

# Исследование строения химических соединений, методы анализа и контроль производства

© Коллектив авторов, 2015

*Н. Е. Кузьмина, В. М. Шукин, Е. Ю. Северинова, В. А. Яшкир, В. А. Меркулов*

## **ИЗМЕНЕНИЕ ПОДХОДОВ К НОРМИРОВАНИЮ СОДЕРЖАНИЯ ТЯЖЕЛЫХ МЕТАЛЛОВ В ЛЕКАРСТВЕННОМ РАСТИТЕЛЬНОМ СЫРЬЕ И ЛЕКАРСТВЕННЫХ РАСТИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТАХ (ОБЗОР)**

ФГБУ "Научный центр экспертизы средств медицинского применения" Минздрава России, 127051 Москва, Петровский бульвар, д. 8; e-mail: Schukin@exrmed.ru

На основе анализа нормативных документов выявлена тенденция нивелирования различий в подходах к нормированию содержания тяжелых металлов в лекарственных средствах, лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах. Показано, что основным принципом нормирования тяжелых металлов в настоящее время является принцип селективного определения.

**Ключевые слова:** тяжелые металлы; нормирование; пределы допустимого содержания; лекарственное растительное сырье; лекарственный растительный препарат.

Лекарственное растительное сырье (ЛРС) служит источником получения свыше трети всех лекарственных средств (ЛС) [1 – 3]. Внедрение новых видов ЛРС и продуктов его переработки, расширение ассортимента лекарственных растительных препаратов (ЛРП) обуславливают необходимость совершенствования системы контроля их качества. В первую очередь это касается ужесточения требований к содержанию в них различных токсикантов. К ряду наиболее опасных токсикантов относятся тяжелые металлы. В работах, посвященных проблемам загрязнения окружающей природной среды и экологического мониторинга, обозначают более 40 металлов и металлоидов периодической системы Д. И. Менделеева с атомной массой свыше 50 атомных единиц (V, Cr, Mn, Fe, Co, Ni, Cu, Zn, As, Mo, Cd, Sn, Hg, Pb, Bi и др.) [4 – 6]. Существует мнение, что основная причина токсического действия тяжелых металлов связана с блокированием определенных функциональных групп (в частности сульфгидрильных протеина) или же вытеснением из некоторых ферментов ионов металлов [7].

Система нормирования содержания тяжелых металлов в ЛРС и продуктах его переработки касается 2 показателей: объектов нормирования и пределов их допустимого содержания, которые зависят от уровня наших знаний о токсикантах и от возможностей аналитического оборудования. Совершенствование методов элементного анализа и увеличение объема экспериментальных данных, полученных в ходе изучения антропогенного воздействия на ЛРС, механизмов поглощения и распределения токсичных элементов отдельными органами растений, корреляционных зависимостей между избирательным накоплением элементов в растениях и содержанием в них биоактивных веществ, кинетики извлечения токсичных элементов

из ЛРС в ЛРП привело к изменению представлений о степени риска использования в медицинской практике растительного сырья и препаратов на его основе с различным содержанием тяжелых металлов. Это отразилось на соответствующей нормативной документации, регулирующей контроль качества ЛРС. Цель данной работы — информационно-аналитическое исследование изменения основных показателей нормирования тяжелых металлов в ЛРС и лекарственных растительных препаратах на его основе в нормативной документации.

### *Экспериментальная часть*

Проведенное исследование основано на анализе и обобщении данных научной литературы, требований отечественных и зарубежных фармакопей (американской USP, британской BP, японской JP, китайской PC, европейской EP), международных и национальных нормативно-методических документов по оценке качества продовольственного растительного сырья и пищевых продуктов растительного происхождения, ЛРС и препаратов на его основе, включая требования Продовольственной организации ООН (Food and Agriculture Organization, FAO), ВОЗ (Всемирная организация здравоохранения), ЕС, отечественных санитарно-эпидемиологических правил и нормативов безопасности пищевых продуктов (СанПиН), американского Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration, FDA).

### *Результаты и их обсуждение*

ЛРС (herbal drugs, plantae medicinales) — это преимущественно цельные, фрагментированные или из-

мельченые части растений, морских водорослей, грибов или лишайников в переработанном виде, обычно высушенные, иногда свежие [8]. Лекарственные растительные препараты (ЛРП, *herbal drug preparation*) — это препараты, полученные путем переработки растительного сырья с помощью таких процессов, как экстрагирование, дистилляция, отжим, фракционирование, переочистка, концентрирование или ферментация. К ним относятся измельченное или порошоканное растительное сырье, настойки, экстракты, эфирные масла, отжатые соки и эксудаты [9].

ЛРП являются объектами нормирования тяжелых металлов гораздо дольше, чем ЛРС. Так, еще Фармакопея СССР VIII (1952) регламентировала контролировать содержание тяжелых металлов в экстрактах и настойках по аналогии с их контролем в ЛС [10]. И в том, и в другом случае использовался принцип суммарного определения, без учета индивидуальных вкладов различных элементов, и применялся один и тот же колориметрический метод определения, основанный на реакции элементов с тиаоацетамидом и образовании сульфидов. В рамках данного метода интенсивность окраски осажденного сульфида сравнивается со стандартом — сульфидом свинца. Данный метод не требует крупных инвестиций в аппаратуру и наличия высококвалифицированного персонала, поэтому он получил широкое распространение в фармакопейном контроле и включен в национальные и региональные фармакопеи [11–18]. В фармакопеях термин “тяжелые металлы” трактуется “как металлы, реагирующие при определенных условиях с тиаоацетамидом или

сульфидом натрия с образованием окрашенного соединения” [15, 18].

Проблема нормирования содержания токсичных элементов в ЛРС сформировалась в 60-е годы прошлого века, когда впервые были получены объективные данные о возможности накопления растениями аномально высоких концентраций токсикантов [19, 20]. Ранее считалось, что существуют пределы естественного накопления токсикантов в растениях, превышение которых практически всегда отрицательно сказывается на состоянии растений [21]. Гипотеза о пределах естественного накопления токсикантов в растениях предполагала отбраковку лекарственных растений с их повышенным содержанием по внешним признакам на стадии сбора, поэтому контроль содержания неорганических контаминантов в ЛРС традиционно сводился к определению общей золы и золы, не растворимой в соляной кислоте (табл. 1). Общая зола представляет собой сумму минеральных веществ, свойственных растению, и посторонних минеральных примесей (земля, песок, камешки, пыль). Зола, нерастворимая в соляной кислоте, состоит, главным образом, из кремнезема [22]. Следует отметить, что эти количественные показатели чистоты ЛРС присутствуют в соответствующих групповых ОФС многих национальных, региональных и мировых фармакопей (табл. 1). В ряде действующих фармакопей они по-прежнему остаются единственными неорганическими объектами нормирования в ЛРС (например, в ГФ XI, USP 37/NF32, JP XVI).

Таблица 1

**Сравнение требований к нормированию тяжелых металлов в ЛС, ЛРС и фитопрепаратах в национальных, региональных и международных фармакопеях**

Фармакопея	ЛС	Фитопрепараты	ЛРС
ГФ X, ГФ XI, ГФ XII	Fe, Zn, As — индивидуальное определение (колориметрия), тяжелые металлы — суммарно (колориметрия) [11–13]	тяжелые металлы — суммарное определение (колориметрия) [23, 24]	общая зола, зола, не растворимая в HCl [23, 24]
BP, 2013 г.	As, Fe, Pb — индивидуальное определение (колориметрия), тяжелые металлы — суммарное определение (колориметрия) [17]	Cd, Cu, Fe, Pb, Ni, Zn, As, Hg — индивидуальное определение (AAC) [25]	Cd, Cu, Fe, Pb, Ni, Zn, As, Hg — индивидуальное определение (AAC) [25], общая зола, зола, не растворимая в HCl [25]
USP 37/NF 32	Cd, Pb, As, Hg, Ir, Os, Pd, Pt, Rh, Ru, Sr, Mo, Ni, V, Cu — индивидуальное определение (ИСП-МС, ИСП-АЭС) [26–29], тяжелые металлы — суммарное определение (колориметрия) [15]	Pb, Cd, As, Hg, Cu, Fe, Ni, Zn — индивидуальное определение (AAC) [27], тяжелые металлы — суммарное определение (колориметрия) [30]	общая зола, зола, не растворимая в HCl [31]
JP XVI	Fe, As — индивидуальное определение (колориметрия), тяжелые металлы — суммарное определение (колориметрия) [14]	тяжелые металлы — суммарное определение (колориметрия) [32]	общая зола, зола, нерастворимая в HCl [33]
PC 2005	Fe, Se, As — индивидуальное определение (колориметрия, УФ — спектрофотометрия), тяжелые металлы — суммарное определение (колориметрия) [18]	нормируется в частных статьях [34]	Pb, Cd, As, Hg, Cu — индивидуальное определение (AAC, ИСП-МС), Fe, As — индивидуальное определение (колориметрия), тяжелые металлы — суммарное определение (колориметрия), общая зола, зола, не растворимая в HCl [35]
EP 8.2	тяжелые металлы — суммарное определение (колориметрия) [16]	As, Cd, Cu, Ni, Pb, Hg — индивидуальное определение (AAC) [36]	As, Cd, Cu, Ni, Pb, Hg — индивидуальное определение (AAC) [36]

Выявленная немецкими учеными несостоятельность гипотезы о пределах естественного накопления токсикантов в растениях повлекла за собой выполнение широкого круга экспериментальных работ по изучению биотоксичности тяжелых металлов, функциональных зависимостей между их концентрацией в биосфере и поглощением тяжелых металлов растениями, механизмов устойчивости различных растений к повышенным концентрациям тяжелых металлов [37 – 41]. На базе выполненных научных работ появились административные документы, регулирующие возможность использования в медицинской и фармацевтической практике растительного сырья с различными уровнями экотоксикантов, в том числе и тяжелых металлов. В частности, в нашей стране таковым явился приказ МЗ № 95 от 12.04.95 “О пересмотре нормативной документации на лекарственные средства и лекарственное растительное сырье” [42]. Суть этого пересмотра состояла в обязательном включении в нормативную документацию на лекарственное растительное сырье показателей содержания ксенобиотиков, таких как тяжелые металлы, пестициды, радионуклиды. Одновременно с включением ЛРС в круг объектов нормирования тяжелых металлов происходило понимание недостаточности принципа суммарного нормирования. Полученная в 70 – 90-е гг. прошлого века информация об избирательном накоплении тяжелых металлов растениями, различных уровнях их ежедневного потребления человеком и связанных с этим различных рисков для здоровья диктовала необходимость использования принципа индивидуального нормирования тяжелых металлов. Применяемый в фармакопейном анализе колориметрический метод определения содержания тяжелых металлов оказался не пригоден для решения этой задачи в силу своих существенных недостатков:

метод не является количественным, так как основан на субъективном визуальном исследовании образцов в сравнении с эталонным свинцовым стандартом;

метод не селективен, то есть он не позволяет разделить элементы низкой и высокой токсичности;

метод требует подготовки твердых образцов с озолением при температуре 600 °С, что приводит к потере летучих элементов.

Необходимость изменения метода контроля содержания тяжелых металлов в лекарственных средствах отмечали многие ученые. Например, в 1995 г. в [43] отмечена важная проблема существующей процедуры определения тяжелых металлов в фармакопейном анализе — потерю металлов: “Из-за потери металлов во время сжигания достоверность результатов тестирования, полученных с использованием существующих процедур USP, JP и EP, является сомнительной”. В публикации 2000 г. развили эту мысль [44]: “Несмотря на широкое распространение в фармацевтической промышленности, методы, основанные на интенсивности окрашивания сульфидного осадка, являются неспецифичными, нечувствительными, время- и трудозатратными. Во многих случаях они приводят к низкому выделению примеси или вообще не обеспечивают его”.

В связи с необходимостью селективной оценки содержания токсичных тяжелых металлов в ЛРС и препаратах на его основе ВОЗ рекомендует руководствоваться при решении этой проблемы нормативно-методическими документами по оценке пищевых продуктов растительного происхождения, основанными на принципе индивидуального нормирования токсикантов [45, 46].

Десятилетие годы XX века характеризуются появлением национальных и международных нормативных документов, регламентирующих индивидуальное содержание тяжелых металлов непосредственно в ЛРС и ЛРП. Например, в 1991 г. Министерство здравоохранения Германии утвердило пределы допустимого содержания свинца, кадмия и ртути в лекарственных препаратах растительного и животного происхождения (5, 0,2 и 0,1 мг/кг соответственно, табл. 2) [47].

С целью удовлетворения потребностей в области регулирования лекарственных средств растительного происхождения ВОЗ, начиная с 1999 г., начала публиковать монографии по отдельным лекарственным растениям [48]. В настоящее время опубликовано 116 монографий, содержащих информацию о безопасности и обеспечении качества широко используемых в странах

Таблица 2

**Различия в национальных требованиях к максимально допустимым уровням тяжелых металлов в ЛРС**

Страна	Предельное содержание тяжелых металлов, мг/кг					
	As	Pb	Cd	Hg	Cr	Суммарно
Германия [63]	–	5	0,2	0,1	–	–
Великобритания [25]	–	5	1,0	0,1	–	–
Канада [45]	5	10	0,3	0,2	2	–
Китай [45]	2	10	1,0	0,5	–	20
Таиланд [45]	4	10	0,3	–	–	–
Корея [45]	–	–	–	–	–	30
ВОЗ, 1999 г. [48]	–	10	0,3	–	–	–
EP 7.3, 2011 г. [49]	–	5	1	0,1	–	–
USP37/NF32a 2014 г.[28]	1,5	1	0,5	1,5	–	–

— членах ВОЗ лекарственных растений, в том числе и рекомендованные уровни допустимого содержания в них тяжелых металлов (свинца и кадмия не более 10 и 0,3 мг/кг соответственно). В 2007 г. ВОЗ в своем руководстве по оценке качества ЛРС и препаратов на его основе [45] обобщила опыт различных стран по нормированию в них содержания тяжелых металлов. В этом документе ВОЗ снова предлагает предельное содержание свинца и кадмия в сухих растениях — 10 и 0,3 мг/кг соответственно.

Национальные нормативные документы и монографии ВОЗ, регламентирующие индивидуальное нормирование тяжелых металлов в ЛРС и препаратах на его основе, послужили базой для внесения изменений в национальные и региональные фармакопеи. Например, в дополнение 4 к четвертому изданию европейской фармакопеи впервые включен раздел, предусматривающий количественное селективное определение в ЛРС тяжелых металлов (Cd, Cu, Fe, Ni, Pb, Zn, As, Hg) методом атомно-абсорбционной спектроскопии (ААС) [50]. В предыдущем издании ЕР единственными неорганическими объектами нормирования в ЛРС являются общая зола и зола, не растворимая в соляной кислоте [51]. Максимально допустимые уровни нормируемых тяжелых металлов в ЛРС впервые были приведены в дополнении 3 к седьмому изданию европейской фармакопеи в 2011 г.: 1, 5 и 0,1 мг/кг для Cd, Pb и Hg соответственно (если иное не указано в частной статье) [49]. В USP контроль содержания неорганических контаминантов в ЛРС по-прежнему сводится к определению общей золы и золы, не растворимой в соляной кислоте [31]. В то же время эта национальная фармакопея регламентирует индивидуальное определение широкого круга тяжелых металлов в ЛС, лекарственных субстанциях и наполнителях (Cd, Pb, As, Hg, Ir, Os, Pd, Pt, Rh, Ru, Cr, Mo, Ni, V, Cu [26]), отдельных видах ЛРП (Cd, Cu, Fe, Pb, Ni, Zn [27]) и пищевых добавках, в том числе и на растительной основе (As, Cd, Pb, Hg [28]). Более широкий круг нормируемых тяжелых металлов в ЛС по сравнению с ЛРС и ЛРП обусловлен дополнительными источниками попадания неорганических металлических примесей в ЛС: тяжелые металлы из катализаторов, наполнителей, ароматизаторов, красителей, упаковочного материала и оборудования, используемого в технологическом процессе и т.д. Следует отметить, что USP дифференцирует нормы предельного содержания тяжелых металлов в ЛС и субстанциях в зависимости от пути ввода в организм. Например, для кадмия предел содержания в ЛС составляет 2,5, 0,25 и 0,15 мкг/г при оральном, парентеральном и ингаляционном путях введения соответственно [26]. В нашей стране в рамках разработки XIII издания Российской фармакопеи также предусматривается внесение изменений, касающихся контроля содержания тяжелых металлов в ЛС, ЛРС и ЛРП.

Отдельной проблемой при внесении изменений в действующие фармакопеи был выбор универсального селективного метода определения тяжелых металлов,

который стал бы успешной альтернативой принятому во всем мире колориметрическому методу. В 2000 г. фармакопея USP сформировала специальную экспертную группу по тяжелым металлам и металлическим примесям, состоящую из представителей USP, FDA и фармацевтической отрасли. Перед группой была поставлена задача предложить новый общий раздел USP с методом, который удовлетворяет ряду требований:

является достаточно избирательным, чувствительным и надежным;

поддерживает реальные токсикологические пределы и показывает индивидуальные, а не суммарные результаты для всех тестируемых металлов;

годится для применения в отношении ЛС, активных фармацевтических ингредиентов, продуктов питания и пищевых добавок;

является относительно недорогим.

Основным результатом деятельности этой группы явилось признание наиболее перспективными для фармакопейного анализа тяжелых металлов 2 основных методов: масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой (ИСП-МС) и атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно связанной плазмой (ИСП-АЭС). Как следствие, в USP процедура определения содержания тяжелых металлов колориметрическим методом, закрепленная в общем разделе •, дополнена процедурами с использованием методов ИСП-МС и ИСП-АЭС (раздел • [29]). Другие методы (например, метод атомно-абсорбционной спектроскопии, ААС) также могут быть использованы в анализе элементных примесей, но каждый из них должен быть валидирован для подтверждения того, что он подходит и в состоянии обнаружить анализируемые элементы на требуемом уровне.

Таким образом, изменения в нормативной документации по контролю качества ЛРС и ЛРП касаются как основных показателей нормирования тяжелых металлов (объектов нормирования и пределов их допустимого содержания), так и методов их определения.

## ЛИТЕРАТУРА

1. J. V. Callixto, *Brazil. J. Med. Biol. Res.*, **33**, 179 – 189 (2000).
2. S. Y. Pan, S. F. Zhou, S. H. Gao, et al., *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine Vol.*, 2013, 2 – 3, Article ID 627375 (2013).
3. M. Lahlou, *Pharmacol. Pharmacy*, **4**, 17 – 31 (2013).
4. A. Furini (ed.), *Plants and Heavy Metals*, Springer, New York (2012), pp. 2 – 3.
5. ГОСТ Р 17.4.3.07-2001, *Охрана природы. Почвы. Требования к свойствам осадков сточных вод при использовании их в качестве удобрений*, Госстандарт России, Москва (2003).
6. В. Б. Ильин, *Тяжелые металлы в системе почва — растение*, Наука, Новосибирск (1991).
7. E. Hodgson (ed.), *A textbook of modern toxicology*, John Wiley & Sons, Inc. Hoboken, New Jersey (2010), pp. 49 – 55.
8. Herbal drugs, monograph 1433, *European Pharmacopoeia the 8th ed.* (2011); URL: <http://www.edgm.eu>.
9. Herbal drug preparation, monograph 1434, *European Pharmacopoeia the 8th ed.* (2011); URL: <http://www.edgm.eu>.
10. Фармакопея СССР VIII, Медгиз, Москва (1952).

11. *Государственная фармакопея РФ XII изд.*, часть I, Научный центр экспертизы средств медицинского применения, Москва (2007), сс. 119 – 123.
12. *Государственная Фармакопея СССР X изд.*, Медицина, Москва (1968), сс. 748 – 755.
13. *Государственная фармакопея СССР XI изд.*, вып. 1, Медицина, Москва (1987), сс. 165 – 175.
14. *Japanese Pharmacopoeia XVI*, The National Institute of Health Sciences (2011), pp. 29 – 30, 37 – 39; URL: <http://www.pmda.go.jp/english/pharmacopoeia/online.html>.
15. Heavy metals, General chapter •, USP 37 / NF 32 (2014); URL: <http://www.uspnf.com/>.
16. Heavy metals, General chapter 2.4.8, European Pharmacopoeia the 8th ed. (2011); URL: <http://www.edgm.eu>.
17. Limit Tests, British Pharmacopoeia, Vol. V, Appendix VII (2013); URL: <http://www.mhra.gov.uk/pharmacopoeia>.
18. *Pharmacopoeia of the people's republic of China*, Vol. 2, Appendix VIII. Chinese Pharmacopoeia Commission, People Medical Publishing House (2005), pp. A-62-A-65.
19. J. E. Bowen, *Pl. Physiol.*, 44, 255 – 261 (1969).
20. J. Antonovics, A. D. Bradshaw and R. G. Turner, *Adv. Ecol. Res.*, 7, 1 – 85 (1971).
21. М. Т. Абуталыбов, *Значение микроэлементов в растениеводстве*, Азернешр, Баку (1961).
22. ГОСТ 24027.2-80, *Сырье лекарственное растительное. Методы определения влажности, содержания золы, экстрактивных и дубильных веществ, эфирного масла*, Изд-во стандартов, Москва (1980).
23. *Государственная фармакопея СССР XI изд.*, Т. 2, Медицина, Москва (1990), сс. 148 – 149, 160 – 161, 252 – 256.
24. *Государственная Фармакопея СССР X изд.*, Медицина, Москва (1987), сс. 207 – 208, 278 – 279, 290 – 291, 295 – 297, 311 – 312, 342 – 343, 577 – 579, 614 – 615, 700.
25. Herbal drugs, herbal drug preparations and herbal medicinal products, *British Pharmacopoeia*, V. IV (2013); URL: <http://www.mhra.gov.uk/pharmacopoeia>.
26. Elemental impurities — limits, General chapter <232>, USP 37 / NF32 (2014); URL: <http://www.uspnf.com/>.
27. Fats and fixed oils, General chapters <401>, USP 37 / NF32 (2014); URL: <http://www.uspnf.com/>.
28. Elemental contaminants in dietary supplements, General chapter <2232>, USP 37 / NF32 (2014); URL: <http://www.uspnf.com/>.
29. Elemental impurities — procedures, General chapter •, USP 37 / NF32 (2014); URL: <http://www.uspnf.com/>.
30. Botanical extracts, General Chapter <565>, USP 37 / NF32 (2014); URL: <http://www.uspnf.com/>.
31. Articles of botanical origin, General Chapter <561>, USP 37 / NF32 (2014); URL: <http://www.uspnf.com/>.
32. Monographs for Preparations Related to Crude Drugs, Japanese Pharmacopoeia the XVI ed., The National Institute of Health Sciences (2011), pp. 21 – 23; URL: <http://www.pmda.go.jp/english/pharmacopoeia/online.html>.
33. Tests for Crude Drugs. General Chapter 5, Japanese Pharmacopoeia the XVI ed., The National Institute of Health Sciences (2011), pp. 117 – 120; URL: <http://www.pmda.go.jp/english/pharmacopoeia/online.html>.
34. *Pharmacopoeia of the people's republic of China*, Vol. 2, Appendix VII, Chinese Pharmacopoeia Commission, People Medical Publishing House (2005), pp. A-56-A-58.
35. *Pharmacopoeia of the people's republic of China*, Vol. 1, Appendix IX. Chinese 54. Pharmacopoeia Commission, People Medical Publishing House (2005), pp. A-57 – A-61.
36. Heavy metals in herbal drugs and fatty oils, General Chapter 2.4.27., European Pharmacopoeia the 8th ed., Supplement 8.2. (2014); URL: <http://www.edgm.eu>.
37. Н. Г. Зырин, Е. В. Каплунова, А. В. Сердюкова, *Химия в сельском хозяйстве*, 23(6), 45 – 48 (1985).
38. Н. А. Черных, *Агрохимия*, № 3, 68 – 76 (1991).
39. C. D. Foy, R. L. Chaney and M. C. White, *Ann Rev. Pl. Phys.*, N. 29, 511 – 526 (1978).
40. B. Freedman and T. C. Hutchinson, Lepp N. W. (ed.), *Effect of heavy metal pollution on plants*, V. 2, Applied Science Publishers, London and New Jersey (1981), pp. 35 – 94.
41. K. Jiumura, H. Ito, M. Chino, et al., *Proc. Inst. Sem.*, SEFMIA, Tokyo (1977).
42. Приказ МЗ № 95 от 12.04.95 О пересмотре нормативной документации на лекарственные средства и лекарственное растительное сырье; URL: <http://russia.bestpravo.ru/fed1995/data03/text15545.htm>.
43. K. B. Blake, *Pharm. Forum*, 21(6), 1632 – 1637 (1995).
44. T. Wang, J. Wu, R. Hartman, et al., *J. of Pharm. Biomed. Anal.*, 23, 867 – 890 (2000).
45. *WHO guidelines for assessing quality of herbal medicines with reference to contaminants and residues*, World Health Organization, Geneva, Switzerland (2007).
46. *WHO guidelines on good agricultural and collection practices (GACP) for medicinal plants*, World Health Organization, Geneva, Switzerland (2003).
47. Bekanntmachung von Empfehlungen für Höchstmengen an Schwermetallen bei Arzneimitteln pflanzlicher und tierischer Herkunft (Arzneimittel-Kontaminanten-Empfehlungen — Schwermetalle), Bundesministerium für Gesundheit, German Ministry of Health promulgation (1991); BMG 355 – 5135.
48. *WHO monographs on selected medicinal plants*, Vol. 1, World Health Organization, Geneva, Switzerland (1999).
49. Herbal drugs, monograph 1433, *European Pharmacopoeia the 7th ed.*, Supplement 7.3, Strasbourg (2011).
50. Heavy metals in herbal drugs and fatty oils, General Chapter 2.4.27., *European Pharmacopoeia the 4th ed.*, Supplement 4.4, Strasbourg (2002), pp. 3238 – 3239.
51. Methods in pharmacognosy, General Chapter 2.8, *European Pharmacopoeia the 3th ed.*, Strasbourg (1996), pp. 119 – 125.

Поступила 22.04.15

## CHANGES IN THE APPROACHES TO RATING OF THE CONTENT OF HEAVY METALS IN RAW PLANT MATERIALS AND RELATED MEDICINAL PREPARATIONS

N. E. Kuz'mina, V. M. Shchukin\*, E. Yu. Severinova,  
V. A. Yashkir, and V. A. Merkulov

Scientific Center for Expertise of Medicinal Products, Ministry of Public Health of the Russian Federation,  
Moscow, 127051 Russia

\* e-mail: [Schukin@expmed.ru](mailto:Schukin@expmed.ru)

An analysis of the regulatory documentation reveals a tendency to the eliminating of differences and the leveling of rating the content of heavy metals in drugs, raw plant materials and related medicinal preparations. It is shown that the main modern principle in rating the content of heavy metals is based on the selective determination.

**Keywords:** heavy metals; rating; limits of permissible content; raw plant materials; drugs of plant origin.