

УДК 615.1

**АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ЭКСПЕРТИЗЫ ПРЕПАРАТОВ ИЗ  
ЛЕКАРСТВЕННОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ****Ковалева Е.Л., Лякина М.Н., Шелестова В.В., Николаева О.Б.***ФГБУ НЦЭСМП Минздрава России, г. Москва, e-mail: Kovaleva@expmed.ru*

В ФЗ-61 введено понятие группировочного наименования «группировочное наименование лекарственного препарата - наименование лекарственного препарата, не имеющего международного непатентованного наименования, или комбинации лекарственных препаратов, используемое в целях объединения их в группу под единым наименованием исходя из одинакового состава действующих веществ». Показана необходимость утверждения правил составления группировочных наименований для лекарственных препаратов растительного происхождения и пересмотр ряда группировочных наименований, приведенных в государственном реестре лекарственных средств. Введение понятия «фармацевтической субстанции растительного происхождения» в ФЗ-61 и определение статуса «фармацевтическая субстанция растительного происхождения», включенного в ГФ XIII, позволит повысить требования к качеству используемого ЛРС, а соответственно гарантировать высокое качество ЛП растительного происхождения. Пересмотр показателей качества методов анализа и сроков годности, которые заявлялись в фармакопейных статьях, требуют всестороннего изучения и тщательного обоснования.

**Ключевые слова:** лекарственные растительное сырье, лекарственные препараты растительного происхождения, экспертиза качества, группировочные наименования, показатели качества

**TOPICAL ISSUES OF EXAMINATION OF DRUGS FROM MEDICINAL PLANTS****Kovaleva E.L., Lyakina M.N., Shelestova V.V., Nikolaeva O.B.***FGBUNZESMP, e-mail: Kovaleva@expmed.ru*

The FZ-61 introduced the notion of grouping the name «grouping the name of the drug - the name of the drug, which has no international nonproprietary name, or combination of drugs used in order to combine them into a group under a single name on the basis of the same composition of active substances.» The necessity of the approval of rules for the preparation of grouping items for herbal medicines and revision number of grouping items listed in the state register of medicines. The introduction of the concept of «pharmaceutical substance of plant origin» in the FZ-61 and determining the status of «pharmaceutical substance of plant origin», included in the GF XIII, will increase the quality requirements used herbal drugs, and therefore guarantee the highest quality of the LP plant. Revision of the indicators of quality of analysis and expiration dates, which states in pharmacopoeial articles require a comprehensive study and careful study.

**medicinal herbs, herbal medicinal products, the quality of the examination, grouping names, quality indicators**

В соответствии с Федеральным законом от 22.12.2014 № 429-ФЗ «О внесении изменений в Федеральный закон № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» введено понятие группировочного наименования, используемого в целях объединения лекарственных препаратов, не имеющих международного непатентованного наименования: «группировочное наименование лекарственного препарата - наименование лекарственного препарата, не имеющего международного непатентованного наименования, или комбинации лекарственных препаратов, используемое в целях объединения их в группу под единым наименованием исходя из одинакового состава действующих веществ» [9]. Для препаратов, получаемых из лекарственного растительного сырья (ЛРС) нами предложены принципы формирования группировочных наименований. Группировочное наименование должно составляться на основе родового и видового наименований производящего растения и названия морфологической группы растения и должны указываться на русском языке. Для многокомпонентных препаратов растительного

происхождения группировочное наименование составляется из группировочных наименований отдельных компонентов, расположенных по алфавиту, с символом «+» [6]. Нормативно-правовые акты Евразийского экономического союза также предусматривают использование группировочных наименований при отсутствии международного непатентованного наименования (МНН) («Требования к маркировке лекарственных средств», «Правила регистрации лекарственных средств для медицинского применения» и т.д.) [12, 13]. В Российской Федерации для многих лекарственных препаратов растительного происхождения присвоены группировочные наименования [1]. Вместе с тем имеется целый ряд включенных в государственный реестр лекарственных средств, для которых группировочные наименования отсутствуют или сформулированы не совсем корректно. Например, для лекарственного препарата «Ротокан» в государственном реестре лекарственных средств указано следующее группировочное наименование: «календулы лекарственной цветков экстракт+ромашки аптечной цветков

экстракт+тысячелистника обыкновенного травы экстракт». Такая редакция свидетельствует о том, что лекарственный препарат произведен из экстрактов, полученных из различных производящих трех видов растений. Согласно технологии производства, ЛП представляет собой водно-спиртовой экстракт, получаемый из смеси/сбора лекарственных растительного сырья: ромашки аптечной цветков, ноготков цветков, тысячелистника травы, поэтому группировочное наименование должно быть составлено с учетом состава и технологии получения данного лекарственного препарата: «[календулы лекарственной цветков+ромашки аптечной+тысячелистника обыкновенного травы] экстракт». Другим примером служит ЛП Эваменол, мазь назальная. В государственном реестре лекарственных средств в качестве группировочного наименования указано «эвкалипта прутовидного листьев масло+[рацементол]». Согласно материалам регистрационного досье для производства фармацевтической субстанции Эвкалипта листьев масла фирмы «Дестилационес Бордас Чинчурета С.А.», Испания, используется только один вид ЛРС, богатый 1,8-цинеолом - эвкалипта шарикового листа (*Eucalyptus globulus Labill*), что соответствует требованиям монографии «Эвкалипта масло» Европейской фармакопеи, согласно которой для производства эвкалипта масла должны использоваться такие высокоцинеольные виды эвкалипта как *Eucalyptus globulus Labill.*, *Eucalyptus polybractea R.T. Baker* и *Eucalyptus smithii R.T. Baker* [11]. Для другого компонента группировочное наименование «[рацементол]» не соответствует фармацевтической субстанции 1-ментол, используемой для производства лекарственного препарата.

Таким образом, необходима проверка правильности группировочных наименований уже составленных ранее в соответствии с разработанными правилами и с учетом используемых видов ЛРС, состава ЛП и технологии его получения.

Федеральный закон № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» не предусматривает регистрацию ЛРС, как это было до его введения. Анализ материалов регистрационного досье на ЛРП и ЛП растительного происхождения показал, что производители снижают требования к ЛРС, что приводит к ненадлежащему качеству ЛП. Так, например, в ЛП Чистотела трава в лекарственной форме трава измельченная, поступившем на экспертизу с целью регистрации, выявлено несоответствие качества образцов по показателю «Внешние признаки»: в препарате обнаружены амбарные вредители. Наличие

амбарных вредителей в ЛРС и ЛРП способствует размножению бактерий и плесневых грибов, вследствие чего меняется цвет, повышается температура и влажность, появляется затхлый запах, а результатом является снижение лекарственных и технологических свойств. Кроме того, амбарные вредители являются источником аллергенов. В случае с ЛП Тысячелистника трава, в лекарственной форме «трава измельченная», поступившем на экспертизу с целью регистрации, в проекте нормативной документации на препарат были включены нормы по заниженному содержанию эфирного масла «не менее 0,08 %» (вместо нормы в ГФ XI «не менее 0,10 %»), увеличено допустимое количество органической примеси – «не более 1,5 %» (вместо «не более 0,5 %») [4]. Согласно классификации ЛРС, тысячелистника трава относится к эфирномасляному сырью, содержащему хамазулен; камфору, туйон, борнеол, цинеол, что и обуславливает специфическое фармакологическое действие препарата. Количество эфирного масла свидетельствует о правильности фазы заготовки, условий сушки и хранения, сроков годности сырья. Следовательно заниженное содержание эфирного масла приводит к ухудшению качества лекарственного средства. Наличие органической примеси в три раза превышающей норму по сравнению с нормой, указанной в ГФ XI [4] может свидетельствовать о наличии других видов растений, что снижает содержание биологически активных веществ, характерных для данного ЛРС. Таким образом, снижение требований к числовым показателям не позволяет обеспечить качество ЛРП.

Настойки, как и экстракты жидкие, относящиеся к лекарственным средствам растительного происхождения, содержат в своем составе различные группы биологически активных веществ, включая действующие и соэкстрагируемые компоненты. В технологии производства настоек и экстрактов жидких особое значение имеет стадия очистки путем отстаивания полученного извлечения при температуре не выше + 10 °С в течение не менее 2 суток до получения прозрачной жидкости. В процессе отстаивания коагулируют и выпадают в осадок многие высокомолекулярные соединения, различные механические включения и соэкстрагируемые компоненты. Отстоявшиеся извлечения сливают и фильтруют. ГФ XIII, государственные фармакопеи Республики Беларусь и Республики Казахстан, а также ведущие зарубежные фармакопеи (Европейская, Британская) [2, 3, 5, 10, 11], характеризуют настойки обычно как прозрачные жидкости. Образование осадка может быть обуслов-

лено используемой морфологической группой лекарственного растительного сырья, в частности - подземными органами (корни, корневища). Так, например, Пиона уклоняющегося настойку производят методом дробной мацерации спиртом этиловым 40 % сырья двух разных морфологических групп одного и того же производящего лекарственного растения: пиона уклоняющегося травы и пиона уклоняющегося корневищ и корней. В производстве лекарственного препарата Элеутерококка экстракта жидкого в качестве исходного сырья используются подземные органы элеутерококка колючего – корневища и корни. Для этих лекарственных препаратов допускается возможность образования осадка, так как крахмал, локализующийся в подземных органах (корнях и корневищах), обуславливает образование осадка. Возможность образования осадка в процессе хранения рассматривается как исключение из общего правила при условии отсутствия в осадке той группы биологически активных веществ, которые обуславливают фармакологический эффект лекарственного препарата. Для ряда препаратов, присутствующих на отечественном рынке в течение многих десятилетий и ранее выпускавшихся по фармакопейным статьям, в которых образование осадка не предусматривалось, заявители включают в нормативную документацию возможность образования осадка («Перца водяного экстракт жидкий», «Календулы настойка» и др). В этом случае причиной образования осадка может быть использование лекарственного растительного сырья с низкой степенью измельченности, нарушение технологии производства (например, способа экстракции, температурного режима отстаивания, фильтрующих материалов), условий хранения.

Особое значение в технологии производства ЛРП в форме выпуска измельченные и порошок уделяется обеспечению необходимой степени измельчения. Требуемая степень измельчения лекарственных растительных препаратов должна облегчить проникновение экстрагента в клеточную структуру для извлечения биологически активных веществ. Извлечение биологически активных веществ из ЛРП представляет собой сложный процесс, включающий диффузию, десорбцию, растворение, диализ и вымывание, происходящих самопроизвольно и одновременно. Для различных видов сырья (ромашки цветков, мяты перечной листьев, донника травы) существует определенное оптимальное измельчение, ниже которого измельчать материал нежелательно, так как в противном случае в водное извлечение переходит много мелких обрывков тканей

и других нерастворимых веществ, делающих извлечение мутным, способствующим быстрой его порче. Кроме того, завышенное содержание мелких частиц увеличивает возможность содержания пыли. Балластные вещества, содержащиеся в пыли, в воде набухают, масса может склеиваться, обволакиваться воздухом и плохо смачиваться, что создаст препятствия для проникновения экстрагента в клетку. Не должно быть и крупных частиц выше установленных норм, так как в различных частях растений (например, листья, стебли) содержится различное количество действующих веществ. Одновременное содержание крупных и мелких частиц приводит к разнородности распределения частиц в упаковке, соответственно к неоднородности дозирования упаковки и неравномерному экстрагированию биологически активных веществ. Так, в случае с лекарственным препаратом Мята перечной листья в форме выпуска «листья измельченные», для показателя «Частиц, проходящих сквозь сито с отверстиями размером 5 мм приведены нормы «не более 10 %» вместо «не более 5 %», установленных в ГФ.

При подготовке фармакопейной статьи (ФС) на препарат «Корвалол» (ФС 42-2277-94) [8], по которой отечественными производителями производился анализ данных всех выпускаемых ЛП, их стабильности, обоснованности, фармацевтической разработки состава препарата. В ФС 42-2277-94 «Корвалол» был установлен срок годности ЛП 1,5 года. С 2001 года для выпуска ЛП производители используют собственную нормативную документацию. Так как 1,5 года – небольшой срок годности и неудобен для реализации продукции, то производители стремятся его увеличить. Однако при этом препарат не выдерживает хранения и наблюдается снижение содержания этилового эфира альфа-бромизовалериановой кислоты (0,015 г/мл и 0,016 г/мл при норме «от 0,019 до 0,21 г/мл»). Одной из причин заниженного содержания этилового эфира альфа-бромизовалериановой кислоты может быть его гидролиз в щелочной среде водного раствора (рН 8,3 - 10,0). С целью стабилизации некоторые производители лекарственного препарата «Корвалол» снизили значение рН до 5,5 – 8,5, добавляя меньшее количество натрия гидроксида (с 0,315 г на 100 мл препарата до 0,022 г). Это позволило обеспечить качество ЛП «Корвалол» при увеличении срока годности с 1,5 до 3-4 лет.

Таким образом, в связи с введением в ФЗ-61 требования понятия группировочного наименования для лекарственных средств, не имеющих МНН, необходимо утвержде-

ние правил составления группировочных наименований для ЛП растительного происхождения и пересмотр приведенных в государственном реестре лекарственных средств группировочных наименований для некоторых препаратов.

В ГФ XIII в ОФС 1.5.1.0001.15 «Лекарственное растительное сырье. Фармацевтические субстанции растительного происхождения» [5] введено понятие «фармацевтической субстанции растительного происхождения». Определение статуса «фармацевтическая субстанция растительного происхождения» позволит повысить требования к качеству используемого ЛРС, а соответственно гарантировать высокое качество ЛП растительного происхождения, поскольку в РФ ЛП могут производиться только из фармацевтических субстанций, включенных в государственный реестр лекарственных средств, но при этом необходимо ввести понятие «фармацевтическая субстанция растительного происхождения» в ФЗ-61, так как в настоящее время в законе дано определение только ЛРС.

До введения в действие ОСТ 91500.05.001-00 «Стандарты качества лекарственных средств. Основные положения» [7] все отечественные производители выпускали ЛП по ФС. Каждая статья проходила согласование у производителей данного ЛП, поэтому всесторонне учитывались все особенности технологии получения, состава и стабильности ЛП. Пересмотр отдельными производителями показателей

качества, методов анализа и сроков годности, которые заявлялись в фармакопейных статьях, требуют всестороннего изучения и тщательного обоснования.

#### Список литературы

1. Государственный реестр лекарственных средств Российской Федерации. [сайт] URL: <http://grls.rosminzdrav.ru/>.
2. Государственная фармакопея Республики Беларусь, т. 2, «Победа», 2012 – 1367 с.
3. Государственная фармакопея Республики Казахстан, т. 2, - Алматы: Издательский дом «Жибек жолы», 2009, 804с.
4. Государственная фармакопея СССР, вып. 2. Общие методы анализа. Лекарственное растительное сырье/МЗ СССР, 11-е изд., доп. – М., Медицина, 1987, 400 с.
5. Государственная фармакопея Российской Федерации, XIII, М. 2015, 1004 с.
6. Лякина М.Н., Ковалева Е.Л., Николаева О.Б., Крутикова Н.М., Оленина Н.Г., Колганов Л.А. Группировочные наименования лекарственных растительных средств: необходимость введения, рациональность формирования. Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2016 (3), с. 9 – 11.
7. ОСТ 91500.05.001-00 «Стандарты качества лекарственных средств. Основные положения».
8. ФС 42-2277-94 «Корвалол».
9. Федеральный закон от 12.04.2010 № 61-ФЗ (ред. От 03.07.2016) «Об обращении лекарственных средств» (с изм. и доп. вступивший в силу с 15.07.2016 г.).
10. British Pharmacopoeia: London, 2013.
11. European Pharmacopoeia, 7th Edition [сайт] [2011]. URL: <http://online6.edqm.eu/ep702/>.
12. [https://docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/01511918/cncd\\_21112016\\_76](https://docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/01511918/cncd_21112016_76)
13. [https://docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/01511969/cncd\\_21112016\\_78](https://docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/01511969/cncd_21112016_78).