослойной хроматографии. **Выводы:** включение методики определения суммы феноляльдегидов с использованием стандартного образца эвкалимина в нормативную документацию и технологию субстанции и лекарственных препаратов хлорофиллипта позволяет соблюдать принципы сквозной стандартизации и осуществлять оценку содержания и контроль активных компонентов на всех стадиях обращения лекарственного средства — от приемки исходного сырья, производственного контроля до анализа и мониторинга качества готовой продукции.

**Ключевые слова:** эвкалипт прутовидный; хлорофиллипт; сквозная стандартизация; эвкалимин; тонкослойная хроматография; ТСХ; спектрофотометрия

**Для цитирования:** Зилфикаров И.Н., Дайронас Ж.В., Бочкарева И.И., Бочкарев Б.Г. Основные аспекты сквозной стандартизации сырья и лекарственных препаратов эвкалипта прутовидного. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2022;12(2):183–192. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2022-12-2-183-192>

I.N. Zilfikarov<sup>1,2,3</sup>   
J.V. Daironas<sup>4</sup>   
I.I. Bochkareva<sup>3</sup>   
B.G. Bochkarev<sup>5</sup> 

## The Main Aspects of End-to-End Standardisation of Herbal Drugs, Herbal Drug Preparations, and Herbal Medicinal Products of *Eucalyptus viminalis*

<sup>1</sup> All-Russian Scientific Research Institute of Medicinal and Aromatic Plants (VILAR), 7/1 Grin St., Moscow 117216, Russian Federation

<sup>2</sup> Closed Joint Stock Company VIFITEH, State Research Center for Applied Microbiology and Biotechnology, 84 Obolensk settlement, Serpukhov district, Moscow region 142279, Russian Federation

<sup>3</sup> Maykop State Technological University, 191 Pervomayskaya St., Maykop 385000, Republic of Adygea, Russian Federation

<sup>4</sup> Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute, Branch of the Volgograd State Medical University, 11 Kalinin Ave., Pyatigorsk 357532, Russian Federation

<sup>5</sup> Territorial body of Roszdravnadzor for the Republic of Adygea, 166 Sovetskaya St., Maykop 385000, Republic of Adygea, Russian Federation

✉ Ifrat N. Zilfikarov; [dagfarm@mail.ru](mailto:dagfarm@mail.ru)

### ABSTRACT

The principle of consistent, end-to-end standardisation builds upon the fact that qualitative and quantitative analysis of bioactive compounds in herbal drugs, herbal drug preparations, and corresponding herbal medicinal products involves the same methods of analysis. The possibility of such standardisation should be considered at the stage of specification development. **The aim of the study** was to explore approaches to analysing of *Eucalyptus viminalis* leaves and chlorophyllipt medicinal products, observing the principle of end-to-end standardisation. **Materials and methods:** the authors analysed *Eucalyptus viminalis* as a herbal drug (leaves), a herbal drug preparation (chlorophyllipt soft extract), and herbal medicinal products (Chlorophyllipt<sup>®</sup>, 1% alcohol solution for oral, cutaneous, rectal, and vaginal use; 2% oil solution for cutaneous and vaginal use; and 25 mg orodispersible tablets) by direct UV spectrophotometry, thin-layer chromatography (TLC), and qualitative reactions. **Results:** the study demonstrated the possibility of using a herbal reference standard of eucalimin to analyse the *Eucalyptus viminalis* herbal drug and chlorophyllipt preparations and medicinal products in different dosage forms by TLC. **Conclusions:** procedures for determination of total phenolic aldehydes, if included into specifications and production technology of chlorophyllipt preparations and products, ensure compliance with the principle of end-to-end standardisation and allow for quantitative determination and control of active ingredients throughout the product lifecycle: from the acceptance of raw materials, through in-process controls, to testing and monitoring of finished products' quality.

**Key words:** *Eucalyptus*; *Chlorophyllipt*; end-to-end standardisation; eucalimin; thin-layer chromatography; TLC; spectrophotometry

**For citation:** Zilfikarov I.N., Daironas J.V., Bochkareva I.I., Bochkarev B.G. The main aspects of end-to-end standardisation of herbal drugs, herbal drug preparations, and herbal medicinal products of *Eucalyptus viminalis*. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya. Regulyatornye issledovaniya i ekspertiza lekarstvennykh sredstv = Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2022;12(2):183–192. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2022-12-2-183-192>

## Введение

Принцип сквозной стандартизации в ряду «лекарственное растительное сырье (ЛРС) – лекарственный растительный препарат (ЛРП)» предложен И.А. Самылиной [1] и основан на том, что биологически активные вещества (БАВ), с которыми связывают основные фармакологические свойства, должны оцениваться качественно и количественно одними и теми же методами как в ЛРС, так и в ЛРП, включая фармацевтическую субстанцию и лекарственные формы. Предпочтение при этом отдается методикам анализа, основанным на одном методе, с допустимым отличием на этапе пробоподготовки.

Действующие фармакопейные статьи (ФС) на ЛРС и нормативная документация (НД) производителя на выпускаемые ЛРП не всегда составлены в соответствии с этим подходом. Проанализировав ФС на ЛРС из Государственной фармакопеи Российской Федерации XIV изд. (ГФ РФ), а также доступные нам данные по стандартизации производимых из него ЛРП, мы установили, что принцип сквозной стандартизации соблюдается только для некоторых наименований ЛРП и ЛРС.

Возможности сквозной стандартизации следует учитывать еще на этапе разработки ФС и НД. Весомым аргументом при разработке и внедрении фармакопейных методик контроля качества готовых лекарственных форм является ужесточение требований в отношении сроков проведения экспертизы в рамках обновленного законодательства о проведении федерального государственного надзора за обращением лекарственных средств<sup>1</sup>. В частности, объектами регулярных проверок со стороны уполномоченных ведомств являются как расфасованное в пачки ЛРС эвкалипта прутовидного, так и ЛРП эвкалипта, в том числе лекарственные формы хлорофиллипта.

Ранее нами были разработаны методики анализа отдельных ЛРП, полученных из листьев эвкалипта [2–4]. В работе Р.Ш. Хазиева и соавт. [5] предложен иной подход к стандартизации листьев эвкалипта прутовидного, запатентованный в [6]. Однако унифицированной методики, соответствующей принципу сквозной стандартизации, разработано не было.

Фармацевтическую субстанцию Хлорофиллипт, экстракт густой производят из листьев эвкалипта прутовидного (*Eucalyptus viminalis* Labill.) или эвкалипта шарикового (*Eucalyptus globulis* Labill.),

сем. миртовые (*Myrtaceae*) [7]. Использование стандартного образца (СО) эвкалимина в методиках количественного определения суммы фенолальдегидов обусловлено несколькими факторами, такими как общий сырьевой источник, присутствие компонентов эвкалимина в препаратах хлорофиллипта, сходство основных физико-химических свойств СО и определяемого класса веществ, совпадение УФ-спектров испытуемых растворов и стандартного раствора эвкалимина.

Цель работы – исследование подходов к анализу листьев эвкалипта прутовидного и лекарственных препаратов хлорофиллипта при соблюдении принципов сквозной стандартизации. В задачи исследования входили разработка методик обнаружения и количественного определения фенолальдегидов в исследуемых объектах, апробация методик на промышленно выпускаемых образцах, установление норм содержания фенолальдегидов в ЛРС эвкалипта прутовидного и полученных из него ЛРП хлорофиллипта.

## Материалы и методы

Объектами исследования являлись образцы ЛРС, отобранные из различных партий эвкалипта прутовидного листьев (партии 200320, 360620, 1131120, 010221, 310421, 380621, поставщик ООО «Хета», Грузия), образцы фармацевтической субстанции Хлорофиллипт, экстракт густой различных серий (сер. 010319, 020619, 030919, 010621, 020821, 031121, ЗАО «ВИФИТЕХ»), образцы лекарственного препарата Хлорофиллипт® в лекарственных формах «раствор для приема внутрь и местного применения спиртовой 1%» различных серий (сер. 070621, 080621, 090621, 010122, 020122, 030122, ЗАО «ВИФИТЕХ»), «раствор для местного применения масляный 2%» (сер. 040621, 050621, 070721, 010122, 020122, 030122, ЗАО «ВИФИТЕХ») и «таблетки для расасывания, 25 мг» (сер. 010321, 020421, 030521, 050620, 060620, 070521, ЗАО «ВИФИТЕХ»).

Методы исследования – прямая УФ-спектрофотометрия, тонкослойная хроматография (ТСХ), качественные реакции. Спектрофотометрический анализ проводили на сканирующем спектрофотометре СФ-56 (ООО «ОКБ Спектр»). Экспериментальные данные получали с использованием всех отобранных партий ЛРС и серий ЛРП, результаты обрабатывали, используя программное обеспечение Microsoft Excel 2007. ТСХ

<sup>1</sup> Письмо Росздравнадзора от 09.11.2021 № 01И-1461/21, прил. 3 «Экспертное задание по федеральному государственному контролю (надзору) лекарственных средств для медицинского применения экспертизы лекарственных средств для медицинского применения, находящихся в обращении».

осуществляли с применением хроматографических пластин KIESELGEL 60 25 DC-ALUFOLIEN 20×20 см (Merck) и Сорбфил ПТСХ-АФ-А (ЗАО «Сорбполимер»).

Стандартный раствор эвкалимина готовили следующим образом: в мерной колбе вместимостью 25 мл растворяли около 0,01 г (точная навеска) СО эвкалимина (ФГБНУ ВИЛАР) в 10,0 мл спирта этилового 96%, затем объем доводили до метки тем же спиртом и перемешивали. 5,0 мл полученного раствора переносили в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводили объем до метки подкисленным спиртом и перемешивали. Подкисленный спирт получали путем добавления к 200 мл этилового спирта 96% 2 мл хлористоводородной кислоты 1%.

### Результаты и обсуждение

Анализ лекарственных препаратов хлорофиллипта включает обнаружение фенолальдегидов методом ТСХ. С целью подбора оптимальной хроматографической системы, пригодной для наилучшего разделения фенолальдегидов, проводили сравнительную оценку нескольких смесей растворителей, применяемых в анализе дитерпеновых соединений. В ходе испытания исследуемых систем на хроматографические пластинки наносили образцы хлорофиллипта и эвкалимина в виде спиртовых растворов из расчета 20–30 мкг вещества на точку. Пластинки с нанесенными пробами высушивали на воздухе, затем хроматографировали восходящим способом.

Поскольку основными фенолальдегидами, содержащимися в эвкалипте, являются зуглобали – вещества дитерпеновой природы, не имеющие собственного окрашивания, требовалось подобрать хромогенный реактив, способный их проявлять на хроматограмме. Для этого мы использовали железа(III) хлорида спиртовой раствор 1%, фосфорно-молибденовой кислоты спиртовой раствор 5%, серной кислоты раствор 80% и ванилина раствор 1% в концентрированной серной кислоте с последующим нагреванием. Последний реактив является наиболее чувствительным и окрашивает терпеноиды в цвета от желтого или желто-оранжевого до розового, фиолетово-красного или красно-коричневого. Эвкалимин содержит два основных соединения, которые под воздействием ванилина и серной кислоты окрашиваются в розовый цвет, постепенно переходящий в фиолетовый, затем в красно-коричневый цвет. Хроматограммы ТСХ, полученные нами в различных системах растворителей, представлены на рисунке 1.

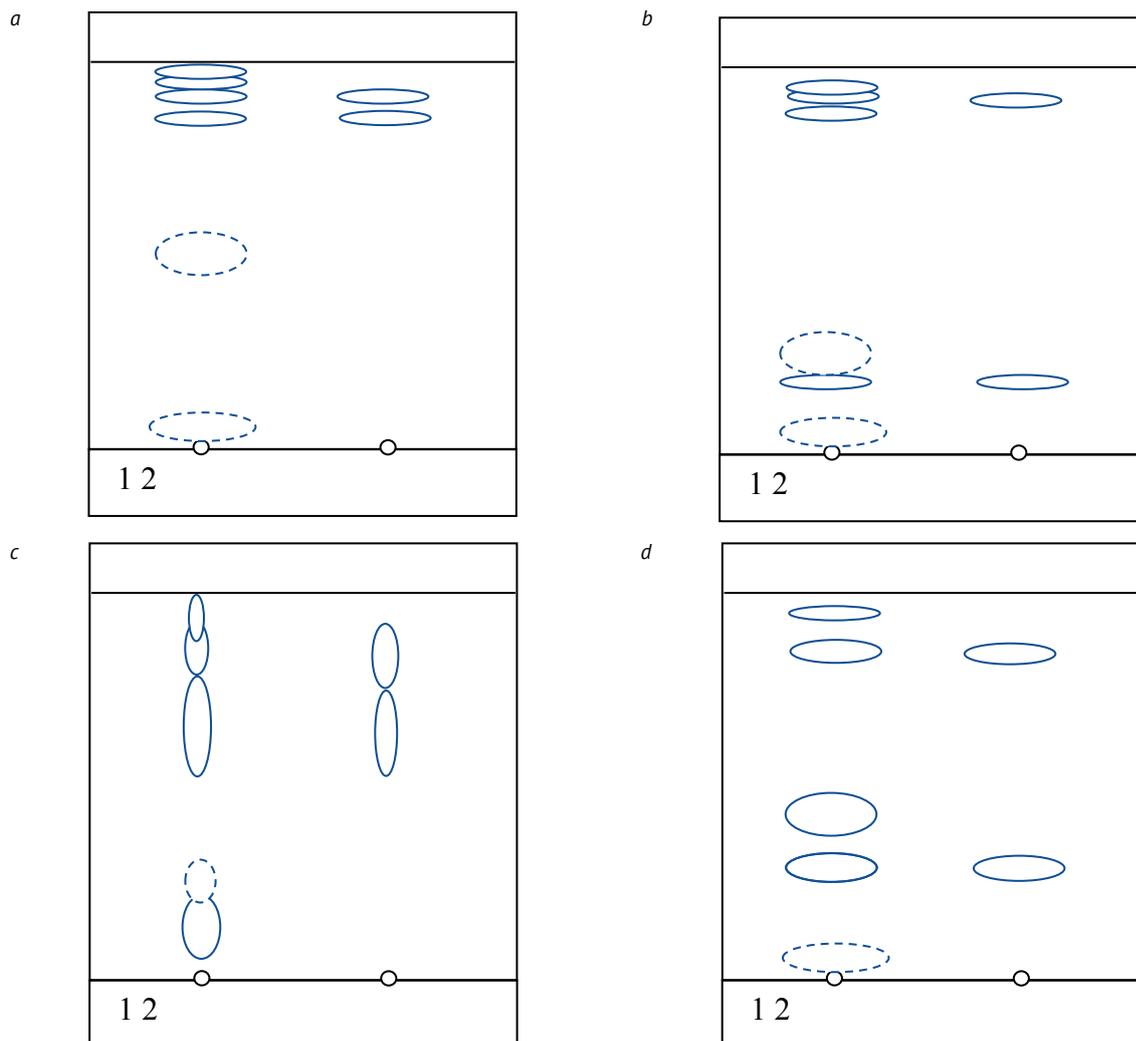
Установлено, что наилучшее разделение компонентов хлорофиллипта происходит в системе бензол : ацетон (4 : 1). По данным, полученным в хроматографических экспериментах, показано, что в хлорофиллипте кроме компонентов эвкалимина содержатся вещества, которые характеризуются схожими физико-химическими свойствами и могут быть также отнесены к классу дитерпеновых производных.

Реакция с ванилином положена в основу методики качественного обнаружения терпеноидов в препаратах хлорофиллипта. Методика анализа заключается в следующем: испытуемый раствор, содержащий от 100 до 1000 мкг хлорофиллипта, помещают в выпарительную чашку, затем по стенке прибавляют 1 мл ванилина раствора 1% в серной кислоте; должно появляться окрашивание от фиолетового до красно-коричневого цвета.

При определении суммы фенолальдегидов в соответствии с ФС.2.5.0107.18 «Эвкалипта прутовидного листа» могут быть получены завышенные данные из-за того, что в процессе пробоподготовки из ЛРС получают спиртовое извлечение (испытуемый раствор А), а при приготовлении на следующей стадии анализа раствора Б экстракция целевой фракции гексаном становится затруднительной, так как не достигается полного разделения фаз.

Описанные в научной литературе [3, 4] и ФС.2.5.0107.18 «Эвкалипта прутовидного листа» методики количественного определения фенолальдегидов (зуглобали) в листьях и побегах эвкалипта прутовидного, а также в ЛРП, например препаратах эвкалимина или хлорофиллипта, основаны на наличии выраженного максимума поглощения при длине волны (278 ± 3) нм и практически полном совпадении УФ-спектров испытуемых растворов с таковым стандартного раствора эвкалимина (рис. 2).

С целью соблюдения общих принципов сквозной стандартизации процедура пробоподготовки в ходе анализа ЛРС эвкалипта прутовидного осуществляется с выделением из сложной смеси экстрагируемых веществ максимально очищенной фракции дитерпеновых фенолальдегидов. Селективность анализируемой фракции достигается осаждением сопутствующих веществ фенольной природы катионами меди(II). Изолируемая при этом фракция дитерпеновых фенолальдегидов присутствует и в образце ЛРП Хлорофиллипт®, так как в промышленной технологии биологически активной субстанции Хлорофиллипт, экстракт густой реализована аналогичная процедура ее получения из ЛРС.



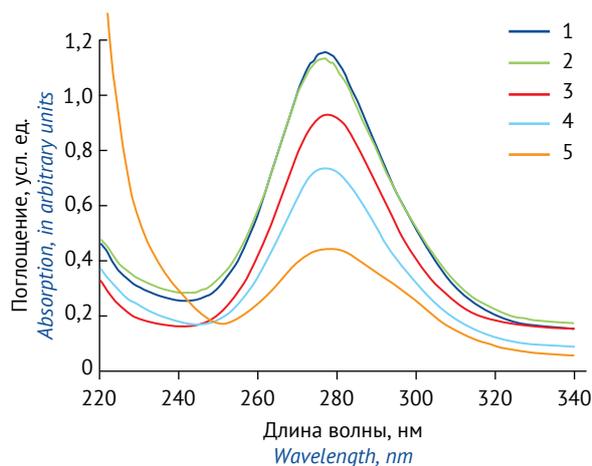
**Рис. 1.** Тонкослойные хроматограммы испытуемого раствора хлорофиллипта (1) и раствора эвкалимина (2): а – подвижная фаза хлороформ : метанол : вода (4:2:1); б – подвижная фаза гексан : этилацетат : уксусная кислота (6:3:1); с – подвижная фаза этилацетат : спирт 95% : вода (7:2:1); д – подвижная фаза бензол : ацетон (4:1)

**Fig. 1.** TLC chromatograms of the chlorophyllipt test solution (1) and the eucalimin standard solution (2) in different mobile phases: a–chloroform : methanol : water (4:2:1), b–hexane : ethyl acetate : acetic acid (6:3:1), c–ethyl acetate : 95% alcohol : water (7:2:1), d–benzene : acetone (4:1)

В ходе исследований, связанных с усовершенствованием методики анализа ЛРС эвкалипта прутовидного и произведенных из него ЛРП с соблюдением принципов сквозной стандартизации, нами предложена методика количественного определения суммы фенолальдегидов в листьях эвкалипта и исследуемых ЛРП, принципиальное отличие которой заключается в следующем: оптическую плотность испытуемого раствора измеряют относительно подкисленного спирта на спектрофотометре (толщина слоя кюветы 10 мм, длина волны 278 нм). В тех же условиях определяют оптическую плотность стандартного раствора эвкалимина.

Одна и та же методика используется при анализе как ЛРС, так и ЛРП. Однако для получения испытуемого раствора используются различные способы пробоподготовки, зависящие от состава исследуемых субстанций и описанные ниже. Методика определения суммы фенолальдегидов в ЛРС – листьях эвкалипта и субстанции Хлорофиллипт, экстракт густой была включена в экспериментальную часть диссертационной работы И.Н. Зилфикарова<sup>2</sup>, а также нашла отражение в работах [3–5]. Методика анализа лекарственных препаратов, содержащих хлорофиллипт, была разработана позднее с учетом принципа сквозной стандартизации.

<sup>2</sup> Зилфикаров И.Н. Новые подходы в разработке и стандартизации фитопрепаратов из эфирномасличного сырья: дис. ... д-ра фарм. наук. Пенза, 2008.



**Рис. 2.** УФ-спектры поглощения: 1 – стандартный раствор эвкалимина; 2 – испытуемый раствор, содержащий Хлорофиллипт, экстракт густой, субстанция; 3 – испытуемый раствор, содержащий эвкалипта прутовидного листья; 4 – испытуемый раствор, содержащий Хлорофиллипт®, раствор для приема внутрь и местного применения спиртовой 1%; 5 – испытуемый раствор, содержащий Хлорофиллипт®, раствор для местного применения масляный 2%

**Fig. 2.** UV absorption spectra of the standard solution of eucalimin (1) and test solutions of chlorophyllipt soft extract (2); *Eucalyptus viminalis* leaves (3); Chlorophyllipt®, 1% alcohol solution for oral, cutaneous, rectal and vaginal use (4); and Chlorophyllipt®, 2% oil solution for cutaneous and vaginal use (5)

В настоящей работе объединены и унифицированы все подходы к пробоподготовке.

Методика анализа апробирована нами в условиях промышленного производства в контрольно-аналитической лаборатории отдела контроля качества ЗАО «ВИФИТЕХ» на многочисленных сериях ЛРП. В ходе испытаний установлено соответствие методики всем критериям приемлемости, оцениваемым при ее валидации.

#### **Лекарственное растительное сырье «Эвкалипта прутовидного листа» (*Eucalypti viminalis folia*)».**

Исследуемое ЛРС соответствует по внешним признакам и микроскопии требованиям ФС.2.5.0107.18 «Эвкалипта прутовидного листа» и представляет собой высушенные листья *Eucalyptus viminalis* Labill. – эвкалипта прутовидного семейства *Myrtaceae* – миртовых. Согласно требованиями ГФ РФ цельное сырье должно содержать эфирного масла не менее 1%; суммы фенолальдегидов в пересчете на эвкалимин – не менее 2%.

Пробоподготовка: аналитическую пробу ЛРС измельчают до размера частиц, проходящих сквозь сито с диаметром отверстий 1 мм. В коническую колбу со шлифом вместимостью 100 мл помещают около 1,0 г (точная навеска) ЛРС, прибавляют 30 мл спирта этилового 90%, присоединяют обратный холодильник и нагревают в течение 1 ч

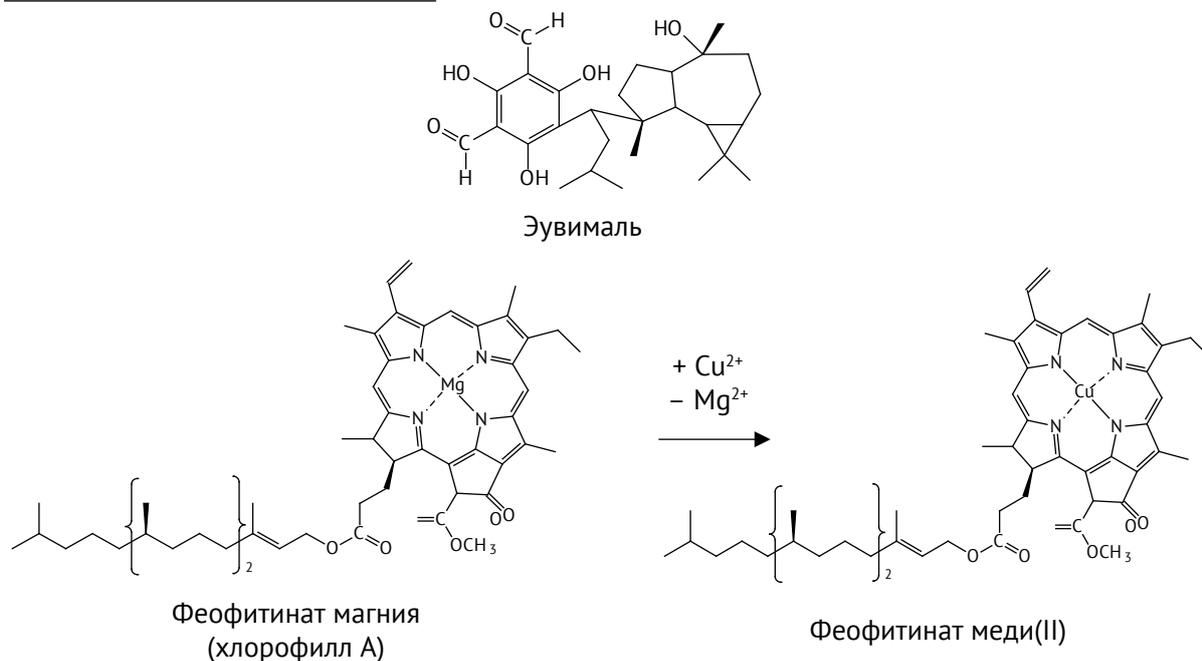
на водяной бане при периодическом перемешивании. Полученное извлечение фильтруют в мерную колбу вместимостью 100 мл через бумажный фильтр «белая лента». Экстракцию повторяют новой порцией спирта этилового 90% объемом 30 мл. Второе извлечение фильтруют в ту же мерную колбу через тот же фильтр. Коническую колбу и фильтр промывают 20 мл спирта этилового 90%, промывной раствор присоединяют к основному фильтрату. Затем объем раствора в мерной колбе доводят спиртом 90% до метки и перемешивают (раствор А).

10,0 мл раствора А помещают в круглодонную колбу и упаривают на водяной бане или ротационном испарителе до полного удаления спирта. К охлажденному остатку прибавляют 10 мл воды очищенной, 5 мл меди(II) сульфата раствора 2% и перемешивают в течение 5 мин. В реакционную смесь вносят 10 мл хлороформа, перемешивают, а затем количественно переносят в делительную воронку вместимостью 100 мл с помощью 10 мл хлороформа и тщательно перемешивают. После расслоения хлороформную фазу отделяют в сухую коническую колбу. Водную фазу экстрагируют хлороформом еще два раза порциями по 10 мл. Хлороформные извлечения объединяют и фильтруют в мерную колбу со шлифом вместимостью 50 мл через бумажный фильтр с 2 г натрия сульфата безводного. Коническую колбу и фильтр промывают 5 мл хлороформа, присоединяя смыв к основному фильтрату. Объем раствора в мерной колбе доводят до метки хлороформом и перемешивают (раствор Б). В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 2,0 мл раствора Б, объем раствора доводят до метки подкисленным спиртом и перемешивают (раствор В – испытуемый раствор).

Содержание суммы фенолальдегидов в листьях эвкалипта прутовидного рассчитывают в процентах в пересчете на эвкалимин и сухое сырье (табл. 1).

#### **Лекарственное растительное средство Хлорофиллипт, экстракт густой, субстанция.**

Действующими веществами (основными группами БАВ) хлорофиллипта являются малополярные дитерпеновые альдегиды, производные флороглюцина, объединенные под названием фенолальдегиды (эуглобаль, эувималь), а также комплексные соединения катионов меди(II), образующиеся при их взаимодействии с феофитинами А и Б (остатками молекул хлорофиллов А и Б), ди- и тритерпенами кислотного характера. Сопутствующими веществами являются монотерпены (цинеол), жирные кислоты, стерин и др.



Технология производства субстанции Хлорофиллипт, экстракт густой предусматривает экстракцию на первой стадии высушенных и измельченных листьев эвкалипта спиртом 90%. Из полученного извлечения удаляют спирт путем упаривания в роторно-пленочном испарителе или вакуум-выпарном аппарате, например марки Simax. К водному остатку прибавляют равный объем раствора меди(II) сульфата для получения целевых комплексов и осаждения сопутствующих веществ фенольной природы. Далее фракцию малополярных дитерпеновых фенолальдегидов селективно извлекают неполярным экстрагентом, в частности хлороформом, который на одной из завершающих стадий полностью удаляется из продукта до уровня нормированных значений. Готовый продукт – густая пастообразная смолистая масса темно-зеленого цвета с характерным запахом, умеренно растворимая в этаноле с образованием опалесцирующего раствора, растворимая в хлороформе, практически нерастворимая в воде. Потеря в массе при высушивании должна быть не более 25%, остаточное содержание меди(II) ионов в пересчете на сухое вещество – не более 0,4%, содержание спирта – не более 24,0%, содержание остаточного хлороформа – не более 0,006%. Субстанция должна обладать бактериостатической активностью в отношении грамположительных бактерий *Staphylococcus aureus* в концентрации не выше 12,5 мкг в 1 мл среды (25 мкг соответствует 5000 клеток).

Стандартизация субстанции по показателю «Количественное определение», как и исходного ЛРС, предусматривает количественное определение содержания суммы фенолальдегидов в пересчете на эвкалимин методом УФ-спектрофотометрии.

Определение суммы фенолальдегидов в субстанции Хлорофиллипт, экстракт густой осуществляют следующим образом: около 0,1 г (точная навеска) субстанции растворяют в 40 мл спирта этилового 96%. Раствор количественно с помощью того же спирта переносят в мерную колбу вместимостью 100 мл, объем раствора доводят тем же растворителем до метки и перемешивают (раствор А). 1,0 мл раствора А помещают в мерную колбу вместимостью 50 мл, объем доводят подкисленным спиртом до метки и перемешивают (раствор Б). Раствор Б используют в качестве испытуемого.

В результате проведенных испытаний нами было установлено, что содержание суммы фенолальдегидов в пересчете на эвкалимин и сухое вещество в субстанции должно быть не менее 35,0% (табл. 1).

**Лекарственный растительный препарат Хлорофиллипт®, раствор для приема внутрь и местного применения спиртовой 1%.** С целью приготовления данного ЛРП расчетное количество субстанции хлорофиллипта растворяют в этиловом спирте 95%, полученный раствор

**Таблица 1.** Количественное определение суммы фенолальдегидов в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах эвкалипта прутовидного

**Table 1.** Quantification of total phenolic aldehydes in the studied herbal drug, herbal drug preparation and herbal medicinal products of *Eucalyptus viminalis*

| Объект исследования<br>Object of study   | $\bar{x}$                         | Метрологические характеристики<br>Metrological characteristics |          |          |            |                |
|--|-----------------------------------|--|----------|----------|------------|----------------|
|  |                                   | <i>f</i>   | <i>P</i> | <i>S</i> | $\Delta x$ | $\epsilon, \%$ |
| Эвкалипта прутовидного листья<br><i>Eucalyptus viminalis</i> leaves  | 3,53%                             | 5  | 0,95     | 0,028    | 0,07       | 1,98           |
| Хлорофиллипт экстракт густой, субстанция<br><i>Chlorophyllipt soft extract (herbal drug preparation)</i>   | 44,83%                            | 5  | 0,95     | 0,234    | 0,60       | 1,34           |
| Хлорофиллипт®, раствор для приема внутрь и местного применения спиртовой 1%<br><i>Chlorophyllipt®, 1% alcohol solution for oral, cutaneous, rectal and vaginal use</i> | 4,21 мг/мл<br><i>mg/mL</i>        | 5  | 0,95     | 0,02335  | 0,06       | 1,43           |
| Хлорофиллипт®, раствор для местного применения масляный 2%<br><i>Chlorophyllipt®, 2% oil solution for cutaneous and vaginal use</i>                                    | 1,18%                             | 5  | 0,95     | 0,00662  | 0,017      | 1,44           |
| Хлорофиллипт®, таблетки для рассасывания, 25 мг<br><i>Chlorophyllipt®, 25 mg orodispersible tablets</i>  | 11,48 мг/таб.<br><i>mg/tablet</i> | 5  | 0,95     | 0,07237  | 0,186      | 1,62           |

**Примечание.**  $\bar{x}$  – среднее значение, *f* – число степеней свободы, *P* – уровень значимости, *S* – среднее квадратическое отклонение,  $\Delta x$  – абсолютная погрешность,  $\epsilon$  – относительная погрешность.

**Note.**  $\bar{x}$  – mean value, *f* – number of degrees of freedom, *P* – level of reliability, *S* – standard deviation,  $\Delta x$  – absolute error,  $\epsilon$  – relative error.

выдерживают при температуре не выше 10 °C в течение 10 сут, затем фильтруют и расфасовывают во флаконы оранжевого стекла. Готовый продукт представляет собой прозрачную зеленую жидкость, имеющую слабый характерный запах. В процессе хранения возможно появление опалесценции и мелкодисперсного осадка. Содержание сухого остатка должно быть не менее 0,7%, содержание спирта – не менее 90%.

С целью стандартизации препарата по показателю «Количественное определение» пробоподготовка заключается в следующем: в мерную колбу вместимостью 50 мл помещают 1,0 мл ЛРП Хлорофиллипт®, раствор для приема внутрь и местного применения спиртовой 1%, доводят объем до метки спиртом этиловым 96% и перемешивают (раствор А). 1,0 мл раствора А помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, доводят объем до метки подкисленным спиртом и перемешивают (раствор Б – испытуемый раствор).

Содержание суммы фенолальдегидов в пересчете на эвкалимин в 1 мл ЛРП должно быть не менее 3,5 мг.

**Лекарственный растительный препарат Хлорофиллипт®, раствор для местного применения масляный 2%.** Активный компонент препарата – субстанция Хлорофиллипт, экстракт густой, вспомогательное вещество – подсолнечное масло. Расчетное количество субстанции растворяют в подогретом масле, полученный раствор охлаждают, выдерживают

при комнатной температуре в течение 10–12 ч, затем фильтруют через картон марки Т. После контроля качества раствор фасуют во флаконы оранжевого стекла.

Стандартизация масляного раствора по показателю «Количественное определение» также предусматривает определение суммы фенолальдегидов методом спектрофотометрии.

Пробоподготовка заключается в следующем: в мерную колбу вместимостью 50 мл помещают около 0,5 г (точная навеска) ЛРП Хлорофиллипт®, раствор для местного применения масляный 2%, доводят объем до метки хлороформом и перемешивают (раствор А). 1,0 мл раствора А помещают в мерную колбу вместимостью 25 мл, доводят объем до метки подкисленным спиртом и перемешивают (раствор Б – испытуемый раствор).

В ходе испытаний экспериментальных и промышленных серий ЛРП установлено, что подсолнечное масло как растворитель концентрирует фракцию фенолальдегидов, часть сопутствующих веществ не растворяется в масле и остается на фильтре. Было установлено, что нормированной бактериостатической активности препарата соответствует содержание суммы фенолальдегидов не менее 1,0% (табл. 1).

**Лекарственный растительный препарат Хлорофиллипт®, таблетки для рассасывания, 25 мг.** Каждая таблетка содержит 25 мг субстанции хлорофиллипта, вспомогательными

компонентами препарата являются сахароза, целлюлоза микрокристаллическая, кислота лимонная и кальция стеарат. Для включения субстанции в состав таблетуемой массы готовится спиртовой раствор хлорофиллипта, который порционно вводится в смесь вспомогательных компонентов. Распадаемость таблетки должна быть не менее 15 мин.

Стандартизация препарата по показателю «Количественное определение» осуществляется по содержанию хлорофиллипта, установленному гравиметрическим методом, и содержанию суммы фенолальдегидов, установленному спектрофотометрическим методом. Пробоподготовка заключается в следующем: ЛРП Хлорофиллипт®, таблетки для рассасывания, 25 мг в фарфоровой ступке растирают в порошок. В мерную колбу вместимостью 100 мл помещают около 0,5 г (точная навеска) порошка, прибавляют 50 мл спирта этилового 96% и перемешивают в течение 5 мин. Объем доводят тем же растворителем до метки, перемешивают и фильтруют через бумажный фильтр «белая лента» (раствор А), первые 10 мл фильтрата отбрасывают. В мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 2,0 мл раствора А, доводят объем до метки подкисленным спиртом и перемешивают (раствор Б – испытуемый раствор).

В ходе исследования опытно-промышленных и промышленных серий препарата нами установлено, что в одной таблетке содержание суммы фенолальдегидов должно быть не менее 10,0 мг (табл. 1).

В таблице 1 представлены результаты испытания разработанной методики в анализе ЛРС эвкалипта прутовидного и ЛРП, содержащих хлорофиллипт.

### Заключение

Таким образом, результаты исследований образцов ЛРП хлорофиллипта, выполненных методом тонкослойной хроматографии с использованием в качестве СО раствора эвкалимина, продемонстрировали возможность применения данного СО в анализе субстанции хлорофиллипта, его лекарственных форм и исходного ЛРС – эвкалипта прутовидного листьев.

Включение разработанных методик в НД на субстанцию и лекарственные формы хлорофиллипта позволяет соблюдать принципы сквозной стандартизации и осуществлять контроль активных компонентов на всех стадиях обращения лекарственного средства: от приемки исходного ЛРС, производственного контроля до анализа и мониторинга качества готовой продукции.

### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Самылина ИА, Ермакова ВА. Современное состояние и перспективы стандартизации лекарственного растительного сырья. *Медико-фармацевтический вестник*. 1996;(6):19. [Samylina IA, Ermakova VA. The current state and prospects for the standardization of medicinal plant materials. *Mediko-farmatsevticheskiy vestnik = Medical Pharmaceutical Bulletin*. 1996;(6):19 (In Russ.)]
- Зилфикаров ИН, Гунар ОВ. Вопросы стандартизации препарата «Хлорофиллипта раствор в масле 2%». *Фармация*. 2007;(3):7–9. [Zilfikarov IN, Gunar OV. Standardization of the drug “Chlorophyllipt, 2% oil solution”. *Farmatsiya = Pharmacy*. 2007;(3):7–9 (In Russ.)]
- Зилфикаров ИН. Совершенствование стандартизации сырья и фитопрепаратов эвкалипта прутовидного (*Eucalyptus viminalis* L. Myrtaceae). В кн.: *Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции*. Вып. 62. Пятигорск: ПятГФА; 2007. С. 57–9. [Zilfikarov IN. Improvement of standardization of raw materials and phytopreparations of *Eucalyptus viminalis* L. (Myrtaceae). In: *Development, research and marketing of new pharmaceutical products*. Issue 62. Pyatigorsk: PyatGFA; 2007. P. 57–9 (In Russ.)]
- Зилфикаров ИН, Северцева ОВ, Абейдулина СА, Еникеева РА, Северцев ВА, Макаров ИЮ. Технология и стандартизация хлорофиллипта. В кн.: *Актуальные проблемы создания новых лекарственных препаратов природного происхождения*. Материалы 10 Международного съезда «Фитофарм 2006». СПб; 2006. С. 109–11. [Zilfikarov IN, Severtseva OV, Abeydulina SA, Enikeeva RA, Severtsev VA, Makarov IYu. Technology and standardization of chlorophyllipt. In: *Actual problems of creating new drugs of natural origin*. Materials of the 10th International Congress “Phytopharm 2006”. St. Petersburg; 2006. P. 109–11 (In Russ.)]
- Хазиев РШ, Васильева МВ, Макарова АС, Мусина ЛТ. Количественное определение терпеноидных фенолальдегидов в листьях эвкалипта прутовидного. *Химия растительного сырья*. 2013;(3):155–9. [Khaziev RSh, Vasilyeva MV, Makarova AS, Musina LT. Quantitative determination of formylated phloroglucinol compounds in the leaves of *Eucalyptus viminalis*. *Khimiya rastitel'nogo syr'ya = Chemistry of Plant Raw Materials*. 2013;(3):155–9 (In Russ.)] <https://doi.org/10.14258/jcprm.1303155>
- Хазиев РШ, Мусина ЛТ, Макарова АС, Крашениников АЕ. Способ получения антибактериального препарата из листьев эвкалипта прутовидного. Патент Российской Федерации № 2572231; 2015. [Khaziev RSh, Musina LT, Makarova AS, Krasheninikov AE. Method for producing an antibacterial

- preparation of manna gum leaves. Patent of the Russian Federation No. 2572231; 2015 (In Russ.)
7. Зилфикаров ИН, Антонова ОК, Постельников СА. Способ получения хлорофиллипта. Патент Российской Федерации № 2416423; 2011. [Zilfkarov IN, Antonova OK, Postel'nikov SA. Method for preparing chlorophylliptum. Patent of the Russian Federation No. 2416423; 2011 (In Russ.)]

**Вклад авторов.** И.Н. Зилфикаров – существенный вклад в концепцию работы, выполнение эксперимента, анализ и интерпретация результатов работы; Ж.В. Дайронас – написание текста и критический пересмотр его содержания; И.И. Бочкарева – анализ, интерпретация и статистическая обработка экспериментальных данных; утверждение окончательного варианта статьи для публикации; Б.Г. Бочкарев – анализ, интерпретация и статистическая обработка экспериментальных данных; утверждение окончательного варианта статьи для публикации.

**Благодарности.** Работа выполнена без спонсорской поддержки.

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

**Authors' contributions.** Ifrat N. Zilfkarov—a significant contribution to the concept of the work, performance of the experiments, and collection, analysis and interpretation of the results; Janna V. Daironas—writing of the text and critical revision of its contents, approval of the final version of the article for publication; Inna I. Bochkareva—review, interpretation and statistical analysis of the experimental data, approval of the final version of the article for publication, Boris G. Bochkarev—review, interpretation and statistical analysis of the experimental data, approval of the final version of the article for publication.

**Acknowledgements.** The study was performed without external funding.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

#### ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

**Зилфикаров Ифрат Назимович**, д-р фарм. наук, профессор РАН.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8638-9963>  
[dagfarm@mail.ru](mailto:dagfarm@mail.ru)

**Дайронас Жанна Владимировна**, д-р фарм. наук.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1274-4512>  
[daironas@mail.ru](mailto:daironas@mail.ru)

**Бочкарева Инна Ивановна**, канд. фарм. наук, доцент.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7898-4404>  
[bochkarevainna@gmail.com](mailto:bochkarevainna@gmail.com)

**Бочкарев Борис Георгиевич**, канд. фарм. наук.

[dubini\\_boris@mail.ru](mailto:dubini_boris@mail.ru)

**Ifrat N. Zilfkarov**, Dr. Sci. (Pharm.), Professor of the Russian Academy of Sciences.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8638-9963>  
[dagfarm@mail.ru](mailto:dagfarm@mail.ru)

**Janna V. Daironas**, Dr. Sci. (Pharm.).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1274-4512>  
[daironas@mail.ru](mailto:daironas@mail.ru)

**Inna I. Bochkareva**, Cand. Sci. (Pharm.), Associate Professor.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7898-4404>  
[bochkarevainna@gmail.com](mailto:bochkarevainna@gmail.com)

**Boris G. Bochkarev**, Cand. Sci. (Pharm.).

[dubini\\_boris@mail.ru](mailto:dubini_boris@mail.ru)

Статья поступила 09.03.2022

После доработки 29.03.2022

Принята к печати 07.06.2022

Article was received 9 March 2022

Revised 29 March 2022

Accepted for publication 7 June 2022



В.М. Шукин ✉   
Е.А. Блинкова   
Н.Е. Кузьмина   
А.И. Лутцева 

## Содержание тяжелых металлов, мышьяка и алюминия в листьях мяты и продуктах на их основе

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

✉ Шукин Виктор Михайлович; [schukin@expmed.ru](mailto:schukin@expmed.ru)

### РЕЗЮМЕ

Листья мяты являются лекарственным растительным сырьем, а также используются в пищевой и косметической промышленности. В литературе высказано предположение, что мята характеризуется природной устойчивостью к элементам-токсикантам и способна накапливать их в заметных количествах. **Цель работы:** проведение сравнительного анализа содержания тяжелых металлов, мышьяка и алюминия в листьях мяты и продуктах их переработки. **Материалы и методы.** В качестве объектов исследования использовали листья мяты перечной, настойки и масла на их основе, а также сухие чаи и БАД из различных видов мяты. Элементный анализ проводили методом масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой по разработанной авторами данного исследования методике. **Результаты.** Изучено соответствие экспериментально установленного содержания тяжелых металлов, мышьяка, алюминия в листьях мяты и продуктах их переработки требованиям отечественной и зарубежной нормативной документации. Для характеристики взаимодействия между химическими элементами рассчитаны непараметрические коэффициенты корреляции Спирмена. **Выводы.** Уровень содержания мышьяка в листьях мяты в ряде случаев превышает норму, приведенную в Государственной фармакопее Российской Федерации XIV изд. Предположительно такое превышение не связано с действием антропогенного фактора, а является специфической характеристикой данного растения. Установлен синергизм поглощения мятой алюминия, железа и ванадия, а также меди и цинка. Показано, что марганец оказывает антагонистическое действие на поглощение мятой никеля, свинца и кобальта.

**Ключевые слова:** мята перечная; мятный чай; тяжелые металлы; элементы-токсиканты; лекарственные растения; БАД; мышьяк; свинец; кадмий; масс-спектрометрия с индуктивно связанной плазмой; ИСП-МС

**Для цитирования:** Шукин В.М., Блинкова Е.А., Кузьмина Н.Е., Лутцева А.И. Содержание тяжелых металлов, мышьяка и алюминия в листьях мяты и продуктах на их основе. *Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств.* 2022;12(2):193–204. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2022-12-2-408>

V.M. Shchukin   
E.A. Blinkova   
N.E. Kuz'mina   
A.I. Luttseva 

## The Content of Heavy Metals, Arsenic, and Aluminum in Mint Leaves and Products

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

✉ Victor M. Shchukin; [schukin@expmed.ru](mailto:schukin@expmed.ru)

### ABSTRACT

Mint is a medicinal herbal drug; and its leaves are also widely used in the food and cosmetic industries. Medical literature states that mint is naturally resistant to toxic elements and capable of accumulating them in significant amounts. **The aim of the study** was to compare heavy metals, arsenic, and aluminum contents in mint leaves and products. **Materials and methods:** the study covered peppermint leaves, tinctures, and oils, as well as teas and dietary supplements made of different varieties of mint. Elemental analysis was performed according to the procedure of inductively coupled plasma mass spectrometry (ICP-MS) developed by the authors. **Results:** the authors studied the compliance of the experimentally established contents of heavy metals, arsenic, and aluminum in peppermint leaves and products to the requirements of Russian and foreign regulatory documentation. Nonparametric Spearman correlation coefficients were calculated to characterise the interaction between chemical elements. **Conclusions:** arsenic contents in mint leaves may exceed the limit given in the State Pharmacopoeia of the Russian Federation, 14th ed. It is supposed that the increased contents are not a result of the anthropogenic factor, but a specific characteristic of this plant. The study demonstrated synergistic absorption of aluminum, iron, and vanadium, as well as copper and zinc by mint. It was established that manganese had an antagonistic effect on the absorption of nickel, lead, and cobalt by mint.

**Key words:** peppermint; mint tea; heavy metals; elemental toxicants; herbal plants; dietary supplements; arsenic; lead; cadmium; inductively coupled plasma mass spectrometry; ICP-MS

**For citation:** Shchukin V.M., Blinkova E.A., Kuz'mina N.E., Luttseva A.I. The content of heavy metals, arsenic, and aluminum in mint leaves and products. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya. Regulyatornye issledovaniya i ekspertiza lekarstvennykh sredstv = Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. Regulatory Research and Medicine Evaluation.* 2022;12(2):193–204. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2022-12-2-408>

### Введение

Листья мяты перечной являются лекарственным растительным сырьем, а также используются в пищевой, косметической промышленности и при производстве биоактивных добавок (БАД) в сочетании с другими видами этого растения<sup>1</sup>. Мята является одной из самых распространенных добавок к черному и зеленому чаю, а также применяется в качестве монокомпонентного травяного чая. Чай из перечной мяты, завариваемый из листьев растения, и эфирное масло мяты перечной активно используются в традиционной народной и официальной медицине.

Лекарственные препараты на основе листьев мяты перечной внесены в Государственный реестр лекарственных средств<sup>2</sup>, требования к их качеству отражены в отечественной и зарубежных фармакопеях<sup>3</sup>.

Основные компоненты листьев мяты и их биологическая активность широко изучены. Фенольные составляющие листьев включают розмариновую кислоту и несколько флавоноидов, в первую очередь эриоцитрин, лютеолин и гесперидин. Основные летучие компоненты эфирного масла – ментол и ментон. *In vitro* мята перечная

<sup>1</sup> EMA/HMPC/522409/2013. European Medicines Agency. Assessment Report on *Mentha x piperita* L., folium and aetheroleum.

<sup>2</sup> <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>

<sup>3</sup> ФС.2.5.0029.15. Мята перечной листья; ОФС.1.5.3.0009.15. Определение содержания тяжелых металлов и мышьяка в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. М.; 2018.

Monograph 07/2017:0406. Peppermint leaf. 07/2017:2382. Peppermint leaf dry extract. European Pharmacopoeia. 10th ed. Strasbourg; 2020.

Mentha herb. Japanese Pharmacopoeia. 17th ed. English version. Tokyo; 2016.

Folium Menthae piperitae. WHO monographs on selected medicinal plants. Geneva: World Health Organization; 2002.

и препараты на ее основе обладают значительным антимикробным [1, 2], сильным антиоксидантным и противоопухолевым действием, а также характеризуются некоторым антиаллергенным потенциалом [3, 4]. Исследования на животных моделях показали релаксационный эффект на ткань желудочно-кишечного тракта, обезболивающее и анестезирующее действие на центральную и периферическую нервную систему, иммуномодулирующее действие и химиопрофилактический потенциал [4, 5]. Листья мяты, экстракты из них и эфирное масло мяты имеют длительную историю применения в качестве продуктов питания и средств медицинского назначения, их безопасность подтверждена результатами многих исследований [6].

Одним из важных показателей качества лекарственного растительного сырья (ЛРС) и лекарственных растительных препаратов (ЛРП) является содержание в них тяжелых металлов и мышьяка (As). Содержание As в листьях мяты, произрастающей на почвах, обогащенных данным элементом, часто превышает максимально допустимые в нормативной документации количества [7, 8], достигая для листьев *Mentha aquatic* L. 216,35 мг/кг [9]. Можно предположить, что растения данного рода обладают природной устойчивостью к элементам-токсикантам и способны накапливать их в заметных количествах. Толерантность мяты к As и другим элементам-токсикантам может служить причиной введения для нее индивидуальных норм их содержания, аналогично ламинарии (индивидуальная норма на As в отечественной фармакопее, индивидуальные нормы на As и Cd в европейской фармакопее<sup>4</sup>). Введение индивидуальных норм возможно лишь в том случае, когда элементы-токсиканты не переходят в большом количестве из ЛРС в ЛРП либо переходят в малотоксичной органической форме. В связи с этим актуально проведение экспериментальных исследований, связанных с изучением перехода элементов-токсикантов из листьев мяты в продукты их переработки. При элементном анализе целесообразно использовать метод масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой (ИСП-МС), так как он характеризуется наибольшей чувствительностью и максимальным рабочим диапазоном определения концентраций по сравнению с другими спектральными методами. ИСП-МС позволяет одновременно определять содержание микро- и макроэлементов

в одном растворе и широко используется при анализе биологических объектов [10, 11].

Цель работы – проведение сравнительного анализа содержания тяжелых металлов, As, Al в листьях мяты и продуктах их переработки. Al был включен в круг определяемых элементов как металл, характеризующийся схожими с тяжелыми металлами токсичными свойствами [12, 13].

В соответствии с целью были сформулированы следующие задачи:

- сравнить содержание элементов-токсикантов в испытуемых образцах с требованиями отечественной и зарубежной нормативной документации к содержанию нормируемых элементов в ЛРС и ЛРП;
- определить особенности накопления химических элементов листьями мяты перечной;
- оценить влияние на переход химических элементов из ЛРС в ЛРП степени переработки исходного сырья.

#### Материалы и методы

В качестве объектов исследования использовали:

- листья мяты перечной, собранные в районе пос. Абрамцево и Конобеево Московской обл., г. Вольска Саратовской обл., а также ЛРС «Мята перечной листья» производства ЗАО «АПФ «Фито-Эм», ООО «Лек-С+», ООО «Фито-Бот», АО «Красногорсклексредств» (Россия);
- травяные чаи производства ООО «Милфорд» Москва («Milford»), г. Серпухов Московской обл., ИП «Теплова К.А.», г. Пенза («Сила природы»), «WEISERHOUSE», Германия («Марокканская мята»), ООО «Емельяновская Биофабрика», д. Емельяновское Новгородской обл. («Травяной чай Мята»), ИП «Хлобданов А.Р.», г. Симферополь («Крымские традиции»), ООО «Объединенная чайная компания», г. Москва («EASTFORD»), ООО «Алтайвита», Алтайский край, г. Барнаул («ALTAIVITA»);
- БАД ООО «Натуральные продукты», г. Санкт-Петербург («BioniQ») и ООО «Камелия-ЛТ», г. Дзержинский Московской обл. («Наследие природы»);
- мяты перечной масла производства ООО «Натуральные масла», МО, Солнечногорский район, д. Есипово, «Ботаника», г. Москва, ООО «ПК Аспера», с. Беседы Московской обл.;
- мяты перечной настойку производства ООО «Бэгриф», Новосибирская обл., г. Бердск.

<sup>4</sup> ФС.2.5.0080.18. Ламинарии слоевища (морская капуста). Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. М.: 2018.

Monograph 01/2008:1426 Kelp. European Pharmacopoeia. 10th ed. Strasbourg; 2020.

Твердые испытуемые образцы были измельчены и гомогенизированы с помощью блендера, жидкие образцы (масла и настойка) тщательно перемешаны перед отбором проб. Испытания проводили по собственной разработанной и валидированной методике [14]. Пробоподготовку осуществляли с использованием метода кислотного разложения концентрированной азотной кислотой 63–70% в закрытых сосудах при микроволновом нагреве. Определяли содержание следующих химических элементов: алюминия, мышьяка, ванадия, хрома, марганца, железа, кобальта, никеля, меди, цинка, стронция, молибдена, палладия, серебра, кадмия, олова, сурьмы, бария, ртути, таллия и свинца. Количественные измерения проводили с помощью масс-спектрометра с индуктивно связанной плазмой Agilent 7900 (Agilent, США), фиксируя интенсивности излучения по следующим атомным единицам массы (а.е.м.): Al – 27, V – 51, Cr – 52, Mn – 55, Fe – 57, Co – 59, Ni – 60, Cu – 63, Zn – 66, As – 75, Sr – 88, Mo – 95, Pd – 105, Ag – 107, Cd – 111, Sn – 118, Sb – 121, Ba – 137, Hg – 202, Tl – 205, Pb – 208.

Для отслеживания дрейфа приборных параметров использовали внутренние стандарты висмут (Lot BCBZ3947, Sigma-Aldrich), родий, германий (Lot PGE2C7, Reagecon). Для расчета концентраций применяли метод калибровочной кривой. Использовали следующие стандартные растворы для ИСП-анализа: мультиэлементный № IV (Lot HC90682355, Merck), моноэлементные висмута (Lot BCBZ3947), ртути (Lot BCBV3560), молибдена (Lot BCBT9509), олова (Lot BCBT9505), родия (Lot BCBW5968) – все Sigma-Aldrich, палладия (Lot PPD2819L1, Reagecon), сурьмы (Lot N9304293, Perkin Elmer). За нижнюю границу калибровки принимали величину предела количественного определения (ПКО). ПКО рассчитывали как утроенное значение предела обнаружения элемента (ПКО = ЗПО)<sup>5</sup>. ПО определяли автоматически с использованием программного обеспечения прибора. Готовили три параллельных испытуемых раствора для каждого образца. Итоговые величины концентраций определяли как среднее арифметическое измеренных значений.

Правильность используемой аналитической методики предварительно оценили с помощью

открываемости химических элементов, входящих в состав сертифицированных стандартных образцов растительных материалов: листьев чая Tea leaves INCT-TL-1 (INCT, Польша) и лишайника Lichen Certified reference material BCR 482 (IRMM, Бельгия) (табл. 1). Стандартные образцы растительных материалов являются необходимым инструментом при валидации и контроле качества измерений элементных примесей в ЛРС и ЛРП [15].

В соответствии с требованиями Европейской фармакопеи, фармакопеи США, а также фармакопеи ЕАЭС открываемость при элементном анализе примесей должна составлять 70–150% при относительном стандартном отклонении *RSD* 20% (в ГФ РФ XIV требований по открываемости не приведено)<sup>6</sup>. Как видно из данных, представленных в таблице 1, применяемая методика измерений обеспечивает высокую степень открываемости по всем аттестованным элементам растительных стандартных образцов. Следует отметить, что по степени извлечения тяжелых металлов из растительного сырья данная методика сопоставима с методиками пробоподготовки растительного сырья для спектрального элементного анализа, представленными в Европейской фармакопее и в нормативных документах Агентства по защите окружающей среды США<sup>7</sup> (Environmental Protection Agency, EPA) [16].

## Результаты и обсуждение

Результаты определения содержания химических элементов в листьях мяты и продуктах их переработки представлены в таблице 2. Для Mo и Ba приведенные значения являются информационными, так как для этих элементов не доказана открываемость на сертифицированных стандартных образцах растительного происхождения. В таблицу не включены элементы, содержание которых во всех изучаемых образцах ниже предела количественного обнаружения (Pd, Ag, Sn, Sb, Tl).

Следует отметить, что в ряде случаев содержание определяемых элементов в исследуемых образцах существенно отличается от аттестованных значений в сертифицированных растительных материалах (табл. 1). Достоверность

<sup>5</sup> Юргель НВ, ред. *Руководство по валидации методик анализа лекарственных средств (методические рекомендации)*. М.: Спорт и культура-2000; 2007.

<sup>6</sup> Heavy metals analysis in herbal drugs and herbal drug preparations. General Monograph 2.4.27. European Pharmacopoeia. 10th ed. Supplement 10.5.

Elemental impurities—procedures. General chapters 233. United State Pharmacopoeia USP43–NF38. Rockville, MD; 2020.

ОФС 2.4.27. Тяжелые металлы и мышьяк в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах. Фармакопея Евразийского экономического союза.

<sup>7</sup> SW-846 Test method 3052: Microwave assisted acid digestion of siliceous and organically based matrices. U.S. Environmental Protection Agency.

Таблица 1. Открываемость элементов в стандартных образцах растительного происхождения

Table 1. Elements recovery from herbal reference standards

| Элемент<br><i>Element</i> | Стандартный образец листьев чая INCT-TL-1<br><i>Certified reference material Tea leaves INCT-TL-1</i> |  |  | Стандартный образец лишайника BCR 482<br><i>Lichen Certified reference material BCR 482</i> |  |  |
|---------------------------|---|--|--|---|--|--|
|                           | аттестованное значение, мг/кг<br><i>certified value, mg/kg</i>  | найденное значение, мг/кг<br><i>found value, mg/kg</i> | открываемость, %<br><i>recovery, %</i> | аттестованное значение, мг/кг<br><i>certified value, mg/kg</i>                              | найденное значение, мг/кг<br><i>found value, mg/kg</i> | открываемость, %<br><i>recovery, %</i> |
| Al                        | 2290 ± 280  | 2480 ± 162   | 108                                    | 1103 ± 24   | 801 ± 223  | 73                                     |
| V                         | 1,97 ± 0,37   | 1,90 ± 0,21  | 96                                     | –   | –  | –                                      |
| Cr                        | 1,91 ± 0,22   | 1,74 ± 0,07  | 91                                     | 4,12 ± 0,15   | 3,09 ± 1,42  | 75                                     |
| Mn                        | 1570 ± 110  | 1567 ± 4   | 100                                    | –   | –  | –                                      |
| Fe                        | 432   | 480 ± 35   | 111                                    | –   | –  | –                                      |
| Co                        | 0,387 ± 0,042   | 0,409 ± 0,038  | 106                                    | –   | –  | –                                      |
| Ni                        | 6,12 ± 0,52   | 4,92 ± 1,84  | 80                                     | 2,47 ± 0,07   | 2,33 ± 0,03  | 94                                     |
| Cu                        | 20,4 ± 1,5  | 17,48 ± 2,3  | 86                                     | 7,03 ± 0,19   | 7,39 ± 1,89  | 106                                    |
| Zn                        | 34,7 ± 2,7  | 34,2 ± 2,5   | 98                                     | 100,6 ± 2,2   | 94,2 ± 13,5  | 94                                     |
| As                        | –   | –  | –                                      | 0,85 ± 0,07   | 0,77 ± 0,07  | 90                                     |
| Sr                        | 20,8 ± 1,7  | 21,4 ± 5,5   | 103                                    | –   | –  | –                                      |
| Cd                        | –   | –  | –                                      | 0,56 ± 0,02   | 0,52 ± 0,02  | 92                                     |
| Hg                        | –   | –  | –                                      | 0,48 ± 0,02   | 0,43 ± 0,01  | 91                                     |
| Pb                        | 17,8 ± 0,24   | 13,9 ± 0,28  | 78                                     | 40,9 ± 1,4  | 33,0 ± 1,4   | 81                                     |

Примечание. «–» – данные об аттестованном значении содержания элемента отсутствуют.

Note. – the element content has no certified value.

полученных значений, на наш взгляд, обеспечивается высокой степенью линейности соответствующих калибровочных кривых (коэффициент корреляции  $R > 0,99$ ) и тем фактом, что измеренные концентрации соответствуют диапазону калибровки. Для сравнения в таблице 3 приведены требования отечественной и зарубежной нормативной документации к содержанию нормируемых элементов-токсикантов в ЛРС и ЛРП.

Содержание Pb, Cd и Hg в исследованных образцах не превышает отечественных и зарубежных фармакопейных норм, а также соответствует требованиям СанПиН<sup>8</sup> (табл. 2, 3). Содержание As в некоторых образцах ЛРП и БАД превышает ПДК, приведенные в ГФ РФ XIV и СанПиН, но полностью соответствует нормам Фармакопеи США и Китайской фармакопеи (2,0 мг/кг валового содержания [17]). Характерно, что в Фармакопее США предлагается оценивать содержание в ЛРС

и ЛРП лишь токсичных неорганических соединений As, что позволяет допускать для использования в производство продукцию, содержащую заметные количества безопасных органических соединений As (например, бурые водоросли) [18]. Подобные исключения сделаны также Европейским союзом, например для пищевой продукции<sup>9</sup>. Содержание As в исследуемых образцах чая не превышает норму, приведенную в СанПиН<sup>10</sup> для чаев (1,0 мг/кг валового содержания). Следует отметить, что в Европейской и Японской фармакопее общие нормы по содержанию As в ЛРС и ЛРП не установлены<sup>11</sup>.

Полученные экспериментальные данные подтверждают выявленную ранее способность различных видов мяты накапливать As [6, 7, 19–22]. Определенный в исследуемых образцах ЛРС «листья мяты перечной» уровень содержания As (не более 1,5 мг/кг) хорошо согласуется

<sup>8</sup> СанПиН 2.3.2.1078-01. Гигиенические требования безопасности и пищевой ценности пищевых продуктов от 06 ноября 2001 г.

<sup>9</sup> Commission Regulation (EU) 2015/1006 of 25 June 2015 amending Regulation (EC) No. 1881/2006 as regards maximum levels of inorganic arsenic in foodstuffs. Official Journal of the European Union. 2015. [https://www.fsai.ie/uploadedFiles/Reg2015\\_1006.pdf](https://www.fsai.ie/uploadedFiles/Reg2015_1006.pdf)

<sup>10</sup> СанПиН 2.3.2.1078-01. Гигиенические требования безопасности и пищевой ценности пищевых продуктов от 06 ноября 2001 г.

<sup>11</sup> General Monograph 1433. Herbal drugs. European Pharmacopoeia. 10th ed. Supplement 10.5. Japanese Pharmacopoeia. 17th ed. English version. Tokyo; 2016.

**Таблица 2.** Содержание тяжелых металлов, мышьяка и алюминия в исследуемых образцах лекарственного сырья и лекарственных растительных препаратов на основе листьев мяты, мг/кг

**Table 2.** The content of heavy metals, arsenic, and aluminum in test samples of peppermint leaves herbal drug and herbal drug preparations, mg/kg

| Наименование образца<br>Sample name  | Al        | V           | Cr          | Mn         | Fe        | Co             | Ni          | Cu             | Zn          | As                 | Sr         | Mo           | Cd             | Ba             | Hg             | Pb             |
|--|-----------|-------------|-------------|------------|-----------|----------------|-------------|----------------|-------------|--------------------|------------|--------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| Мята перечной листья, «Фито-Эм»<br>Peppermint leaves, 'Fito-Em'                            | 436 ± 34  | 1,04 ± 0,09 | 1,13 ± 0,11 | 53,7 ± 1,2 | 363 ± 10  | 0,28 ± 0,02    | 5,25 ± 0,29 | 6,33 ± 0,05    | 13,8 ± 1,1  | <b>0,93 ± 0,02</b> | 39,6 ± 3,2 | 0,39 ± 0,01  | 0,02 ± 0,001   | 23,5 ± 1,3     | <n.o.<br><d.l. | 1,19 ± 0,09    |
| Мята перечной листья, «Лек-Ст»<br>Peppermint leaves, 'Lek-St'                              | 395 ± 24  | 0,74 ± 0,04 | 1,15 ± 0,10 | 32,1 ± 2,9 | 325 ± 23  | 0,25 ± 0,01    | 5,11 ± 0,04 | 7,15 ± 0,09    | 15,6 ± 1,2  | 0,34 ± 0,02        | 40,4 ± 1,2 | 0,41 ± 0,01  | 0,02 ± 0,001   | 21,7 ± 1,55    | 0,01 ± 0,001   | 0,49 ± 0,01    |
| Мята перечной листья, «Фито-Бот» 2019<br>Peppermint leaves, 'Fito-Bot' 2019                | 428 ± 17  | 1,02 ± 0,09 | 1,01 ± 0,09 | 25,7 ± 1,7 | 364 ± 9   | 0,27 ± 0,02    | 5,05 ± 0,06 | 7,28 ± 0,28    | 23,7 ± 1,0  | <b>0,75 ± 0,03</b> | 36,7 ± 3,1 | 0,43 ± 0,03  | 0,02 ± 0,001   | 15,1 ± 1,2     | <n.o.<br><d.l. | 1,19 ± 0,05    |
| Мята перечной листья, «Фито-Бот» 2020<br>Peppermint leaves, 'Fito-Bot' 2020                | 490 ± 23  | 0,89 ± 0,02 | 1,05 ± 0,10 | 29,3 ± 1,1 | 350 ± 14  | 0,25 ± 0,01    | 5,06 ± 0,31 | 6,52 ± 0,07    | 15,2 ± 0,9  | <b>1,47 ± 0,05</b> | 35,8 ± 2,7 | 0,31 ± 0,02  | 0,02 ± 0,001   | 29,7 ± 1,5     | 0,03 ± 0,001   | 2,57 ± 0,14    |
| Мята перечной листья,<br>«Красногорсклекарств»<br>Peppermint leaves, Krasnogorsklekarestva | 523 ± 22  | 1,01 ± 0,05 | 1,01 ± 0,08 | 58,7 ± 2,9 | 406 ± 35  | 0,25 ± 0,01    | 5,25 ± 0,28 | 7,25 ± 0,09    | 22,8 ± 0,7  | 0,25 ± 0,01        | 42,4 ± 4,1 | 0,42 ± 0,02  | 0,02 ± 0,001   | 22,6 ± 0,9     | <n.o.<br><d.l. | 0,31 ± 0,01    |
| Мята перечной листья, п. Конобеево<br>Peppermint leaves, Konobevo                          | 75 ± 4    | 0,54 ± 0,03 | 1,53 ± 0,05 | 20,7 ± 2,0 | 132 ± 11  | 1,53 ± 0,11    | 6,56 ± 0,3  | 20,1 ± 0,1     | 37,5 ± 1,98 | 0,05 ± 0,002       | 53,3 ± 3,8 | 0,51 ± 0,02  | 0,04 ± 0,002   | 25,9 ± 1,9     | <n.o.<br><d.l. | 1,43 ± 0,07    |
| Мята перечной листья, п. Абрамцево<br>Peppermint leaves, Abramtsevo                        | 133 ± 9   | 0,54 ± 0,02 | 1,25 ± 0,10 | 16,5 ± 0,5 | 200 ± 14  | 0,25 ± 0,01    | 5,05 ± 0,05 | 24,1 ± 1,7     | 42,8 ± 1,4  | 0,12 ± 0,01        | 64,4 ± 2,4 | 1,22 ± 0,11  | 0,08 ± 0,005   | 30,9 ± 1,3     | <n.o.<br><d.l. | 2,34 ± 0,12    |
| Мята перечной листья, г. Вольск<br>Peppermint leaves, Vol'sk                               | 243 ± 11  | 0,75 ± 0,04 | 2,02 ± 0,15 | 46,8 ± 3,6 | 204 ± 11  | <n.o.<br><d.l. | 0,25 ± 0,02 | <n.o.<br><d.l. | 21,8 ± 1,7  | 0,13 ± 0,01        | 82,4 ± 6,8 | 0,51 ± 0,03  | <n.o.<br><d.l. | <n.o.<br><d.l. | <n.o.<br><d.l. | <n.o.<br><d.l. |
| Травяной чай «Milford»<br>Herbal tea, 'Milford'  | 422 ± 31  | 1,21 ± 0,04 | 1,75 ± 0,13 | 89,8 ± 8,4 | 462 ± 29  | 0,25 ± 0,01    | 3,03 ± 0,12 | 10,8 ± 0,3     | 21,8 ± 1,1  | 0,25 ± 0,02        | 55,1 ± 4,6 | 1,28 ± 0,11  | 0,03 ± 0,003   | 17,6 ± 1,3     | <n.o.<br><d.l. | 0,55 ± 0,02    |
| Травяной чай «Сила природы»<br>Herbal tea 'Sila prirody'                                   | 882 ± 23  | 2,02 ± 0,18 | 2,75 ± 0,02 | 61,4 ± 1,9 | 662 ± 31  | 0,53 ± 0,02    | 5,05 ± 0,21 | 8,52 ± 0,5     | 23,4 ± 2,1  | 0,25 ± 0,02        | 39,4 ± 2,4 | 0,28 ± 0,01  | 0,03 ± 0,001   | 24,4 ± 2,01    | <n.o.<br><d.l. | 0,39 ± 0,01    |
| Травяной чай «Мята»<br>Herbal tea 'Myata'  | 281 ± 7   | 0,75 ± 0,05 | 1,25 ± 0,04 | 84,1 ± 1,9 | 291 ± 14  | 0,25 ± 0,01    | 1,75 ± 0,11 | 6,25 ± 0,42    | 14,5 ± 1,1  | 0,25 ± 0,01        | 37,3 ± 1,9 | 0,68 ± 0,02  | 0,03 ± 0,001   | 9,11 ± 0,39    | <n.o.<br><d.l. | 0,67 ± 0,04    |
| Травяной чай «Крымские традиции»<br>Herbal tea 'Krymskie traditsii'                        | 495 ± 35  | 1,02 ± 0,04 | 1,25 ± 0,12 | 115 ± 8    | 367 ± 22  | 0,25 ± 0,02    | 1,75 ± 0,06 | 12,8 ± 1,2     | 20,2 ± 1,6  | 0,125 ± 0,01       | 80,4 ± 4,9 | 0,43 ± 0,02  | <n.o.<br><d.l. | 62,9 ± 1,59    | <n.o.<br><d.l. | 0,18 ± 0,01    |
| Травяной чай «ALTAIVITA»<br>Herbal tea 'ALTAIVITA'   | 1534 ± 43 | 3,25 ± 0,22 | 3,03 ± 0,25 | 64,8 ± 6,3 | 1050 ± 99 | 0,51 ± 0,04    | 3,03 ± 0,24 | 9,25 ± 0,4     | 26,3 ± 2,3  | 0,25 ± 0,07        | 46,7 ± 2,2 | 0,09 ± 0,004 | 0,03 ± 0,001   | 32,3 ± 2,1     | <n.o.<br><d.l. | 0,48 ± 0,02    |

Содержание тяжелых металлов, мышьяка и алюминия в листьях мяты и продуктах на их основе

Продолжение таблицы 2  
Table 2 (continued)

| Наименование образца<br>Sample name                                  | Al             | V              | Cr             | Mn             | Fe             | Co             | Ni             | Cu             | Zn             | As                     | Sr             | Mo             | Cd              | Ba              | Hg             | Pb              |
|--|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|------------------------|----------------|----------------|-----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| Травяной чай «Мята марокканская»<br>Herbal tea 'Mята marokkanskaya'  | 400 ±<br>35    | 0,75 ±<br>0,06 | 1,25 ±<br>0,12 | 72,8 ±<br>4,1  | 312 ±<br>17    | 0,25 ±<br>0,01 | 1,75 ±<br>0,09 | 6,55 ±<br>0,44 | 14,3 ±<br>1,3  | 0,12 ±<br>0,01         | 18,8 ±<br>1,3  | 0,23 ±<br>0,01 | <п.о.<br><d.l.  | 14,4 ±<br>1,06  | <п.о.<br><d.l. | 0,21 ±<br>0,01  |
| Травяной чай «EASTFORD»<br>Herbal tea 'EASTFORD'                     | 418 ±<br>36    | 0,75 ±<br>0,06 | 1,75 ±<br>0,12 | 83,2 ±<br>4,2  | 351 ±<br>32    | 0,25 ±<br>0,01 | 1,75 ±<br>0,09 | 11,5 ±<br>0,7  | 15,8 ±<br>1,4  | 0,12 ±<br>0,01         | 26,0 ±<br>1,9  | 0,35 ±<br>0,02 | <п.о.<br><d.l.  | 16,5 ±<br>0,9   | <п.о.<br><d.l. | 0,27 ±<br>0,01  |
| БАД «BioniQ»<br>Dietary supplement 'BioniQ'                          | 730 ±<br>24    | 2,35 ±<br>0,14 | 1,75 ±<br>0,07 | 86,3 ±<br>1,0  | 720 ±<br>26    | 0,52 ±<br>0,04 | 2,23 ±<br>0,21 | 10,5 ±<br>0,2  | 20,5 ±<br>1,7  | 0,25 ±<br>0,06         | 96,1 ±<br>1,99 | 0,88 ±<br>0,06 | 0,03 ±<br>0,001 | 19,8 ±<br>0,7   | <п.о.<br><d.l. | 0,46 ±<br>0,02  |
| БАД «Наследие природы»<br>Dietary supplement 'Nasledie prirody'      | 4258 ±<br>166  | 9,25 ±<br>0,68 | 9,52 ±<br>0,28 | 86,3 ±<br>7,7  | 3119 ±<br>210  | 1,5 ±<br>0,09  | 5,75 ±<br>0,41 | 10,1 ±<br>0,9  | 20,6 ±<br>1,8  | <b>1,01 ±<br/>0,01</b> | 38,7 ±<br>3,3  | 0,34 ±<br>0,02 | 0,03 ±<br>0,001 | 55,7 ±<br>1,9   | <п.о.<br><d.l. | 1,96 ±<br>0,05  |
| Мята масло «Натуральные масла»<br>Peppermint oil 'Natural'nye masla' | 0,75 ±<br>0,02 | <п.о.<br><d.l. | 0,75 ±<br>0,04 | <п.о.<br><d.l. | <п.о.<br><d.l. | <п.о.<br><d.l. | 1,42 ±<br>0,12 | 1,01 ±<br>0,01 | 1,75 ±<br>0,08 | <п.о.<br><d.l.         | 0,31 ±<br>0,02 | <п.о.<br><d.l. | <п.о.<br><d.l.  | 0,16 ±<br>0,01  | <п.о.<br><d.l. | 0,06 ±<br>0,001 |
| Мята перечной масло «Ботаника»<br>Peppermint oil 'Botanika'          | 0,51 ±<br>0,04 | <п.о.<br><d.l. | 1,25 ±<br>0,09 | <п.о.<br><d.l. | <п.о.<br><d.l. | <п.о.<br><d.l. | 1,75 ±<br>0,11 | 0,54 ±<br>0,03 | 4,25 ±<br>0,21 | <п.о.<br><d.l.         | 0,13 ±<br>0,01 | <п.о.<br><d.l. | <п.о.<br><d.l.  | 0,10 ±<br>0,01  | <п.о.<br><d.l. | 0,08 ±<br>0,001 |
| Мята перечной масло, «ПК Аспера»<br>Peppermint oil, 'Aspera'         | 0,51 ±<br>0,05 | <п.о.<br><d.l. | 1,56 ±<br>0,12 | <п.о.<br><d.l. | <п.о.<br><d.l. | <п.о.<br><d.l. | <п.о.<br><d.l. | 1,25 ±<br>0,09 | 13,3 ±<br>0,9  | <п.о.<br><d.l.         | 0,15 ±<br>0,01 | <п.о.<br><d.l. | <п.о.<br><d.l.  | 0,08 ±<br>0,001 | <п.о.<br><d.l. | 0,08 ±<br>0,001 |
| Мята перечной настойка, «Бэгриф»<br>Peppermint tincture, 'Begrif'    | 0,25 ±<br>0,06 | <п.о.<br><d.l. | 1,01 ±<br>0,10 | <п.о.<br><d.l. | <п.о.<br><d.l. | <п.о.<br><d.l. | 0,25 ±<br>0,02 | 1,25 ±<br>0,06 | 0,75 ±<br>0,02 | <п.о.<br><d.l.         | 0,13 ±<br>0,01 | <п.о.<br><d.l. | <п.о.<br><d.l.  | 0,08 ±<br>0,001 | <п.о.<br><d.l. | 0,08 ±<br>0,002 |

**Примечание.** «п.о.» – предел обнаружения. Жирным шрифтом выделено превышение ПДК (As – 0,5 мг/кг).  
**Note.** d.l. – detection limit. Bold font indicates the overrange of Permitted Daily Concentration (As – 0,5 mg/kg).

с литературными данными по содержанию этого элемента в листьях мяты, произрастающей на незагрязненной горной местности [6, 7]. Можно предположить, что такой уровень содержания As в мяте физиологически обоснован и является ее специфической характеристикой. Образцы, произрастающие на местности, загрязненной соединениями As, показывают заметно более высокое его содержание в листьях мяты (10–216 мг/кг) [6, 8, 23]. Необходимо проведение дополнительных исследований по установлению формы (органической или неорганической) соединений As, накапливающихся в листьях мяты перечной. В том случае если преобладают нетоксичные органические соединения As, следует вводить индивидуальную норму для валового содержания данного токсиканта в ЛРС и ЛРП на основе листьев мяты перечной или нормировать содержание исключительно неорганической формы.

Среднее содержание тяжелых металлов в образцах мяты убывает в следующем ряду: Al>Fe>Mn>Sr>Ba>Zn>Cu>Ni>Cr>V>Pb>Mo>Co>Cd>Hg. Обращает на себя внимание, что среднее содержание Cu, Mn и Zn в листьях мяты перечной отечественного производства практически

не изменилось за последнее десятилетие, при этом концентрация Pb заметно увеличилась, а Cd уменьшилась [19].

Следует отметить, что абсолютное содержание химического элемента в растении во многом зависит от его взаимодействия с другими элементами [24, 25]. Взаимодействие между химическими элементами может быть антагонистическим или синергическим. Антагонизм возникает, когда совместное физиологическое действие одного или более элементов меньше суммы действия элементов, взятых по отдельности, а синергизм – когда совместное действие больше [24, 25]. Такие взаимодействия связывают со способностью одного элемента ингибировать или стимулировать поглощение растениями других элементов [25]. Для оценки взаимного влияния Al, тяжелых металлов и As а накопление листьями мяты были рассчитаны непараметрические коэффициенты корреляции Спирмена как наиболее подходящие для оценки скошенных распределений [26]. Результаты расчета представлены в таблице 4.

Полученные значения интерпретировали по шкале Чеддока, в соответствии

Таблица 3. Нормы содержания элементов-токсикантов

Table 3. Limits for elemental toxicants

| Нормативная документация<br><i>Regulatory documents</i>   | Элементы-токсиканты, мг/кг<br><i>Elemental toxicants, mg/kg</i>   |     |  |     |
|---|---|-----|--|-----|
|   | As  | Cd  | Hg   | Pb  |
| ГФ РФ XIV <sup>12</sup><br><i>Russian State Pharmacopeia, 14th</i> <sup>12</sup>  | 0,5<br>(90 Ламинария) <sup>13</sup><br>(90 for Kelp) <sup>13</sup>  | 1,0 | 0,1  | 6,0 |
| СанПиН 2.3.2.1078–01 для БАД <sup>14</sup><br><i>Sanitary regulation SanPiN 2.3.2.1078–01 for dietary supplements</i> <sup>14</sup> | 0,5   | 1,0 | 0,1  | 6,0 |
| Фармакопея Евразийского экономического союза <sup>15</sup><br><i>Pharmacopoeia of the Eurasian Economic Union</i> <sup>15</sup>     | 0,5   | 1,0 | 0,1  | 6,0 |
| USP43-NF38 <sup>16</sup>  | Неорганический<br><i>Inorganic</i><br>2,0   | 0,5 | 1,0<br>(метилртуть 0,2)<br>(methylmercury 0,2) | 5,0 |
| Ph. Eur. 10.5 <sup>17</sup>   | Общие нормы отсутствуют<br>(90 Ламинария) <sup>18</sup><br><i>No accepted limits</i><br>(90 for Kelp) <sup>18</sup> | 1,0 | 0,1  | 5,0 |

<sup>12</sup> ОФС.1.5.3.0009.15. Определение содержания тяжелых металлов и мышьяка в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. М.; 2018.

<sup>13</sup> ФС.2.5.0080.18. Ламинарии слоевища (морская капуста). Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. М.; 2018.

<sup>14</sup> СанПиН 2.3.2.1078-01. Гигиенические требования безопасности и пищевой ценности пищевых продуктов.

<sup>15</sup> ОФС.2.4.27. Тяжелые металлы и мышьяк в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах. Фармакопея Евразийского экономического союза.

<sup>16</sup> Elemental impurities—procedures. General chapters 233. United State Pharmacopoeia USP43–NF38. Rockville, MD; 2020.

<sup>17</sup> General Monograph 2.4.27. Heavy metals analysis in herbal drugs and herbal drug preparations. European Pharmacopoeia. 10th ed. Supplement 10.5.

<sup>18</sup> Monograph 01/2008:1426. Kelp. European Pharmacopoeia. 10th ed. Strasbourg; 2020.

Таблица 4. Коэффициенты парной корреляции Спирмена для изученных химических элементов

Table 4. Spearman paired correlation coefficients for elemental toxicants

|    | Al          | As          | Ba          | Cd    | Co           | Cr    | Cu          | Fe          | Mn           | Mo    | Ni          | Pb    | Sr    | V     |
|----|-------------|-------------|-------------|-------|--------------|-------|-------------|-------------|--------------|-------|-------------|-------|-------|-------|
| Al |             |             |             |       |              |       |             |             |              |       |             |       |       |       |
| As | 0,44        |             |             |       |              |       |             |             |              |       |             |       |       |       |
| Ba | 0,42        | 0,19        |             |       |              |       |             |             |              |       |             |       |       |       |
| Cd | -0,32       | -0,14       | 0,01        |       |              |       |             |             |              |       |             |       |       |       |
| Co | <b>0,60</b> | 0,09        | 0,39        | -0,04 |              |       |             |             |              |       |             |       |       |       |
| Cr | 0,32        | 0,22        | <b>0,54</b> | -0,07 | <b>0,68</b>  |       |             |             |              |       |             |       |       |       |
| Cu | 0,03        | -0,37       | 0,29        | 0,16  | 0,37         | 0,01  |             |             |              |       |             |       |       |       |
| Fe | <b>0,94</b> | 0,38        | <b>0,55</b> | -0,06 | <b>0,61</b>  | 0,41  | -0,07       |             |              |       |             |       |       |       |
| Mn | 0,47        | -0,21       | 0,30        | -0,32 | <b>-0,56</b> | 0,29  | -0,24       | 0,33        |              |       |             |       |       |       |
| Mo | -0,42       | -0,26       | -0,17       | 0,09  | -0,14        | -0,19 | <b>0,49</b> | -0,21       | 0,00         |       |             |       |       |       |
| Ni | 0,23        | 0,44        | 0,18        | 0,27  | 0,49         | 0,20  | 0,29        | 0,23        | <b>-0,57</b> | -0,07 |             |       |       |       |
| Pb | -0,25       | <b>0,63</b> | 0,23        | -0,01 | 0,31         | 0,25  | 0,35        | 0,22        | <b>-0,58</b> | 0,18  | <b>0,52</b> |       |       |       |
| Sr | 0,05        | -0,31       | 0,28        | -0,03 | 0,00         | -0,07 | 0,31        | -0,09       | 0,16         | 0,48  | -0,31       | -0,02 |       |       |
| V  | <b>0,91</b> | 0,36        | <b>0,55</b> | -0,08 | <b>0,64</b>  | 0,41  | -0,06       | <b>0,99</b> | 0,32         | -0,20 | 0,22        | 0,23  | -0,05 |       |
| Zn | 0,01        | -0,36       | 0,17        | 0,08  | 0,37         | 0,01  | <b>0,86</b> | -0,07       | -0,47        | 0,4   | 0,38        | 0,38  | 0,34  | -0,04 |

Примечание. Жирным шрифтом выделены коэффициенты Спирмена, свидетельствующие о наличии заметной (0,5–0,7), высокой (0,7–0,9) и сильной (0,9–1,0) взаимосвязи между элементами.

Note. Highlighted in bold are the Spearman coefficients indicating a moderate (0.5–0.7), high (0.7–0.9), and very high (0.9–1.0) correlation between the elements.

с которой интервалы значений коэффициентов корреляции 0,1–0,3; 0,3–0,5; 0,5–0,7; 0,7–0,9 и 0,9–1,0 соответствуют слабой, умеренной, заметной, высокой и сильной взаимосвязи [26]. Согласно данным таблицы 4, наблюдается сильная связь между содержанием в листьях мяты Al и V, Al и Fe, Fe и V, то есть эти 3 элемента способствуют взаимному накоплению в листьях мяты. Также обнаружена высокая связь между содержанием Cu и Zn. Синхронное увеличение содержания этих элементов в листьях мяты свидетельствует о том, что присутствует синергизм поглощения этим растением. Следует отметить, что синергическое взаимодействие между микроэлементами обычно не наблюдается [25]. Заметная обратная связь обнаружена для пар элементов Ni/Mn, Pb/Mn и Co/Mn, то есть Mn проявляет антагонистическое действие на поглощение мятой Ni, Pb и Co. Согласно литературным данным, Mn наряду с Fe, Cu и Zn является ключевым элементом в физиологии растений. Для этих четырех элементов наблюдалось максимальное число антагонистических реакций, их функции связаны с процессами поглощения и с ферментативными реакциями. Среди остальных микроэлементов в антагонистических отношениях к этой четверке часто оказываются Cr, Mo и Se [25].

Сравнительный анализ содержания элементов-токсикантов в ЛРС «листья мяты перечной» и соответствующих ЛРП показал, что при отсутствии экстракции элементы-токсиканты переходят из ЛРС в ЛРП без потерь. Содержание Al, V, Cr, Mn, Fe в чае и БАД превышает их содержание в листьях мяты и ЛРП на их основе. Так, диапазон содержания элементов в листьях мяты и ЛРП (а) и сухих чаях и БАД на их основе (б) составляет для Al 75–523 мг/кг (а) и 281–4258 мг/кг (б), для V 0,54–1,04 мг/кг (а) и 0,75–9,25 мг/кг (б), для Cr 1,01–2,02 мг/кг (а) и 1,25–9,52 мг/кг (б), для Mn 16,5–58,7 мг/кг (а) и 61,4–115 мг/кг (б), для Fe 132–406 мг/кг (а) и 291–3119 мг/кг (б). К сожалению, мы не располагали данными по прослеживаемости получения чаев и БАД из исходного растительного сырья, которые могли бы объяснить полученный результат. Можно предположить, что это связано с менее тщательным контролем сырья при производстве пищевых продуктов и БАД по сравнению с лекарственными средствами. Согласно требованиям ГФ РФ<sup>19</sup> ЛРП подвергают выборочному контролю на содержание тяжелых металлов и As не реже одного раза в год (одна серия каждого наименования), в то время как требований к периодичности контроля БАД на содержание этих элементов-токсикантов в нормативной документации

<sup>19</sup> ОФС.1.5.3.0009.15. Определение содержания тяжелых металлов и мышьяка в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. М.; 2018.

не приводится, регламентируется проверка данных показателей государственными органами лишь при их регистрации<sup>20</sup>.

В ЛРП с глубокой степенью переработки листьев мяты ряд элементов (V, Mn, Fe, Co, As, Mo, Cd, Hg) не обнаружен. Можно предположить, что они не переходят из ЛРС в масла и настойки. Содержание других элементов в данных видах ЛРП ниже, чем в ЛРС. Так, содержание Al в маслах и настойке составляет 0,25–0,75 мг/кг (75–523 мг/кг в листьях), для Cr 0,75–1,56 мг/кг (1,01–2,02 мг/кг в листьях), для Ni 0,00–1,75 мг/кг (0,25–6,56 мг/кг в листьях), для Cu 0,54–1,25 мг/кг (0,00–7,28 мг/кг в листьях), для Zn 0,75–13,3 мг/кг (13,8–42,8 мг/кг в листьях), для Sr 0,13–0,31 мг/кг (35,8–82,4 мг/кг в листьях), для Ba 0,08–0,16 мг/кг (0,00–30,9 мг/кг в листьях). В целом содержание всех нормируемых элементов-токсикантов в маслах и настойке не превышает установленных в нормативной документации различных стран пределов их содержания.

### Выводы

На основе полученных экспериментальных данных по содержанию тяжелых металлов, Al

и As в исследуемых листьях мяты и продуктах их переработки можно сделать следующие выводы: 1) содержание As в листьях мяты в ряде случаев превышает норму, приведенную в ГФ РФ XIV изд. Предположительно такое превышение не связано с действием антропогенного фактора, а является специфической характеристикой данного растения; 2) накопление химических элементов листьями мяты имеет ряд особенностей. Установлен синергизм поглощения мятой Al, Fe и V, а также Cu и Zn. Показано, что Mn оказывает антагонистическое действие на поглощение мятой Ni, Pb и Co; 3) степень переработки оказывает существенное влияние на переход химических элементов из ЛРС «листья мяты перечной» в ЛРП на ее основе; 4) в некоторых случаях содержание элементов-токсикантов в сухих чаях и БАД на основе листьев мяты существенно выше, чем в соответствующих ЛРС и ЛРП. Можно предположить, что это связано с менее тщательным контролем сырья при производстве пищевых продуктов и БАД по сравнению с лекарственными средствами.

### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Muntean D, Licker M, Alexa E, Popescu I, Jianu C, Buda V, et al. Evaluation of essential oil obtained from *Mentha piperita* L. against multidrug-resistant strains. *Infect Drug Resist.* 2019;12:2905–14. <https://doi.org/10.2147/IDR.S218141>
- Kowalczyk A, Piątkowska E, Kuś P, Marijanović Z, Jerković I, Tuberoso CI, et al. Volatile compounds and antibacterial effect of commercial mint cultivars – chemotypes and safety. *Ind Crops Prod.* 2021;166:113430. <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2021.113430>
- Сажина НН, Мисин ВМ, Короткова ЕИ. Исследование антиоксидантных свойств водного экстракта мяты электрохимическими методами. *Химия растительного сырья.* 2010;(4):77–82. [Sazhina NN, Misin VM, Korotkova EI. Investigation of the antioxidant properties of an aqueous extract of mint by electrochemical methods. *Khimiya rastitel'nogo syr'ya = Chemistry of Plant Raw Material.* 2010;(4):77–82 (In Russ.)]
- Cocan I, Alexa E, Danciu C, Radulov I, Galuscan A, Obistioiu D, et al. Phytochemical screening and biological activity of *Lamiaceae* family plant extracts. *Exp Ther Med.* 2018;15(2):1863–70. <https://doi.org/10.3892/etm.2017.5640>
- Pittler MH, Ernst E. Peppermint oil for irritable bowel syndrome: a critical review and metaanalysis. *Am J Gastroenterol.* 1998;93(7):1131–5. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.1998.00343.x>
- Nair B. Final report on the safety assessment of *Mentha Piperita* (Peppermint) Oil, *Mentha Piperita* (Peppermint) Leaf Extract, *Mentha Piperita* (Peppermint) Leaf, and *Mentha Piperita* (Peppermint) Leaf Water. *Int J Toxicol.* 2001;20 Suppl 3:61–73. <https://doi.org/10.1080/10915810152902592>
- Szakova J, Tlustoš P, Goessler W, Pokorný T, Findenig S, Balik J. The effect of soil contamination level and plant origin on contents of arsenic, cadmium, zinc, and arsenic compounds in *Mentha aquatica* L. *Arch Environ Prot.* 2011;37(2):109–21.
- Begaa S, Messaoudi M. Toxicological aspect of some selected medicinal plant samples collected from Djelfa, Algeria Region. *Biol Trace Elem Res.* 2019;187(1):301–6. <https://doi.org/10.1007/s12011-018-1365-3>
- Baroni F, Boscagli A, Di Lella LA, Protano G, Riccobono F. Arsenic in soil and vegetation of contaminated areas in southern Tuscany (Italy). *J Geochem Explor.* 2004;81(1–3):1–14. [https://doi.org/10.1016/S0375-6742\(03\)00208-5](https://doi.org/10.1016/S0375-6742(03)00208-5)
- Derkach TM, Baula OP. Pharmacopoeia methods for elemental analysis of medicines: a comparative study. *Bulletin of Dnipropetrovsk University. Series Chemistry.* 2017;25(2):73–83. <https://doi.org/10.15421/081711>
- Balaram V. Recent advances in the determination of elemental impurities in pharmaceuticals – Status, challenges and moving frontiers. *TrAC Trends Anal Chem.* 2016;(80):83–95. <https://doi.org/10.1016/j.trac.2016.02.001>

<sup>20</sup> Технический регламент Таможенного союза ТР ТС 021/2011. О безопасности пищевой продукции.

12. Минтель МВ, Землянова МА, Жданова-Заплесвичко ИГ. Некоторые аспекты совместного действия алюминия и фтора на организм человека (обзор литературы). *Экология человека*. 2018;(9):12–7. [Mintel MV, Zemlyanova MA, Zhdanova-Zaplesvichko IG. Some aspects of synergetic action of aluminum and fluorine on human body (literature review). *Ekologiya cheloveka = Human Ecology*. 2018;(9):12–7 (In Russ.)]
13. Яковлева ОВ. Фитотоксичность ионов алюминия. *Труды по прикладной ботанике, генетике и селекции*. 2019;179(3):315–31. [Yakovleva OV. Phytotoxicity of aluminum ions. *Trudy po prikladnoy botanike, genetike i selektsii = Proceedings on Applied Botany, Genetics and Breeding*. 2019;179(3):315–31 (In Russ.)] <https://doi.org/10.30901/2227-8834-2018-3-315-331>
14. Шукин ВМ, Жигилей ЕС, Ерина АА, Швецова ЮН, Кузьмина НЕ, Лутцева АИ. Валидация методики определения ртути, свинца, кадмия и мышьяка в лекарственном растительном сырье и лекарственных средствах на его основе методом масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой. *Химико-фармацевтический журнал*. 2020;54(9):57–64. <https://doi.org/10.30906/0023-1134-2020-54-9-57-64> [Shchukin VM, Zhigilei ES, Erina AA, Shvetsova YuN, Kuz'mina NE, Lutseva AI. Validation of an ICP-MS method for the determination of mercury, lead, cadmium and arsenic in medicinal plants and related drug preparations. *Pharm Chem J*. 2020;54(9):968–976 <https://doi.org/10.1007/s11094-020-02306-8>]
15. Vasil'eva IE, Shabanova EV. Plant-matrix certified reference materials as a tool for ensuring the uniformity of chemical measurements. *J Anal Chem*. 2021;76(2):137–55. <https://doi.org/10.1134/S1061934821020143>
16. Шукин ВМ, Северинова ЕЮ, Кузьмина НЕ, Яшкир ВА, Меркулов ВА. Усовершенствование методики пробоподготовки при количественном определении тяжелых металлов в цветках ромашки аптечной (*Matricaria chamomilla*) методом ИСП-АЭС. *Успехи современного естествознания*. 2016;(6):53–8. [Shchukin VM, Severinova EYu, Kuz'mina NE, Yashkir VA, Merkulov VA. The improving method of sample preparation for the quantitative determination of heavy metals in the flowers of chamomile (*Matricaria chamomilla*) by ICP-AES. *Uspexhi sovremennogo estestvoznaniya = Advances in Current Natural Sciences*. 2016;(6):53–8 (In Russ.)]
17. Chien MY, Yang CM, Huang CM, Chen CH. Monitoring of toxic heavy metals contamination in commonly used Chinese materia medica. *SN Appl Sci*. 2020;2:1432. <https://doi.org/10.1007/s42452-020-03227-7>
18. Шукин ВМ, Ерина АА, Лисман ЕС, Ваганова ОА. Проблемы нормирования мышьяка в бурых водорослях и лекарственных препаратах на их основе. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2019;9(3):167–72. [Shchukin VM, Erina AA, Lisman ES, Vaganova OA. Problems of establishing limits for arsenic content in brown algae and brown algae-containing medicinal products. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ehkspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya = Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2019;9(3):167–72 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2019-9-3-167-172>
19. Гравель ИВ, Цой ЯЭ, Денисова ТВ, Хотимченко СА. Тяжелые металлы в сырье и настоях мяты перечной. *Фармация*. 2013;(3):27–30. [Gravel' IV, Tsoi YaE, Denisova TV, Khotimchenko SA. Heavy metals in the raw materials and infusions of peppermint. *Farmatsiya = Pharmacy*. 2013;(3):27–30 (In Russ.)]
20. Скибина АА, Боков ДО, Гравель ИВ, Самылина ИА, Ермакова ВА. Идентификация фенольных соединений в грудном сборе № 4 и сухом экстракте на его основе методом ВЭЖХ. В кн.: *Гомеопатический ежегодник – 2019*. С. 545–7. [Skibina AA, Bokov DO, Gravel' IV, Samylina IA, Ermakova VA. Identification of phenolic compounds in breast collection No. 4 and dry extract based on it by HPLC. In: *Homeopathic Yearbook – 2019*. P. 545–7 (In Russ.)]
21. Ababneh FA. The hazard content of cadmium, lead, and other trace elements in some medicinal herbs and their water infusions. *Int J Anal Chem*. 2017;(1):1–8. <https://doi.org/10.1155/2017/6971916>
22. Rubio C, Lucas JRD, Gutiérrez AJ, Glez-Weller D, Marrero BP, Caballero JM, et al. Evaluation of metal concentrations in mentha herbal teas (*Mentha piperita*, *Mentha pulegium* and *Mentha* species) by inductively coupled plasma spectrometry. *J Pharm Biomed Anal*. 2012;71:11–7. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2012.07.015>
23. Zandsalimi S, Karimi N, Kohandel A. Arsenic in soil, vegetation and water of a contaminated region. *Int J Environ Sci Technol*. 2011;8:331–8. <https://doi.org/10.1007/BF03326220>
24. Спицына СФ, Томаровский АА, Оствальд ГВ. Проявление синергизма и антагонизма между ионами меди, цинка и марганца при поступлении их в растения. *Вестник Алтайского государственного аграрного университета*. 2014;10(120):29–32. [Spitsyna SF, Tomarovskiy AA, Ostwald GV. Synergism and antagonism of copper, zinc and manganese ions at their uptake by plants. *Vestnik Altayskogo gosudarstvennogo agrarnogo universiteta = Altai State Agrarian University Bulletin*. 2014;10(120):29–32 (In Russ.)]
25. Kabata-Pendias A. *Trace elements in soils and plants*. 4th ed. CRC press; 2011. <https://doi.org/10.1201/b10158>
26. Гржибовский АМ, Иванов СВ, Горбатова МА. Экологические (корреляционные) исследования в здравоохранении. *Наука и здравоохранение*. 2015;(5):5–18. [Grjibovski AM, Ivanov SV, Gorbatoва MA. Ecological (correlation) studies in health sciences. *Nauka i zdravookhranenie = Science and Healthcare*. 2015;(5):5–18 (In Russ.)]

**Вклад авторов.** В.М. Шукин – идея, планирование исследования, разработка дизайна исследования, анализ литературы, написание текста; Е.А. Блинкова – пробоподготовка, анализ образцов с помощью ИСП-МС, сбор и систематизация данных; Н.Е. Кузьмина – интерпретация результатов исследования, редактирование текста; А.И. Лутцева – ответственность за все аспекты работы.

**Благодарности.** Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00001-22-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР 121022400083-1).

**Конфликт интересов.** Н.Е. Кузьмина является членом редколлегии журнала «Ведомости НЦЭСМП. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств», остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

**Authors' contributions.** Viktor M. Shchukin—elaboration of the research concept, planning of the research, development of the research design, literature review, writing of the original draft; Elena A. Blinkova—sample preparation, sample analysis by ICP-MS, data collection and systematisation; Natalia E. Kuz'mina—interpretation of the research findings, writing—review and editing; Anna I. Luttseva—project administration, supervision.

**Acknowledgements.** The published study was carried out as part of publicly funded research project No. 056-00001-22-00 supported by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (R&D public accounting No. 121022400083-1).

**Conflict of interest.** Natalia E. Kuz'mina is a member of the Editorial Board of *The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. Regulatory Research and Medicine Evaluation*, the other authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

## ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

**Шукин Виктор Михайлович.**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9440-0950>  
[Schukin@expmed.ru](mailto:Schukin@expmed.ru)

**Блинкова Елена Александровна.**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4813-4740>  
[blinkovaea@expmed.ru](mailto:blinkovaea@expmed.ru)

**Кузьмина Наталия Евгеньевна**, д-р хим. наук.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9133-0835>  
[KuzminaN@expmed.ru](mailto:KuzminaN@expmed.ru)

**Лутцева Анна Ивановна**, канд. фарм. наук.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8752-5245>  
[Lutceva@expmed.ru](mailto:Lutceva@expmed.ru)

**Victor M. Shchukin.**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9440-0950>  
[Schukin@expmed.ru](mailto:Schukin@expmed.ru)

**Elena A. Blinkova.**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4813-4740>  
[blinkovaea@expmed.ru](mailto:blinkovaea@expmed.ru)

**Natalia E. Kuz'mina**, Dr. Sci. (Chem.).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9133-0835>  
[KuzminaN@expmed.ru](mailto:KuzminaN@expmed.ru)

**Anna I. Luttseva**, Cand. Sci. (Pharm.).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8752-5245>  
[Lutceva@expmed.ru](mailto:Lutceva@expmed.ru)

*Статья поступила 25.11.2021*

*После доработки 24.12.2021*

*Принята к печати 04.03.2022*

*Online first 29.04.2022*

*Article was received 25 November 2021*

*Revised 24 December 2021*

*Accepted for publication 4 March 2022*

*Online first 29 April 2022*



В.И. Петров<sup>1,2</sup>    
Б.Е. Толкачев<sup>1,2</sup>  

## Количественная клиническая фармакология и пациент-ориентированные технологии здравоохранения: перспективы 2030

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, пл. Павших Борцов, д. 1, Волгоград, 400131, Российская Федерация

<sup>2</sup> Государственное бюджетное учреждение «Волгоградский медицинский научный центр», пл. Павших Борцов, д. 1, Волгоград, 400131, Российская Федерация

✉ **Петров Владимир Иванович;** [vipetrov@volgmed.ru](mailto:vipetrov@volgmed.ru)

### РЕЗЮМЕ

Использование количественных (фармакостатистических) подходов при изучении зависимости между дозой лекарственного средства и фармакологическим ответом, а также для прогнозирования варибельности параметров этой зависимости с учетом пациент-специфических характеристик (ковариат) является одним из наиболее перспективных направлений развития классической клинической фармакологии, называемом фармакометрика. Цель работы — оценить значимость и перспективы развития количественной клинической фармакологии в условиях перехода системы здравоохранения на ценностно-обоснованную модель. Показано, что ключевыми предпосылками для развития фармакометрики явились разработка методологической математико-статистической базы, основанной на построении нелинейных смешанных регрессионных моделей, и становление парадигмы персонализированной медицины, нацеленной на разработку стратегий индивидуализированного назначения лекарственных препаратов. Обоснована необходимость использования сведений о зависимости «доза–эффект», полученных в результате надлежащим образом документированного поискового анализа информации, находящейся в существующих или вновь создаваемых базах данных. Дальнейшая интеграция фармакостатистического моделирования и технологий обработки данных реальной клинической практики, а также их включение в оценку клинико-экономической эффективности медицинских технологий позволят сократить время для принятия наиболее рациональных решений, способствуя тем самым переходу системы здравоохранения на ценностно-обоснованную модель.

**Ключевые слова:** фармакометрика; популяционное фармакокинетическое моделирование; прецизионная медицина; клиническая фармакология; оценка технологий здравоохранения

**Для цитирования:** Петров В.И., Толкачев Б.Е. Количественная клиническая фармакология и пациент-ориентированные технологии здравоохранения: перспективы 2030. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств.* 2022;12(2):205–213. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2022-12-2-205-213>

V.I. Petrov<sup>1,2</sup>    
B.E. Tolkachev<sup>1,2</sup> 

## Quantitative Clinical Pharmacology and Patient-Centered Healthcare Technologies: Perspectives 2030

<sup>1</sup> Volgograd State Medical University,  
1 Pavshikh Bortsov Sq., Volgograd 400131, Russian Federation

<sup>2</sup> Volgograd Medical Scientific Centre,  
1 Pavshikh Bortsov Sq., Volgograd 400131, Russian Federation

✉ **Vladimir I. Petrov**; [vipetrov@volgmed.ru](mailto:vipetrov@volgmed.ru)

### ABSTRACT

One of the most promising trends in clinical pharmacology is pharmacometrics, a combination of pharmacology and statistics that implements quantitative approaches for characterising dose–response relationships and predicting the variability of these relationships attributable to patient-specific characteristics (covariates). The aim of the study was to evaluate the significance of quantitative clinical pharmacology and discuss opportunities for its development in the context of health systems moving towards the value-based care model. The study showed that two key prerequisites for pharmacometrics development were the advancements in mathematical and statistical methodology based upon non-linear mixed effects regression modelling and the emergence of a personalised medicine paradigm aimed at creation of strategies for individualised prescribing of medicinal products. The study demonstrated the necessity for using the dose–response relationship information obtained by exploratory analysis of data stored in existing and newly created bases. Further integration of pharmacostatistical modelling and real-world data processing technologies, as well as their incorporation into clinical and economic evaluation of health technologies, will streamline decision making and, thus, facilitate the transition of health systems to the value-based model.

**Key words:** pharmacometrics; population pharmacokinetic modelling; precision medicine; clinical pharmacology; health technology assessment

**For citation:** Petrov V.I., Tolkachev B.E. Quantitative clinical pharmacology and patient-centered healthcare technologies: perspectives 2030. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya. Regulyatornye issledovaniya i ekspertiza lekarstvennykh sredstv = Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. Regulatory Research and Medicine Evaluation.* 2022;12(2):205–213. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2022-12-2-205-213>

### Введение

Цели и задачи клинической фармакологии как науки, призванной изучать все аспекты воздействия лекарственных средств на организм человека как на уровне индивида, так и на уровне популяций пациентов, остаются неизменными в течение нескольких десятилетий. Наиболее полное их изложение приведено в знаковом меморандуме «Клиническая фармакология в здравоохранении, образовании и науке», где подчеркивается, что клиническая фармакология априори является одной из наиболее интегративных наук, способных адаптировать и внедрять в медицинскую практику достижения молекулярной биологии, химии, математики и других смежных дисциплин [1]. Целью данной интеграции является как эффективное применение технологий рационального использования

лекарственных средств, так и совершенствование различных аспектов их клинической разработки. Разумеется, достижение этой цели возможно только при слаженной междисциплинарной работе не только врачей – клинических фармакологов на уровне отдельных лечебных учреждений и практического здравоохранения в целом, но и профильных экспертов, участвующих в разработке лекарственных средств на базе клинических центров и научно-исследовательских институтов [2].

Персонализированная (прецизионная) медицина по-прежнему остается одним из наиболее обсуждаемых направлений в контексте индивидуализации фармакотерапии, что, в первую очередь, подразумевает использование различных фармакогеномных и метаболомных биомаркеров для обоснования выбора лекарственных

препаратов, оптимизации режима их дозирования, а также мониторинга ответа на терапию [3, 4]. Несмотря на то что данная парадигма успешно внедрена в схемы диагностики и лечения многих заболеваний, зарубежные эксперты отмечают, что первоначальный оптимизм относительно революционного потенциала технологий персонализированной медицины, преобладавший в профессиональной среде в течение первого десятилетия XXI века, в последние годы все больше оборачивается скепсисом. Является ли это признаком того, что потенциально мощный инструмент не оправдал ожиданий? Справедливо ли транслировать заявляемый кризис персонализированной медицины также и на клиническую фармакологию, которая имеет ту же самую цель, весьма четко сформулированную в виде принципа: «Правильная доза Правильного препарата Правильному пациенту в Правильное время»?

Скепсис в отношении реальных перспектив персонализированной медицины во многом объясняется изначально завышенными ожиданиями со стороны профессионального сообщества и конечных потребителей. С объективной же точки зрения темпы внедрения новых технологий в клиническую практику за последние десятилетия демонстрируют стабильный рост, в особенности если речь идет о таких методологических аспектах прецизионной медицины, как:

- использование технологий секвенирования нового поколения и высокопроизводительных алгоритмов обработки получаемых данных;
- повышение доступности молекулярно-генетического тестирования, важность развития которого стала абсолютно очевидна в условиях пандемии;
- появление инновационных технологий лечения редких моногенных заболеваний и различных подтипов рака, включая разработку таргетных препаратов, для которых перечень изначально зарегистрированных показаний ограничен популяцией пациентов, выявленной на основе молекулярной диагностики [3, 4].

Цель работы – оценить значимость и перспективы развития количественной клинической фармакологии в условиях перехода системы здравоохранения на ценностно-обоснованную модель.

## Основная часть

Разработка индивидуализированных стратегий фармакотерапии априори требует выяснения клинической значимости отдельных факторов вариабельности фармакологического ответа на вводимую дозу лекарственных препаратов. Количественные методы оценки зависимости «доза–эффект» становятся одним из важнейших элементов работы клинических фармакологов. В этой связи термин «количественная клиническая фармакология» является в полной мере обоснованным. Отправной точкой становления фармакометрики (количественной клинической фармакологии) является внедрение популяционного фармакокинетического/фармакодинамического (ФК/ФД) моделирования, что стало возможным благодаря разработке соответствующего математического и статистического аппарата, а также необходимого программного обеспечения в начале 80-х годов прошлого века. Важность данного подхода подчеркивается в отдельных руководствах, изданных Управлением по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств (Food and Drug Administration, FDA) и Европейским агентством по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA), посвященных популяционной фармакокинетике и физиологически обоснованному фармакокинетическому моделированию. Понятия «количественная клиническая фармакология» и «фармакометрия», как правило, могут использоваться как взаимозаменяемые<sup>1</sup>.

Фармакометрия – раздел клинической фармакологии, формализующий использование математических (фармакостатистических) моделей для количественного изучения вклада и клинической значимости различных факторов вариабельности фармакокинетики и фармакодинамики лекарственного препарата. Примерами таких факторов, которые в контексте фармакостатистического моделирования называют ковариатами, могут являться носительство определенного генотипа, пол, возраст, функциональное состояние органов и систем, прием других лекарственных препаратов<sup>2</sup>. Согласно определению FDA, популяционная фармакокинетика подразумевает изучение факторов вариабельности фармакокинетических параметров на фоне использования стандартных режимов дозирования с целью разработки индивидуализированных схем назначения лекарственных препаратов в отдельных субпопуляциях пациентов<sup>3</sup>.

<sup>1</sup> Population pharmacokinetics. Guidance for industry. FDA; 2022.

CHMP/EWP/185990/06. Guideline on reporting the results of population pharmacokinetic analyses. EMA; 2007.

<sup>2</sup> CHMP/EWP/185990/06. Guideline on reporting the results of population pharmacokinetic analyses. EMA; 2007.

Нельзя не упомянуть одно из основополагающих руководств Международного совета по гармонизации технических требований к лекарственным средствам для медицинского применения (International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ICH), изданное в 1994 г.<sup>4</sup>, которое легло в основу соответствующего Руководства Евразийского экономического союза (ЕАЭС), принятого спустя 25 лет<sup>5</sup>. В документе подчеркивается, что для безопасного и эффективного применения лекарственного препарата у отдельных пациентов необходимо учитывать зависимость между дозой, концентрацией лекарственного препарата в крови и клиническим эффектом (эффективностью и нежелательными реакциями). На выбор начальной дозы также может оказывать влияние потенциальная межиндивидуальная вариабельность фармакодинамических эффектов при определенной концентрации лекарственного препарата в крови или ожидаемые межиндивидуальные фармакокинетические различия, которые могут быть обусловлены нелинейной кинетикой, метаболическим полиморфизмом или высокой вероятностью возникновения фармакокинетических лекарственных взаимодействий. При этом уполномоченным органам (экспертным организациям) следует принимать к рассмотрению, а разработчикам использовать сведения о зависимости «доза–эффект», полученные в результате внедрения новых подходов и концепций обоснованного и надлежащим образом документированного поискового анализа данных, находящихся в существующих или вновь создаваемых базах данных<sup>6</sup>.

Руководство<sup>7</sup> дает четкое указание, что уполномоченным регуляторным органам и экспертным организациям следует принимать к рассмотрению результаты, полученные путем применения таких статистических и фармакометрических методов, как:

- байесовский и популяционный методы;
- моделирование и ФК/ФД-подходы.

В частности, уже сегодня очевидно, что применение байесовских фармакологических методов оценки параметров популяционных фармакокинетических моделей играет важную роль в разработке оптимальных стратегий индивидуализации терапии на основании результатов

терапевтического мониторинга, что становится особенно актуальным для антибиотиков, применяемых в стационаре, и препаратов, назначаемых в комплексной терапии онкологических заболеваний [5].

Следует отметить, что за последние 20 лет по мере совершенствования методологии построения и валидации популяционных ФК/ФД-моделей использование моделирования и симуляции стало неотъемлемой частью доклинической и клинической разработки лекарственных препаратов. В этой связи одним из направлений, где популяционное ФК/ФД-моделирование является наиболее востребованным, в настоящий момент является педиатрическая клиническая фармакология [6]. Основными перспективными точками приложения моделирования и симуляции в педиатрической практике являются:

- оценка вариабельности фармакокинетических параметров;
- идентификация клинически значимых ковариат;
- прогнозирование фармакокинетических параметров у детей различных возрастных групп;
- использование симуляционных (виртуальных) клинических исследований в качестве этапа, предваряющего проведение реальных исследований;
- выбор оптимального режима дозирования.

Популяционная фармакокинетика и ФК/ФД-моделирование уже стали индустриальными стандартами, широко используемыми при оптимизации дизайна клинических исследований, прогнозировании зависимости «экспозиция–ответ» и поиска эффективных режимов дозирования у пациентов крайних возрастных групп, пациентов с редкими нозологиями, для которых возможность проведения дополнительных интервенционных исследований ограничена по организационным и этическим причинам. По мере того как методология построения и валидации таких количественных моделей становится все более и более стандартизированной, их роль выходит за рамки вспомогательной технологии при разработке лекарственного препарата, превращаясь в самостоятельный инструмент получения данных, достаточных для принятия регуляторных решений [7].

<sup>3</sup> Population pharmacokinetics. Guidance for industry. FDA; 2022.

<sup>4</sup> CPMP/ICH/378/95. ICH Topic E4. Dose response information to support drug registration. EMEA; 2006.

<sup>5</sup> Рекомендация Коллегии Евразийской экономической комиссии от 12.03.2019 № 8 «О Руководстве по подбору дозы лекарственных препаратов».

<sup>6</sup> Там же.

<sup>7</sup> Там же.

Таким образом, фармакометрия является следующим этапом эволюции подходов к изучению и прогнозированию значимости таких факторов variability фармакологического ответа, как демографические показатели (пол, возраст, социальный статус), фармакогенетические особенности, сопутствующие заболевания, лекарственные взаимодействия, а также приверженность назначенному лечению. Фактически фармакометрия представляет собой мощный инструмент для количественного описания природы variability фармакологического ответа и создания на основании ФК/ФД-моделей оптимальных схем назначения и дозирования лекарственных препаратов. Использование популяционных методов оценки variability ФК/ФД-параметров у пациентов отдельных групп становится все более перспективным, учитывая повышение роли данных реальной клинической практики для оценки безопасности пострегистрационного применения лекарственных препаратов [8].

Оценка влияния различных физиологических и патологических факторов на межличностную variability фармакокинетических параметров у человека является одной из главных задач современной клинической фармакологии, решение которой не представляется возможным без глубокой интеграции клинической фармакологии с биофармацевтикой, молекулярной биологией, биостатистикой и клинической информатикой. Как известно, эмпирическая экстраполяция на человека данных о фармакокинетических параметрах, полученных в доклинических исследованиях на животных, во многих случаях затруднена в связи с межвидовыми отличиями в механизмах адсорбции, распределения, метаболизма и выведения (absorption, distribution, metabolism and excretion, ADME), что требует внедрения новых подходов, в частности, физиологически обоснованного фармакокинетического моделирования (physiologically based pharmacokinetic modelling, PBPK) и количественной системной фармакологии (quantitative systems pharmacology, QSP) [8]. Данные инструменты позволяют моделировать метаболические пути препарата в организме, а также прогрессирование заболевания на фоне различных режимов терапии, учитывая межвидовые особенности и наиболее важные детерминанты фармакологического ответа (фармакогенетические, физиологические, средовые) [2].

Таким образом, использование симуляционных подходов, основанных на построении иерархических математических моделей ФК/ФД-процессов, становится методологиче-

ским фундаментом для наиболее перспективных междисциплинарных направлений клинической фармакологии и персонализированной медицины: фармакометрики и модель-информированной разработки лекарственных средств (model-informed drug discovery and development, MID3). Это позволяет сократить время вывода на рынок новых лекарственных препаратов, что становится особенно актуально на фоне сокращения ресурсов систем здравоохранения и необходимости оперативного ответа на возникающие инфекционные и неинфекционные угрозы общественному здоровью [9].

Скептическое отношение к моделированию в фармакологии как некоему черному ящику, создающему искусственную математическую конструкцию, не способную в должной мере отразить сложность организации биологических систем, усугубляется тем, что конечные потребители информации, полученной с использованием моделирования и симуляции, зачастую не обладают соответствующей подготовкой. Это во многом объясняет отсутствие данных популяционных ФК/ФД-исследований в составе регистрационных досье новых лекарственных препаратов на территории ЕАЭС.

Неизбежность повышения значимости и объема использования количественных фармакоэкономических методов на всех этапах разработки лекарственных средств обусловлена наблюдаемым в настоящее время лавинообразным увеличением объемов и типов данных, получаемых на протяжении жизненного цикла лекарственного препарата. В качестве принципиального долгосрочного тренда развития клинической фармакологии на ближайшие два десятилетия можно рассматривать углубление интеграции данных, получаемых в клинических исследованиях с данными реальной клинической практики [10].

Текущие подходы к дизайну клинических исследований лекарственных средств неизбежно будут претерпевать трансформацию, направленную на увеличение их репрезентативности и повышения соответствия реальной практике использования медицинских технологий.

Клиническая фармакология призвана выявлять и оценивать значимость факторов, способных объяснить как индивидуальную, так и межличностную variability зависимости «доза-эффект». Прогресс в изучении биомаркеров (геномных, протеомных, транскриптомных и др.) и широкое применение недоступных ранее вычислительных мощностей создают условия для проведения количественных

трансляционных исследований, использующих моделирование и симуляцию для проверки гипотез и подтверждения прогностической ценности различных биомаркеров. Таким образом, фактически уже сегодня мы можем наблюдать становление таких парадигм, как модель-информированная разработка лекарственных средств и, буквально в последний год, модель-информированная прецизионная медицина (model-informed precision medicine, MIPM). Этот этап эволюции персонализированной медицины (рис. 1) подразумевает интеграцию системной фармакологии, фармакометрики и технологий машинного обучения для оценки исходов лечения у отдельных субпопуляций пациентов (новоорожденных; пациентов с нарушенной функцией почек и печени; пациентов с отличиями в скорости метаболизма лекарственных препаратов) на основании моделирования и симуляции [11].

За последние два десятилетия научная и регуляторная парадигмы, диктующие стратегию поиска и доклинической разработки лекарственных средств, клинических исследований, а также условий вывода препарата на рынок, претерпели колоссальные изменения. Связано это как со снижением количества регистрируемых инновационных препаратов, так и с повышением запросов конечных потребителей – в лице национальных регуляторных органов, профессиональных медицинских сообществ и самих пациентов – на доступные и качественные лекарственные средства, а также на открытость данных, полученных в ходе изучения их эффективности и безопасности. Одним из следствий цифровой революции, происходящей в биомедицине и здравоохранении, является лавинообразное

увеличение количества чрезвычайно гетерогенной информации, собираемой не только в ходе доклинических и клинических исследований, но и поступающей от реальных пациентов косвенно через электронные медицинские карты и регистры пациентов либо напрямую от умных трекеров, мобильных устройств и датчиков мониторинга состояния здоровья. Залогом успешного применения полученной информации является разработка стандартов ее сбора, хранения и анализа, а также повышение качества коммуникации между основными субъектами обращения лекарственных средств [12].

Ключевой тренд клинической фармакологии, как и фармацевтической и медицинской отрасли в целом, на ближайшие два десятилетия будет заключаться в поступательном внедрении пациент-центричного подхода при разработке и применении лекарств. При этом базисом для него выступает группа взаимосвязанных информационно-технологических направлений развития (рис. 2), таких как:

- персонализированная медицина;
- математическое моделирование и симуляционные технологии в доклинических и клинических исследованиях;
- использование цифровых технологий сбора и обработки данных реальной клинической практики как нового инструмента доказательной медицины;
- широкое внедрение электронных медицинских карт;
- повышение доступа пациентов к качественным лекарственным средствам путем перевода системы лекарственного обеспечения на ценностно-обоснованную модель.



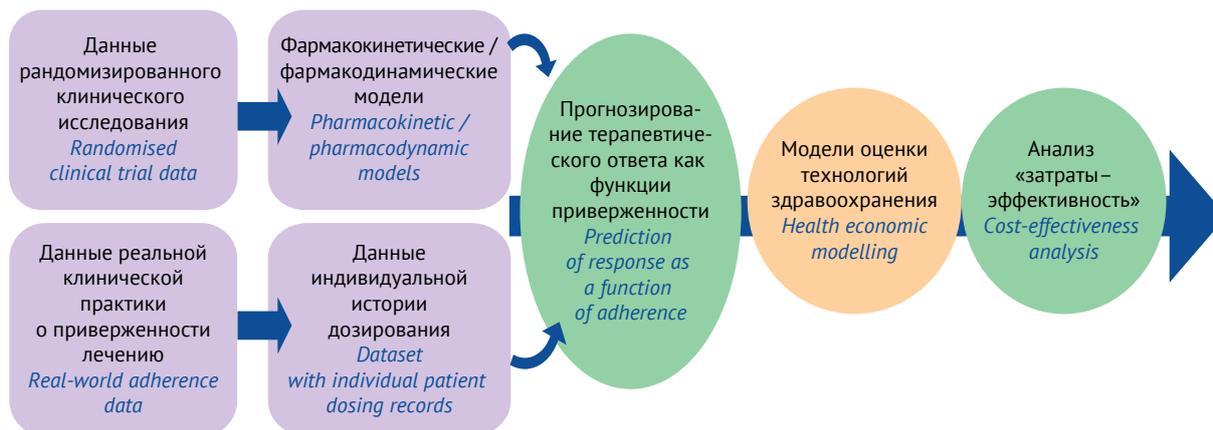
Рис. 1. Цикл интеграции биомедицинских и цифровых пациент-центричных технологий (по М. Pacanowski и соавт. [3], с изменениями)

Fig. 1. Integration of biomedical and digital patient-centric technologies (adapted from M. Pacanowski et al. [3])



**Рис. 2.** Основные тренды клинической разработки лекарственных средств (по М.Н. Шахин и соавт. [13], с изменениями)

**Fig. 2.** Trending areas of clinical product development (adapted from M.H. Shahin et al. [13])



**Рис. 3.** Интеграция данных реальной практики и фармакоэкономического моделирования в оценке клинико-экономической эффективности медицинских технологий (по В. Свифт и соавт. [12], с изменениями)

**Fig. 3.** Integration of real-world data processing and pharmacostatistical modelling into cost-effectiveness analysis of medical technologies (adapted from B. Swift et al. [12])

Расширение возможностей сбора и анализа данных реальной клинической практики использования лекарственных средств у отдельных когорт пациентов, которые зачастую не представлены в достаточном количестве в клинических исследованиях, станет в ближайшие годы важнейшим инструментом разработки персонализированных схем фармакотерапии, что имеет особое значение для пациентов с тяжелыми хроническими заболеваниями. В будущем мы ожидаем увидеть создание «бесшовного» взаимодействия подходов к моделированию и симуляции, а именно

фармакометрики (то есть популяционного ФК/ФД-моделирования), данных реальной клинической практики и клинико-экономического анализа (фармакоэкономического моделирования) для построения единой модели, в которой ФК/ФД-данные, получаемые в клинических исследованиях, информация о дозировании лекарственных средств и собираемые данные о приверженности к лечению (рис. 3) используются для более точного прогноза клинико-экономической эффективности терапии [14]. Мы ожидаем, что роль подобной синергии к 2030 г. будет лишь возрастать.

## Закключение

Очевидно, что клинико-фармакологические технологии уже давно выходят за рамки целей непосредственной разработки новых лекарственных средств и обсуждения вопросов их рационального назначения. На этом фоне роль количественных методов изучения эффективности и безопасности лекарственных средств будет неуклонно возрастать, что позволит:

- интегрировать данные, получаемые на всех этапах разработки лекарственных препаратов, а также в ходе их пострегистрационного применения;
- повысить эффективность взаимодействия основных стейкхолдеров со стороны производителей лекарственных средств, регуляторных и экспертных организаций;
- более объективно и своевременно оценивать потенциал той или иной медицинской технологии;
- внедрять в клиническую практику схемы персонализации назначения и дозирования лекарственных препаратов;
- повышать доступность инновационных методов лечения для пациентов за счет более

оперативного принятия информированных решений о реальной клинико-экономической ценности той или иной медицинской технологии.

Однако стремительный прогресс цифровых технологий в области создания и оптимизации назначения лекарственных средств не должен оставаться «вещью в себе», цифровизацией ради цифровизации. Успех внедрения новых технологий, новых сервисов и экосистем определяется не только и не столько сложностью и инновационностью технических решений, сколько реальными возможностями использовать их для принятия более рациональных решений по распределению имеющихся ресурсов хранения информации. В конечном счете все упомянутые новации должны преследовать главную цель – повышение реального качества оказания медицинской помощи, продолжительности и качества жизни населения. Решить эту сложнейшую задачу можно лишь в том случае, если эти технологии полноценно используются конечными потребителями, отвечая на наиболее острые вопросы, которые возникают перед врачами и пациентами.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Клиническая фармакология в здравоохранении, образовании и науке. *Качественная клиническая практика*. 2020;(25):7–66. [Clinical pharmacology in health care, teaching and research. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice*. 2020;(25):7–66 (In Russ.)] <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2020-52>
2. Mentré F, Friberg LE, Duffull S, French J, Lauffenburger DA, Lang Li, et al. Pharmacometrics and systems pharmacology 2030. *Clin Pharmacol Ther*. 2020;107(1):76–8. <https://doi.org/10.1002/cpt.1683>
3. Pacanowski M, Liu Q. Precision Medicine 2030. *Clin Pharmacol Ther*. 2020;107(1):62–4. <https://doi.org/10.1002/cpt.1675>
4. Denny JC, Collins FS. Precision medicine in 2030—seven ways to transform healthcare. *Cell*. 2021;184(6):1415–9. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.01.015>
5. Allegaert K, Flint R, Smits A. Pharmacokinetic modelling and Bayesian estimation-assisted decision tools to optimize vancomycin dosage in neonates: only one piece of the puzzle. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2019;15(9):735–49. <https://doi.org/10.1080/17425255.2019.1655540>
6. Mehrotra N, Bhattaram A, Earp JC, Florian J, Krudys K, Lee JE, et al. Role of quantitative clinical pharmacology in pediatric approval and labeling. *Drug Metab Dispos*. 2016;44(7):924–33. <https://doi.org/10.1124/dmd.116.069559>
7. Holford N, Karlsson MO. Time for quantitative clinical pharmacology: a proposal for a pharmacometrics curriculum. *Clin Pharmacol Ther*. 2007;82(1):103–5. <https://doi.org/10.1038/sj.clpt.6100231>
8. Jean D, Naik K, Milligan L, Hall S, Huang SM, Isoherranen N, et al. Development of best practices in physiologically based pharmacokinetic modeling to support clinical pharmacology regulatory decision-making—A workshop summary. *CPT: Pharmacometrics Syst Pharmacol*. 2021;10(11):1271–5. <https://doi.org/10.1002/psp4.12706>
9. Brouwer KLR, Schmidt S, Floren LC, Johnson JA. Clinical pharmacology education – the decade ahead. *Clin Pharmacol Ther*. 2020;107(1):37–9. <https://doi.org/10.1002/cpt.1652>
10. Van Driest SL, Choi L. Real-world data for pediatric pharmacometrics: can we upcycle clinical data for research use? *Clin Pharmacol Ther*. 2019;106(1):84–6. <https://doi.org/10.1002/cpt.1416>
11. Venkatakrishnan K, Benincosa LJ. Diversity and inclusion in drug development: rethinking intrinsic and extrinsic factors with patient centricity. *Clin Pharmacol Ther*. Published online September 22, 2021. <https://doi.org/10.1002/cpt.2416>
12. Swift B, Jain L, White C, Chandrasekaran V, Bhandari A, Hughes DA, Jadhav PR. Innovation at the intersection of clinical trials and real-world data science to advance patient care. *Clin Transl Sci*. 2018;11(5):450–60. <https://doi.org/10.1111/cts.12559>

13. Shahin MH, Abdel-Rahman S, Hartman D, Johnson JA, Mitchell DY, Reynolds KS, et al. The patient-centered future of clinical pharmacology. *Clin Pharmacol Ther.* 2020;107(1):72–5. <https://doi.org/10.1002/cpt.1681>
14. Hill-McManus D, Marshall S, Liu J, Willke RJ, Hughes DA. Linked pharmacometric-pharmacoeconomic modeling and simulation in clinical drug development. *Clin Pharmacol Ther.* 2021;110(1):49–63. <https://doi.org/10.1002/cpt.2051>

**Вклад авторов.** В.И. Петров – концепция, написание текста рукописи, внесение финальных правок, утверждение окончательного варианта статьи для публикации; Б.Е. Толкачев – литературный поиск, написание текста рукописи.

**Благодарности.** Работа выполнена без спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** В.И. Петров является заместителем главного редактора журнала «Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств», Б.Е. Толкачев заявляет об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

**Authors' contributions.** Vladimir I. Petrov – concept development, drafting, editing and correction of the manuscript, approval of the final version for publication; Boris E. Tolkachev – comprehensive literature search and drafting of the manuscript.

**Acknowledgements.** The study was performed without external funding.

**Conflict of interest.** Vladimir I. Petrov is a deputy editor-in-chief of *Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. Regulatory Research and Medicine Evaluation*, Boris E. Tolkachev declares no conflict of interest requiring disclosure in this article.

#### ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

**Петров Владимир Иванович**, академик РАН, д-р мед. наук, профессор.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0258-4092>  
[vipetrov@volgmed.ru](mailto:vipetrov@volgmed.ru)

**Толкачев Борис Евгеньевич**, канд. мед. наук.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7934-6586>  
[boris.volgmed@mail.ru](mailto:boris.volgmed@mail.ru)

**Vladimir I. Petrov**, Academician of RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0258-4092>  
[vipetrov@volgmed.ru](mailto:vipetrov@volgmed.ru)

**Boris E. Tolkachev**, Cand. Sci. (Med.).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7934-6586>  
[boris.volgmed@mail.ru](mailto:boris.volgmed@mail.ru)

Статья поступила 10.02.2022  
После доработки 14.04.2022  
Принята к печати 07.06.2022

Article was received 10 February 2022  
Revised 14 April 2022  
Accepted for publication 7 June 2022

#### АКТУАЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Медицинская наука является одной из самых быстроразвивающихся, что неизбежно приводит к возникновению новой медицинской терминологии. Академик РАН, Заслуженный деятель науки РФ, президент Волгоградского государственного медицинского университета, главный внештатный специалист – клинический фармаколог Минздрава России В.И. Петров предложил ввести в обращение новый термин – «фармакологистика».

Данный термин означает *способ мышления* врача – клинического фармаколога (ученого и практика) для оптимизации назначения лекарственных препаратов с учетом эффективности, безопасности, фармакоэпидемиологических данных, результатов фармакоэкономических исследований и формирования кратчайшего пути внедрения в реальную клиническую практику. Внедрение новых методов лечения в клиническую практику должно сопровождаться информационной поддержкой с надлежащей оценкой эффективности, безопасности, экономической обоснованности. По мнению автора, имеются все предпосылки к широкому использованию термина «фармакологистика» на всех этапах изучения и экспертизы лекарственных средств, включая доказательную фармакологию, RWD/RWE, фармакоэкономику, фармакоэпидемиологию и взаимозаменяемость лекарственных средств. Использование логистического подхода к лекарственным препаратам с выявленной высокой ценностью позволит оптимизировать лекарственное обеспечение и ускорит доступ пациентов к новым методам лечения.

\* Петров В.И. Фармакологистика – новая парадигма в клинической фармакологии. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета.* 2022;19(2):3–8. <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2022-19-2-3-8>



Е.М. Рычихина

## Особые меры в области процедуры регистрации лекарственных средств в условиях введения в отношении Российской Федерации экономических ограничений

*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*

✉ **Рычихина Екатерина Михайловна**; [richikhina@expmed.ru](mailto:richikhina@expmed.ru)

### РЕЗЮМЕ

Введение в 2022 году ограничительных мер экономического характера в отношении Российской Федерации потенциально создает угрозу нехватки или отсутствия ряда лекарственных средств, востребованных отечественным здравоохранением. В статье описаны законодательные меры, принимаемые на уровне правительства Российской Федерации, направленные на недопущение дефектуры лекарственных препаратов, в частности, рассмотрены особые требования к проведению экспертизы и регистрации лекарственных средств, в отношении которых возможен риск дефектуры. Особое внимание уделено срокам проведения экспертизы лекарственных средств и регистрационных процедур.

**Ключевые слова:** дефектура лекарственных препаратов; регистрация лекарственных средств; экспертиза лекарственных средств

**Для цитирования:** Рычихина Е.М. Особые меры в области процедуры регистрации лекарственных средств в условиях введения в отношении Российской Федерации экономических ограничений. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств.* 2022;12(2):214–221. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2022-12-2-214-221>

Е.М. Rychikhina

## Special Provisions for the Medicines Registration Procedure in Response to Economic Restrictions Imposed on the Russian Federation

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

✉ **Ekaterina M. Rychikhina**; [richikhina@expmed.ru](mailto:richikhina@expmed.ru)

### ABSTRACT

The economic sanctions imposed on the Russian Federation in 2022 create a potential risk of shortages or absence of a range of medicines demanded by the Russian healthcare system. The article describes the legislative measures by the Russian Government aimed at prevention of inventory shortages of medicinal products and, in particular, the special requirements to expert evaluation and registration of the medicines that could be affected by the risk. The article pays special attention to the time frames of assessment and registration procedures.

**Key words:** medicinal product shortages; registration of medicines; evaluation of medicines

**For citation:** Rychikhina E.M. Special provisions for the medicines registration procedure in response to economic restrictions imposed on the Russian Federation. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya. Regulyatornye issledovaniya i ekspertiza lekarstvennykh sredstv = Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. Regulatory Research and Medicine Evaluation.* 2022;12(2):214–221. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2022-12-2-214-221>

## Введение

Введение в отношении Российской Федерации ограничительных мер экономического характера создало вероятность возникновения дефектуры лекарственных препаратов (ЛП), что потенциально может угрожать лекарственной безопасности страны. В связи с этим Правительством Российской Федерации принят ряд мер, направленных на формирование устойчивой системы лекарственного обеспечения населения.

Речь идет в первую очередь о принятии постановлений Правительства Российской Федерации: от 23.03.2022 № 440 «Об утверждении особенностей внесения изменений в документы, содержащиеся в регистрационном досье на зарегистрированный лекарственный препарат для медицинского применения, в случае дефектуры или риска возникновения дефектуры лекарственных препаратов в связи с введением в отношении Российской Федерации ограничительных мер экономического характера» (далее – Постановление № 440), вступило в силу 24.03.2022, и от 05.04.2022 № 593 «Об особенностях обращения лекарственных средств для медицинского применения в случае дефектуры или риска возникновения дефектуры лекарственных препаратов в связи с введением в отношении Российской Федерации ограничительных мер экономического характера» (далее – Постановление № 593), вступило в силу 11.04.2022. Вышеуказанные постановления в соответствии с положениями ч. 8 ст. 13 и ч. 10 ст. 30 Федерального закона от 12.04.2022 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» установили особый порядок регуляторных процедур в сфере обращения лекарственных средств. Срок действия постановлений ограничен 31.12.2022 (рис. 1).

Дефектура или риск возникновения дефектуры лекарственных препаратов с указанием наименований (международных непатентованных, или химических, или группировочных), их форм, дозировок, наличие терапевтических аналогов и в иных случаях обращения

лекарственных препаратов определяются межведомственной комиссией, положение о которой и состав утверждаются Минздравом России (далее – межведомственная комиссия). Решение межведомственной комиссии оформляется заключением, форма которого также утверждается Минздравом России. В состав межведомственной комиссии включаются представители Министерства промышленности и торговли Российской Федерации, Федеральной таможенной службы, Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и других заинтересованных федеральных органов исполнительной власти.

Рассмотрим некоторые требования к проведению экспертизы и регистрации лекарственных средств, в отношении которых возможен риск дефектуры, изложенные в данных нормативных правовых актах.

## Особенности государственной регистрации лекарственных препаратов

Введение ограничительных мер экономического характера со стороны недружественных стран обусловило некоторые изменения в отношении процедуры регистрации лекарственных препаратов на территории Российской Федерации. Исчерпывающий перечень документов для регистрации лекарственных препаратов установлен п. 4 раздела II Постановления № 593. Проверка полноты, комплектности, достоверности и правильности оформления документов, представленных в форме электронных документов, подписанных электронной подписью, осуществляется Минздравом России.

Пунктами 5–9 Постановления № 593 установлены особенности предоставления документов для отдельных видов лекарственных препаратов, а именно:

«...5. При регистрации воспроизведенных лекарственных препаратов допускается представление в разделе доклинической документации, предусмотренной подпунктом “с” пункта 4 настоящего документа, вместо отчетов о результатах

собственных доклинических исследований лекарственного средства обзора научных работ о результатах доклинических исследований оригинального (референтного) лекарственного препарата.

6. При регистрации воспроизведенных лекарственных препаратов в виде твердых пероральных лекарственных форм немедленного высвобождения допускается представление в разделе клинической документации, предусмотренной подпунктом "г" пункта 4 настоящего документа, результатов исследований биоэквивалентности, проведенных в Российской Федерации, полученных в условиях *in vivo*, с приложением отчета о валидации биоаналитического метода.

Для I класса биофармацевтической системы классификации препаратов при подтверждении сопоставимой кинетики растворения референтному препарату допускается биовейвер с представлением в составе регистрационного досье в том числе следующих документов:

- обоснование отнесения действующего вещества к I классу по биофармацевтической системе классификации;
- аналитический отчет о проведении теста сравнительной кинетики растворения *in vitro*, включая протокол исследования, сведения об исследуемых сериях и сериях сравнения, подробное описание экспериментальных условий, результаты валидации использованных методов, индивидуальные и средние значения, а также соответствующие обобщающие статистики.

7. При государственной регистрации воспроизведенного лекарственного препарата для медицинского применения допустимо представление обзора научных работ о результатах клинических исследований вместо отчета о результатах собственных клинических исследований лекарственных препаратов для медицинского применения, которые:

- предназначены для парентерального (подкожного, внутримышечного, внутривенного, внутриглазного, внутрисуставного, внутривагинального, внутриматочного, интратрахеального, интратрахеального, интратрахеального) введения и представляют собой водные растворы;
- представляют собой растворы для перорального применения;
- произведены в форме порошков или лиофилизатов для приготовления растворов;
- являются газами;
- являются ушными или глазными лекарственными препаратами, произведенными в форме водных растворов;

- предназначены для местного применения и приготовлены в форме водных растворов;
- представляют собой водные растворы для использования в форме ингаляций с помощью небулайзера или в качестве назальных спреев, применяемых с помощью сходных устройств.

Если составы вспомогательных веществ различаются, заявитель должен представить доказательства того, что используемые в таких концентрациях вспомогательные вещества не влияют на безопасность и (или) эффективность лекарственного препарата для медицинского применения.

8. При регистрации биоаналогичных лекарственных препаратов требуется представление результатов собственных клинических исследований со сравнительной оценкой фармакокинетических, фармакодинамических показателей, иммуногенности, безопасности и эффективности.

Допускается представление в разделе клинической документации, предусмотренной подпунктом "г" пункта 4 настоящего документа, сводного краткого отчета (по итогам II и (или) III фазы исследования) об имеющихся на момент подачи заявления о государственной регистрации биоаналогичного лекарственного препарата результатах изучения фармакокинетических, фармакодинамических показателей, эффективности, безопасности и иммуногенности лекарственного препарата в рамках клинических исследований, содержащего всю доступную информацию о физических, химических, фармацевтических, фармакологических, токсикологических, фармакокинетических, метаболических и клинических свойствах лекарственного препарата.

Необходимо представить результаты собственных сравнительных доклинических исследований, подтверждающих аналогичность физико-химических и функциональных свойств референтному препарату.

9. При государственной регистрации орфанного лекарственного препарата для формирования раздела клинической документации, предусмотренного подпунктом "г" пункта 4 настоящего документа, в регистрационном досье представляются отчеты о результатах клинических исследований орфанного лекарственного препарата, имеющиеся на момент подачи заявления о государственной регистрации, в том числе выполненных за пределами Российской Федерации, в соответствии

с правилами надлежащей клинической практики, включающие:

- отчеты об исследованиях биодоступности;
- отчеты о фармакокинетических исследованиях;
- отчеты о фармакодинамических исследованиях;
- отчеты о клинических исследованиях эффективности и безопасности» (рис. 1).

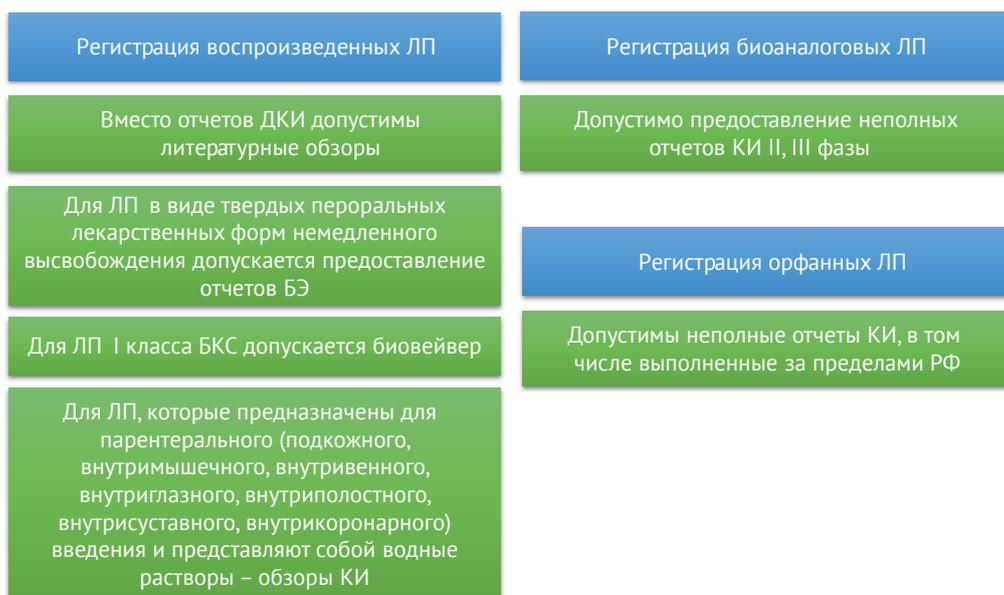
В рамках принятия решения о государственной регистрации ЛП Минздрав России как регулятор вправе установить при необходимости одно или несколько следующих условий:

- а) введение ограничений по применению лекарственного препарата для его безопасного применения;
- б) обязательность проведения пострегистрационных клинических исследований, результаты которых являются основанием для оценки отношения ожидаемой пользы к возможному риску применения лекарственного препарата при подтверждении его государственной регистрации;
- в) требования к маркировке лекарственного препарата;
- г) представление в Федеральную службу по надзору в сфере здравоохранения, в том числе с использованием сайтов в сети Интернет и мобильных приложений, сообщений о побочных действиях, нежелательных реакциях, серьезных нежелательных и непредвиденных нежелательных реакциях при применении лекарственного препарата, об особенностях его

взаимодействия с другими лекарственными препаратами, индивидуальной непереносимости, а также об иных фактах и обстоятельствах, представляющих угрозу жизни или здоровью человека или влияющих на изменение отношения ожидаемой пользы к возможному риску применения лекарственного препарата, выявленных на всех этапах обращения.

Государственная регистрация лекарственного препарата осуществляется Минздравом России в срок, не превышающий 60 рабочих дней со дня поступления необходимых документов и сведений. После получения необходимых сведений в течение 5 рабочих дней регулятор осуществляет следующие мероприятия:

- а) проводит проверку комплектности и достоверности представленных документов (в том числе в части наличия заключения межведомственной комиссии о наличии в отношении лекарственного препарата дефектуры или риска ее возникновения);
- б) принимает решение о выдаче экспертному учреждению задания на проведение экспертизы качества лекарственного средства и экспертизы отношения ожидаемой пользы к возможному риску применения лекарственного препарата;
- в) в случаях, предусмотренных пунктами 5, 8 и 9 Постановления № 593, принимает решение о проведении этической экспертизы;
- г) уведомляет заявителя в форме электронного документа о принятом решении и о представлении в экспертное учреждение образцов



**Рис. 1.** Особенности государственной регистрации лекарственных препаратов. ЛП – лекарственный препарат; ДКИ – доклинические исследования; БЭ – биоэквивалентность; БКС – биофармацевтическая система классификации; КИ – клинические исследования

лекарственного препарата, образцов фармацевтической субстанции, тест-штаммов микроорганизмов, культуры клеток, образцов веществ (при необходимости);

д) направляет соответствующее задание в экспертное учреждение и совет по этике (при необходимости).

В случае выявления недостоверности сведений, содержащихся в представленных заявителем материалах, Минздрав России направляет заявителю запрос в виде электронного документа об уточнении указанных сведений в срок, не превышающий 20 рабочих дней.

### Сроки проведения экспертизы при регистрации лекарственного препарата

Общий срок проведения экспертизы экспертным учреждением при регистрации ЛП составляет 50 рабочих дней. Срок, отводимый на представление образцов, не включается в общий срок экспертизы.

В случае недостаточности представленных материалов для проведения экспертиз экспертное учреждение направляет соответствующий запрос заявителю о представлении необходимых материалов. В ответ на запрос заявитель обязан предоставить недостающие материалы и сведения посредством личного кабинета в срок, не превышающий 20 рабочих дней. Запрос направляется заявителю напрямую в форме электронного документа с электронной подписью генерального директора экспертного учреждения. При непредоставлении ответа в установленный срок готовится заключение комиссии экспертов (рис. 2).

Минздрав России в срок, не превышающий трех рабочих дней со дня получения заключения комиссии экспертов, принимает решение о государственной регистрации лекарственного препарата (или об отказе в государственной регистрации лекарственного препарата с обоснованием такого отказа) и выдает заявителю регистрационное удостоверение со сроком действия по 31 декабря 2023 г.

### Внесение изменений в документы, содержащиеся в регистрационных досье на фармацевтическую субстанцию

Постановление № 593 (раздел V) устанавливает особенности внесения изменений в документы, содержащиеся в регистрационном досье на включенную в государственный реестр лекарственных средств фармацевтическую субстанцию, произведенную для реализации, в случае дефектуры или риска возникновения дефектуры лекарственных препаратов.

Внесение изменений в документы осуществляется:

а) без проведения экспертизы качества лекарственных средств в следующих случаях:

- замена и (или) добавление производителей и (или) поставщика исходных и вспомогательных материалов и (или) таких же исходных и вспомогательных материалов, используемых в процессе производства фармацевтической субстанции (реактивы, промежуточные продукты, культуральные среды и их компоненты, фильтры, сорбенты, расходные материалы, мешки, шланги, иное);
- замена и (или) добавление производителей и (или) поставщика оборудования и (или)



Рис. 2. Сроки проведения экспертизы при регистрации лекарственного препарата

аналогичного оборудования, используемого в процессе производства фармацевтической субстанции, а также изменения в процессе производства, связанные с использованием альтернативного оборудования;

- замена и (или) добавление производителей и (или) поставщика аналогичных стандартных образцов, аттестованных в соответствии с государственной фармакопеей, реактивов, материалов, оборудования, используемых в процессах аналитического контроля полупродуктов фармацевтической субстанции, а также изменение аналитических методик, связанных с включением, изменением или добавлением альтернативных материалов, реактивов, оборудования и стандартных образцов, используемых в аналитических методиках;
  - изменение размера серии (включая диапазоны размера серии) фармацевтической субстанции;
  - изменение какой-либо составляющей упаковки (упаковочного материала);
- б) с проведением экспертизы качества лекарственных средств в следующих случаях:
- замена и (или) добавление производителей вспомогательных веществ и (или) таких же вспомогательных веществ, входящих в состав фармацевтической субстанции. Сопоставимость качества предлагаемых к включению вспомогательных веществ и ранее утвержденных должна быть изучена заявителем на основании показателей подлинности и (или) чистоты;
  - замена и (или) добавление производителей первичной упаковки фармацевтической субстанции;
  - замена и (или) добавление одного или нескольких участников процесса производства фармацевтической субстанции (мест осуществления производства);
  - изменение и (или) добавление показателей качества, методов определения показателей качества и (или) добавление (удаление) альтернативного метода определения качества.

#### **Сроки экспертизы при внесении изменений в регистрационное досье**

Общий срок экспертизы качества включенной в государственный реестр лекарственных средств фармацевтической субстанции, произведенной для реализации, составляет 15 рабочих дней. Срок, отводимый на предоставление образцов, не включается в общий срок экспертизы.

Срок проведения экспертизы качества фармацевтической субстанции, полученной из крови,

плазмы крови человека или животных (за исключением цельной крови), определяется длительностью проведения испытаний в соответствии с методиками, предусмотренными нормативной документацией, включенной в государственный реестр лекарственных средств фармацевтической субстанции, произведенной для реализации, и может быть продлен.

При поступлении документов на заявленную к экспертизе фармацевтическую субстанцию Минздрав России в течение 5 рабочих дней проводит проверку полноты и достоверности сведений и в случае принятия решения о проведении экспертизы в течение 2 рабочих дней направляет в экспертное учреждение соответствующее задание.

В случае недостаточности представленных эксперту материалов экспертное учреждение направляет заявителю соответствующий запрос в форме электронного документа или на бумажном носителе, на который заявитель должен предоставить ответ посредством личного кабинета в срок, не превышающий 20 рабочих дней со дня получения запроса.

В случае непредоставления заявителем ответа на запрос в установленный срок экспертное учреждение возобновляет экспертизу и в течение 5 рабочих дней направляет в Минздрав России заключение комиссии экспертов (рис. 3).

#### **Подтверждение государственной регистрации лекарственного препарата, отнесенного к дефектуре или риску ее возникновения**

Подтверждение государственной регистрации ЛП, зарегистрированного в соответствии с п. 18 Постановления № 593, осуществляется Минздравом России в течение 20 рабочих дней при выполнении заявителем условий, установленных при государственной регистрации ЛП.

Экспертиза отношения ожидаемой пользы к возможному риску применения ЛП, проводимая в целях подтверждения государственной регистрации, проводится комиссией экспертов в срок, не превышающий 10 рабочих дней. В случае положительного заключения экспертов и принятия решения о подтверждении государственной регистрации ЛП Минздрав России вносит соответствующие сведения в государственный реестр лекарственных средств и выдает заявителю регистрационное удостоверение со сроком действия по 31 декабря 2025 г.



*Рис. 3. Сроки выполнения экспертизы при внесении изменений в регистрационное досье фармсредства, предназначенной для реализации*

### Внесение изменений в документы, содержащиеся в регистрационном досье

В соответствии с п. 3 Постановления № 440 внесение изменений в документы, содержащиеся в регистрационном досье, в отношении которых межведомственной комиссией установлена дефектура или риск возникновения дефектуры, осуществляется в следующих случаях:

а) без проведения экспертизы качества лекарственных препаратов:

- замена и (или) добавление производителей и (или) поставщика исходных и вспомогательных материалов и (или) таких же исходных и вспомогательных материалов, используемых в процессе производства фармацевтической субстанции или лекарственного препарата (реактивы, промежуточные продукты, культуральные среды и их компоненты, фильтры, сорбенты, расходные материалы, мешки, шланги и др.);
- замена и (или) добавление производителей и (или) поставщика оборудования и (или) аналогичного оборудования, используемого в процессе производства фармацевтической субстанции или лекарственного препарата, а также изменения в процессе производства, связанные с использованием альтернативного оборудования;
- замена и (или) добавление производителей и (или) поставщика стандартных образцов и (или) аналогичных стандартных образцов, аттестованных в соответствии

с государственной фармакопеей, реактивов, материалов, оборудования, используемых в процессах аналитического контроля полу-продуктов, фармацевтической субстанции или лекарственного препарата, а также изменение аналитических методик, связанных с включением, изменением или добавлением альтернативных материалов, реактивов, оборудования и стандартных образцов, используемых в аналитических методиках;

- замена и (или) добавление производителей первичной упаковки фармацевтической субстанции;
  - изменение размера серии (включая диапазоны размера серии) лекарственного препарата или фармацевтической субстанции;
  - изменение какой-либо составляющей упаковки (упаковочного материала);
  - замена и (или) добавление производителя фармацевтической субстанции (включая изменение площадки этапа производства фармацевтической субстанции) при условии, что такая фармацевтическая субстанция включена в государственный реестр лекарственных средств;
- б) с проведением экспертизы качества лекарственных препаратов:
- замена и (или) добавление производителей вспомогательных веществ и (или) таких же вспомогательных веществ, входящих в состав фармацевтической субстанции или лекарственного препарата.

Сопоставимость качества предлагаемых к включению вспомогательных веществ и ранее утвержденных вспомогательных веществ должна быть изучена держателем или владельцем регистрационного удостоверения лекарственного препарата или уполномоченным им другим юридическим лицом (далее – заявитель) на основании показателей подлинности и (или) чистоты;

- замена и (или) добавление производителей первичной упаковки лекарственного препарата;
- замена и (или) добавление производителя фармацевтической субстанции (включая изменение места производства фармацевтической субстанции) при условии, что информация о такой фармацевтической субстанции не содержится в государственном реестре лекарственных средств;
- замена и (или) добавление одного или нескольких участников процесса производства лекарственного препарата (мест осуществления производства);
- изменение и (или) добавление показателей качества, методов определения показателей качества и (или) добавление (удаление) альтернативного метода определения качества.

### **Сроки экспертизы при внесении изменений в регистрационное досье**

Общий срок проведения экспертизы качества ЛП экспертным учреждением составляет

15 рабочих дней. Срок, отводимый на предоставление образцов, не включается в общий срок экспертизы.

Срок проведения экспертизы качества ЛП, полученных из крови, плазмы крови человека или животных (за исключением цельной крови), биотехнологических ЛП или генотерапевтических ЛП определяется длительностью проведения испытаний, предусмотренных методиками, включенными в нормативную документацию на ЛП, и может быть продлен.

В случае недостаточности представленных эксперту материалов экспертное учреждение направляет заявителю запрос о предоставлении необходимых материалов, которые заявитель обязан предоставить посредством личного кабинета в срок, не превышающий 20 рабочих дней со дня получения запроса. При непредоставлении ответа в установленный срок готовится заключение комиссии экспертов.

### **Заключение**

Принятие Постановлений правительства Российской Федерации № 440 и 593, направленных на снижение рисков дефектуры и повышение доступности лекарственных средств для потребителя, дает возможность Минздраву России, фармацевтическим компаниям и экспертному учреждению более гибко походить к вопросам экспертизы и регистрации ЛП, что в конечном счете, способствует формированию устойчивой системы лекарственной безопасности государства.

### **ОБ АВТОРЕ / AUTHOR**

**Рычихина Екатерина Михайловна**, канд. биол. наук.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8728-2538>  
[richikhina@expmed.ru](mailto:richikhina@expmed.ru)

**Ekaterina M. Rychikhina**, Cand. Sci. (Biol.).  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8728-2538>  
[richikhina@expmed.ru](mailto:richikhina@expmed.ru)



О.Г. Нефидова<sup>1,2</sup>    
Д.В. Бабаскин<sup>2</sup>   
А.Д. Сазонов<sup>3</sup>   
А.А. Камалетдинова<sup>3</sup> 

## Анализ основных изменений в правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения в рамках Евразийского экономического союза

<sup>1</sup> 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

<sup>2</sup> Федеральное государственное автономное образовательное учреждение  
высшего образования «Первый Московский государственный медицинский  
университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения  
Российской Федерации (Сеченовский университет),  
Трубецкая ул., д. 8, стр. 2, Москва, 119991, Российская Федерация

<sup>3</sup> Министерство здравоохранения Российской Федерации,  
Рахмановский пер., д. 3, ГСП-4, Москва, 127994, Российская Федерация

✉ Нефидова Ольга Георгиевна; [NefidovaOG@minzdrav.gov.ru](mailto:NefidovaOG@minzdrav.gov.ru)

### РЕЗЮМЕ

Статья посвящена комплексному анализу основных изменений в Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения в рамках Евразийского экономического союза (ЕАЭС). Наличие регулирующих процедур, отраженных в законодательстве, — достаточно значимый системный аспект, который позволяет установить общие требования оборота лекарственных препаратов на территории ЕАЭС и обеспечить возможность единого регулирования данных вопросов в рамках национальных экономик государств-членов.

**Ключевые слова:** Евразийский экономический союз (ЕАЭС); регистрация лекарственных средств; экспертиза лекарственных средств; обращение лекарственных средств; изменения в правилах регистрации лекарственных средств

**Для цитирования:** Нефидова О.Г., Бабаскин Д.В., Сазонов А.Д., Камалетдинова А.А. Анализ основных изменений в правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения в рамках Евразийского экономического союза. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств.* 2022;12(2):222–226. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2022-12-2-222-226>

O.G. Nefidova<sup>1,2</sup>    
D.V. Babaskin<sup>2</sup>   
A.D. Sazonov<sup>3</sup>   
A.A. Kamaletdinova<sup>3</sup> 

## Analysis of the Main Changes in Assessment and Approval of Medicines for Human Use in the Eurasian Economic Union

<sup>1</sup> Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, 8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051, Russian Federation

<sup>2</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 8/2 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russian Federation

<sup>3</sup> Ministry of Health of the Russian Federation, 3 Rakhmanovsky Ln., GSP-4, Moscow 127994, Russian Federation

✉ Olga G. Nefidova; [NefidovaOG@minzdrav.gov.ru](mailto:NefidovaOG@minzdrav.gov.ru)

### ABSTRACT

The article presents a comprehensive analysis of the main changes to the Rules of marketing authorisation and assessment of medicinal products for human use in the Eurasian Economic Union (EAEU). The reflection of regulatory procedures in the legislation is quite a significant systemic feature that makes it possible to establish common requirements for the medicines present in the EAEU and to ensure the possibility of unified regulation of the matter within the national economies of the member states.

**Key words:** Eurasian Economic Union (EAEU); registration of medicines; evaluation of medicines; circulation of medicines; changes in medicines registration requirements

**For citation:** Nefidova O.G., Babaskin D.V., Sazonov A.D., Kamaletdinova A.A. Analysis of the main changes in assessment and approval of medicines for human use in the Eurasian Economic Union. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya. Regulyatornye issledovaniya i ekspertiza lekarstvennykh sredstv = Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. Regulatory Research and Medicine Evaluation.* 2022;12(2):222–226. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2022-12-2-222-226>

### Введение

Основополагающим правовым документом, определяющим формирование общего фармацевтического рынка в пространстве Евразийского экономического союза (ЕАЭС), стало Соглашение о единых принципах и правилах обращения лекарственных средств в рамках ЕАЭС<sup>1</sup>. Полноформатный переход к единому рынку – трудоемкий, долговременный и затратный процесс как для регуляторных органов в сфере лекарственного обращения, так и для организаций – производителей лекарственных препаратов. Ключевым моментом является создание и соблюдение наднациональных правил регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения в рамках ЕАЭС<sup>2</sup>. Разработанные правила конструктивны, динамичны и комплексны, однако в условиях быстро меняющейся внешней среды требуют дальней-

шей гармонизации и унификации в рамках ЕАЭС. В марте 2022 г. решением Совета Евразийской экономической комиссии были внесены существенные изменения в правила регистрации и экспертизы лекарственных средств<sup>3</sup>.

Ниже проведен комплексный анализ основных изменений в правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения в рамках ЕАЭС и выявлены их характерные особенности.

### Основные изменения в правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств

Значимость установления особого статуса нормативно-правового регулирования общественных отношений в отдельных областях и сферах заключается в возможности формирования

<sup>1</sup> Федеральный закон Российской Федерации от 31.01.2016 № 5-ФЗ «О ратификации Соглашения о единых принципах и правилах обращения лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза».

<sup>2</sup> Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 78 «О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения».

<sup>3</sup> Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 17.03.2022 № 36 «О внесении изменений в Правила регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения».

потенциально иных условий реализации деятельности. Конкретизируя вышеизложенное под специфику регистрации и экспертизы лекарственных средств, важно подчеркнуть, что регулирование данных аспектов является значимой деятельностью, ориентированной на формирование определенного перечня правил регистрации и экспертизы лекарственных средств, управления и регламентирования всех сопутствующих процессов, а также стандартизации ряда системно значимых процедур. В случае отсутствия регулирования деятельность организаций-производителей будет происходить стихийно. Это значительно расширит круг рисков, связанных с несоблюдением норм изготовления, транспортирования, хранения, регистрации лекарственных средств, а также ряда сопутствующих достаточно значимых процедур. Необходимо подчеркнуть, что деятельность в рамках ЕАЭС (государствами-членами которого в настоящее время являются Российская Федерация, Республика Беларусь, Республика Казахстан, Республика Армения и Кыргызская Республика) имеет особый статус регулирования, целью которого является реализация интеграции функции государств-членов [1]. Другими словами, наличие регулирующих процедур, отраженных в законодательстве – значимый системный аспект, который позволяет установить общие требования оборота лекарственных препаратов на территории ЕАЭС и обеспечить возможность единого регулирования данных процессов в рамках национальных экономик государств-членов. Принятие единой процедуры регистрации и экспертизы лекарственных средств – это гарант максимального сближения стран, входящих в ЕАЭС. В то же время современная ситуация подчеркивает периодичность изменений законодательства, так как производителям лекарственных препаратов необходимо реализовывать постоянные мониторинговые мероприятия и учитывать текущие изменения.

В последней редакции Правил регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения (далее – Правила)<sup>4</sup> можно выделить группу изменений, касающихся вопросов применения Правил в различных ситуациях. Так, в соответствии с новой редакцией Правила применимы при чрезвычайных ситуациях (пункт 3). Ранее Правила были не приемлемы в такой ситуации. Вместе с тем новая редакция

обеспечивает доступ гражданам государств-членов к незарегистрированным лекарственным препаратам в тех случаях, если они являются назначенными по жизненным показателям или являются высокотехнологичными (пункт 5).

Другим аспектом становится упрощение процедуры регистрации лекарственных препаратов, предназначенных для лечения орфанных заболеваний (малораспространенных, малоизученных, а также не имеющих в арсенале средств лечения широкого ряда специализированных лекарственных препаратов и единых утвержденных методов лечения) (пункт 6). Теперь они должны быть зарегистрированы в ускоренные сроки (до 140 рабочих дней) и пройти экспертизу в 10 рабочих дней. Таким образом, срок регистрации и экспертизы лекарственных препаратов сокращается в референтном государстве на 74 дня. В случае взаимного признания процедура регистрации лекарственного препарата также сокращается более чем на 30 дней. Кроме того, уменьшается длительность проведения и иных специальных процедур, отраженных в рамках законодательства и непосредственно связанных с вопросами регистрации и экспертизы лекарственных препаратов.

В новой редакции Правил появилась возможность получения бессрочного регистрационного удостоверения (пункт 18). Оно выдается, если лекарственный препарат зарегистрирован в течение как минимум пяти лет на территории ЕАЭС, и в том случае, если в ЕАЭС не происходило территориальных изменений в сторону расширения списка государств-членов. При расширении списка регистрационное удостоверение утрачивает бессрочный характер и заменяется на новое, со сроком действия пять лет (пункт 18).

В новую редакцию Правил введены уточненные определения: «данные реальной клинической практики», «доказательства, полученные на основе данных реальной клинической практики», которые позволяют расширить возможности регистрации и экспертизы новых лекарственных препаратов на территории ЕАЭС с упором на упрощение данных процедур (пункт 19).

В текущей редакции Правил отсутствуют некоторые значимые аспекты, имеющиеся в предыдущей редакции. Например, исключено «...взаимное признание в каждом государстве ЕАЭС в виде последовательной процедуры»

<sup>4</sup> Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 78 «О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения».

Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 17.03.2022 № 36 «О внесении изменений в Правила регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения».

(пункт 20). Осуществлено перефразирование вопросов назначения инспекции: ранее – внеплановой или плановой, после редакции – фармацевтической инспекции (пункт 38).

Помимо основных изменений в Правилах, необходимо указать на ряд точечных, но достаточно значимых изменений. Так, в разделе VI, в котором затрагиваются вопросы регистрации и экспертизы лекарственных препаратов на территории референтного государства, внесены следующие изменения:

- сокращены сроки регистрации до 140 рабочих дней;
- отмечена возможность проведения выездной (или дистанционной) фармацевтической экспертизы, с подробным описанием;
- сокращены сроки оценки досье с двух недель до 10 рабочих дней;
- сокращено время фактического ответа на запрос: если ранее оно формировалось в течение трех месяцев с учетом только календарных рабочих дней, то сейчас этот срок составляет строго 90 рабочих дней;
- введена процедура экспертизы в референтном государстве, сроки которой составляют 105 дней с момента получения задания на экспертизу;
- введена процедура отказа от регистрации и экспертизы в случае отсутствия соответствующего ответа на запрос.

В разделе VII, в котором затрагиваются вопросы реализации процедур взаимного признания, можно выделить следующие изменения:

- появляется возможность дистанционной формы подачи заявлений;
- формируются дополнительные особенности внесения изменений (однако они должны происходить до подачи признания за исключением особых случаев, к числу которых относятся вопросы срочного изменения в вопросах безопасности);
- сокращаются сроки регистрации в государстве признания до 60 рабочих дней с момента получения всех необходимых версий досье, экспертных отчетов референтного государства и других актуализированных документов с учетом всех изменений;
- сокращаются сроки принятия/отклонения заявления с 14 до 10 рабочих дней;
- сокращаются сроки направления заключения государства-признания в отношении референтного государства до 5 рабочих дней;
- сокращаются сроки выдачи всех документов и их публикации до 5 рабочих дней.

В разделе VI, в котором рассматриваются вопросы децентрализованной регистрации и экспертизы, введены сокращения сроков подачи регистрационных заявлений и экспертизы, подчеркнуты возможности электронного направления процедур и получения дистанционной фармацевтической экспертизы, прописана возможность отказа из-за непредставления ответа на запрос.

Основной спектр пострегистрационных мер также претерпел значительные изменения. Так, в новой редакции Правил полностью исключена обязанность прохождения ежегодной переоценки «польза–риск», расширены возможности электронного предоставления документации. Кроме того, добавлены следующие пункты:

- возможность регистрации лекарственного препарата в исключительных случаях (что предполагает прохождение ежегодной переоценки условий обращения на рынке);
- возможность условной регистрации лекарственного препарата (с описанием условий применения подобной процедуры, а именно в целях оказания экстренной помощи, поддержания жизненно важных процессов и применения лечения в случае неудовлетворенных медицинских потребностей пациента);
- главным критерием условной регистрации становится благоприятное соотношение «польза–риск», срок выдачи регистрационного удостоверения в таком случае – 5 лет;
- возможность ускоренного прохождения экспертизы в рамках трех групп заболеваний: орфанных, болезней несовершеннолетних и особо значимых (по результатам решения Экспертного комитета).

В текущей редакции Правил сокращены сроки подтверждения регистрации и перерегистрации лекарственных препаратов, усилены процедуры дополнительного ввоза и реализации лекарственных препаратов, расширены условия обращения лекарственных препаратов на территории ЕАЭС (произведено уточнение, что они могут находиться в обращении до окончания срока годности), обозначены новые определения некоторых типов высокотехнологичных лекарственных препаратов, уточнены процедуры подачи заявлений, оформления документации, требования к досье.

Таким образом, следует подчеркнуть, что последняя редакция Правил ориентирована на снижение сроков принятия решений, а также на расширение случаев регистрации и экспертизы лекарственных препаратов в рамках ЕАЭС.

Это создает необходимые условия для активного обращения таких лекарственных препаратов, как орфанные, их ускоренного применения в ряде отдельных случаев. Данные изменения носят положительный характер, поскольку обеспечивают возможность оказания ускоренной медицинской помощи в случаях отсутствия необходимых лекарственных препаратов и их обращения на территории ЕАЭС. Используемый подход к изменениям в Правилах в случае наступления чрезвычайной ситуации, применения незарегистрированных препаратов, а также бессрочной выдачи регистрационных удостоверений – это очередной шаг к либерализации системы обращения лекарственных препаратов и усиления качества и доступности медицинской помощи. Пандемия COVID-19 показала, что ускоренная регистрация лекарственных препаратов способствует скорейшему преодолению кризисных ситуаций [2]. Текущие редакции Правил

(в том числе возможность электронной подачи заявлений) позволяют нивелировать подобные риски и, как следствие, качественно улучшают ситуацию с обращением лекарственных препаратов в рамках ЕАЭС.

### Заключение

В целом изменения носят положительный характер. Четко прослеживаются процессы либерализации процедур регистрации и экспертизы, повышается доступность незарегистрированных лекарственных препаратов в отдельных случаях, что качественно сказывается на вопросах своевременного оказания необходимой медицинской помощи. Следует также отметить, что изменение сроков регистрации и экспертизы лекарственных препаратов в сторону сокращения приводит к значимому упрощению процесса регистрации и экспертизы и оптимизации срока вывода новых лекарственных средств на рынок.

### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Попов АЮ. Основные направления повышения эффективности регулирования обращения медицинских изделий в рамках ЕАЭС. *Юридическая наука*. 2022;1:63–7. [Popov AYU. The main directions of improving the efficiency of regulating the circulation of medical devices within the EAEU. *Yuridicheskaya nauka = Legal Science*. 2022;1:63–7 (In Russ.)]
2. Аристов АВ, Аристов ЮИ, Ганускус АП. Обращение

незарегистрированных лекарственных препаратов в Российской Федерации: актуальные проблемы социального обеспечения отдельных категорий граждан. *Ceteris Paribus*. 2022;3)16–23. [Aristov AV, Aristov Yul, Ganuskus AP. Circulation of unregistered medicines in the Russian Federation: actual problems of social security of certain categories of citizens. *Ceteris Paribus = Ceteris Paribus*. 2022;3:16–23 (In Russ.)]

### ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

**Нефидова Ольга Георгиевна.**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3097-4776>

[NefidovaOG@minzdrav.gov.ru](mailto:NefidovaOG@minzdrav.gov.ru)

**Бабаскин Дмитрий Владимирович**, д-р мед. наук, доцент.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7548-8395>

[babaskind@yandex.ru](mailto:babaskind@yandex.ru)

**Сазонов Алексей Дмитриевич.**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8521-0984>

[SazonovAD@minzdrav.gov.ru](mailto:SazonovAD@minzdrav.gov.ru)

**Камалетдинова Айсылу Аббаровна.**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0807-6953>

[KamaletdinovaAA@minzdrav.gov.ru](mailto:KamaletdinovaAA@minzdrav.gov.ru)

**Olga G. Nefidova.**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3097-4776>

[NefidovaOG@minzdrav.gov.ru](mailto:NefidovaOG@minzdrav.gov.ru)

**Dmitry V. Babaskin**, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7548-8395>

[babaskind@yandex.ru](mailto:babaskind@yandex.ru)

**Aleksey D. Sazonov.**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8521-0984>

[SazonovAD@minzdrav.gov.ru](mailto:SazonovAD@minzdrav.gov.ru)

**Aisylu A. Kamaletdinova.**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0807-6953>

[KamaletdinovaAA@minzdrav.gov.ru](mailto:KamaletdinovaAA@minzdrav.gov.ru)

**Ретракция статьи: Ряженев В.В., Горохова С.Г., Бунятян Н.Д. Возможности метода «Анализ влияния на бюджет» при проведении фармакоэкономических исследований**

**Retraction of the article: Ryazhenov V.V., Gorokhova S.G., Bunyatyan N.D. Opportunities of the method «Budget impact analysis» for performing pharmacoeconomic research**

Статья Ряженев В.В., Горохова С.Г., Бунятян Н.Д. Возможности метода «Анализ влияния на бюджет» при проведении фармакоэкономических исследований. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2011;(1):56–59. <https://www.vedomostincesmp.ru/jour/article/view/468> ретрагирована (отозвана) в связи с выявлением дублирующей публикации Ряженев В.В., Горохова С.Г., Бунятян Н.Д. Анализ влияния на бюджет: особенности применения метода. *Фармация*. 2011;(1):41–44.

Инициатор ретракции – редакция журнала «Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств».

Протокол заседания редакционной коллегии № 2 от 07.06.2022.

**Ретракция статьи: Миронов А.Н., Сакаева И.В., Дудченко В.В., Корнеева Л.В., Яворский А.Н. Международный опыт экспертизы наименований лекарственных препаратов: Европейское агентство по лекарственным средствам**

**Retraction of the article: Mironov A.N., Sakaeva I.V., Dudchenko V.V., Korneeva L.V., Yavorsky A.N. International experience in drug names assessment: european medicines agency**

Статья Миронов А.Н., Сакаева И.В., Дудченко В.В., Корнеева Л.В., Яворский А.Н. Международный опыт экспертизы наименований лекарственных препаратов: Европейское агентство по лекарственным средствам. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2013;(2):38–42. <https://www.vedomostincesmp.ru/jour/article/view/469> ретрагирована (отозвана) в связи с выявлением дублирующей публикации Герасимов В.Б., Ягудина Р.И., Грачева Ю.В., Дудченко В.В., Яворский А.Н. Рекомендации Евросоюза по рациональному выбору новообразованных названий лекарственных препаратов. *Ремедиум*. 2006;(5):32–35.

Инициатор ретракции – редакция журнала «Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств».

Протокол заседания редакционной коллегии № 2 от 07.06.2022.

**Ретракция статьи: Саканян Е.И., Бунятян Н.Д., Лякина М.Н., Терешина Н.С., Шемерянкина Т.Б., Постойук Н.А. Лекарственные формы и их место в современной гомеопатической практике**

**Retraction of the article: Sakanyan E.I., Bunyatyan N.D., Lyakina M.N., Tereshina N.S., Shemeryankina T.B., Postoyuk N.A. Dosage forms and their role in modern homeopathic practice**

Статья Саканян Е.И., Бунятян Н.Д., Лякина М.Н., Терешина Н.С., Шемерянкина Т.Б., Постойук Н.А. Лекарственные формы и их место в современной гомеопатической практике. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2014;(2):60–63. <https://www.vedomostincesmp.ru/jour/issue/view/19> ретрагирована (отозвана) в связи с выявлением дублирующей публикации

Лякина М.Н., Саканян Е.И., Шемерянкина Т.Б., Постоюк Н.А. К вопросу гармонизации требований, включаемых в стандарты качества на гомеопатические лекарственные средства. *Вопросы обеспечения качества лекарственных средств*. 2013;(2):30–36.

Инициатор ретракции – редакция журнала «Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств».

Протокол заседания редакционной коллегии № 2 от 07.06.2022.

**Ретракция статьи: Якушев В.И., Покровский М.В.,  
Бесхмельницына Е.А., Мясищева О.В., Литвинова А.С.,  
Кривошапова И.И., Демченко С.А. Аргиназа II – новая мишень  
для создания эндотелиопротекторов**

**Retraction of the article: Yakushev V.I., Pokrovsky M.V., Beskhmel'nitsyna E.A.,  
Myasishcheva O.V., Litvinova A.S., Krivoshapova I.I., Demchenko S.A.  
Arginase II – a new target in the development of endothelium protectors**

Статья Якушев В.И., Покровский М.В., Бесхмельницына Е.А., Мясищева О.В., Литвинова А.С., Кривошапова И.И., Демченко С.А. Аргиназа II – новая мишень для создания эндотелиопротекторов. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2015;(1):26–30. <https://www.vedomostincesmp.ru/jour/article/view/23> ретрагирована (отозвана) в связи с выявлением дублирующей публикации Якушев В.И., Покровский М.В., Корокин М.В., Покровская Т.Г., Куликовская В.А., Ершов И.Н., Бесхмельницына Е.А., Арустамова А.А., Котельникова Л.В. Аргиназа – новая мишень для фармакологической коррекции эндотелиальной дисфункции. *Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация*. 2012;(22–3):36–40.

Инициатор ретракции – редакция журнала «Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств».

Протокол заседания редакционной коллегии № 2 от 07.06.2022.

**Ретракция статьи: Журавлева М.В., Кукес В.Г., Прокофьев А.Б.,  
Архипов В.В., Олефир Ю.В., Сереброва С.Ю., Соколов А.В., Сычев Д.А.  
Эффективность и безопасность применения лекарственных средств:  
значение и возможности клинической фармакологии**

**Retraction of the article: Zhuravleva M.V., Kukes V.G., Prokofiev A.B.,  
Arkhipov V.V., Olefir Yu.V., Serebrova S.Yu., Sokolov A.V., Sychev D.A.  
Efficacy and safety of medicines: the value and opportunities of clinical  
pharmacology**

Статья Журавлева М.В., Кукес В.Г., Прокофьев А.Б., Архипов В.В., Олефир Ю.В., Сереброва С.Ю., Соколов А.В., Сычев Д.А. Эффективность и безопасность применения лекарственных средств: значение и возможности клинической фармакологии. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2015;(2):20–24. <https://www.vedomostincesmp.ru/jour/article/view/35> ретрагирована (отозвана) в связи с выявлением дублирующей публикации Кукес В.Г., Журавлёва М.В., Сычёв Д.А. Эффективность и безопасность применения лекарственных средств: значение службы клинической фармакологии. *Доктор.Ру*. 2014;(S3):23–30.

Инициатор ретракции – редакция журнала «Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств».

Протокол заседания редакционной коллегии № 2 от 07.06.2022.

Ведомости Научного центра экспертизы  
средств медицинского применения

**Регуляторные исследования  
и экспертиза лекарственных средств**

