УДК 615.322:543.42

О. П. БАУЛА, канд. хім. наук, доцент,
Т. М. ДЕРКАЧ, д-р пед. наук, канд. хім. наук, доцент
*Київський національний університет технологій та дизайну*

# СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО КОНТРОЛЮ ЕЛЕМЕНТНИХ ДОМІШОК У ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБАХ РОСЛИННОГО ПОХОДЖЕННЯ

**Ключові слова:** лікарська рослинна сировина, лікарські засоби рослинного походження, елементні домішки, контроль

A. P. BAULA, T. M. DERKACH
*Kyiv National University of Technologies and Design*

# CONTROL OF ELEMENTAL IMPURITIES IN HERBAL MEDICINES

**Key words:** medicinal plant raw materials, herbal medicines, elemental impurities, control

Останнім часом популярність лікарських засобів рослинного походження (ЛЗРП) зростає. Серед декількох причин цього явища є те, що люди зазвичай сприймають ЛЗРП як більш безпечні порівняно з синтетичними ліками. Для цієї думки є певні підстави, але такий підхід є надто спрощеним [1–3].

Основу синтетичних ліків складає обмежена кількість добре очищених хімічних сполук, відомих як активні фармацевтичні інгредієнти. Безпечні дози їх споживання точно визначені за допомогою клінічних випробувань. Потрапляння у ліки сторонніх органічних або елементних домішок контролюється на всіх стадіях фармацевтичного виробництва.

На відміну від синтетичних ліків лікарська рослинна сировина (ЛРС) завжди містить суміш хімічних сполук, а також низку як важливих, так і токсичних металів і металоїдів. Концентрація елементних домішок коливається в широкому діапазоні залежно від різних ботанічних, екологічних та сільськогосподарських чинників [3–5]. Тому однією з найважливіших проблем виробництва ЛЗРП є стандартизація рослинної сировини.

Склад лікарської рослинної сировини є змінним за своєю природою. Рослини можуть бути контаміновані мікроорганізмами, пестицидами, важкими металами тощо. Аналізуючи елементний склад ЛЗРП, необхідно порівнювати винайдені концентрації токсичних елементів з їх гранично допустимими дозами, визначеними відповідно до фармакопейних вимог. Вміст інших домішок, типових для рослин, але не зазначених у фармакопеях, важливо порівнювати з рекомендованими чи граничними дозами добового споживання людиною окремих хімічних елементів. Такі показники відрізняються за різних підходів до нормування, тому з практичної точки зору важливим є формулювання єдиного підходу до аналізу ЛРС та ЛЗРП.

**Метою** роботи є дослідження існуючих у світі підходів до нормування вмісту елементних домішок у ЛЗРП та порівняльний аналіз показників їх гранично допустимих доз.

## Матеріали та методи дослідження

Для реалізації мети та завдань дослідження використовували методи системного підходу, бібліографічний, інформаційного пошуку, статистичний, а також узагальнення та аналізу. Вивчено документи, що визначають нормативи вмісту елементних домішок: Всесвітньої організації охорони здоров'я (WHO) [6], Наукового комітету ЄС з продуктів харчування (SCF) [7], Європейського управління з безпеки харчових

© О. П. Баула, Т. М. Деркач, 2017

продуктів (EFSA) [8], Інституту медицини США (IOM) [9], Агентства США з охорони навколишнього середовища (EPA) [10] та Агентства США з реєстрації токсичних речовин і захворювань (ATSDR) [11].

**Результати дослідження та обговорення**

Хімічні елементи, що містять рослини, як правило, поділяють на два класи [12]. До першого відносять такі, що беруть участь у реалізації біохімічних процесів. Їх зазвичай називають життєво необхідними для живлення рослин та, в свою чергу, поділяють на дві групи – макро- та мікропоживні елементи. До макропоживних належать N, P, K, Ca, Mg, S. Ці елементи необхідні у великих кількостях для зростання рослини. Мікропоживні елементи (або мікроелементи) – B, Cu, Fe, Cl, Mn, Mo, Zn, Ni, які також важливі для розвитку рослини, але потрібні у невеликій кількості. Проте вміст цих елементів часто не контролюється в ЛЗРП.

До другого класу елементів відносять такі, що не є важливими для їх розвитку. До них зазвичай відносять: Ba, Be, Sr, Y, V та ін. Причому роль деяких елементів (наприклад, Ni, Al та Co) уточнюється дотепер [12]. Складність полягає в тому, що не завжди можливо встановити чітку різницю між необхідними та неважливими елементами, які можуть бути токсичними для споживача ЛЗРП. Деякі елементи відзначаються дуже високою токсичністю [4, 5, 13]. Забруднення ними може відбутися на всіх етапах – від вирощування та збору сировини до етапу виробництва лікарського засобу (ЛЗ). Елементи-домішки можуть випадково потрапляти у ЛЗРП під час стадій технологічного процесу через обладнання, допоміжні речовини, первинну упаковку, порушення умов зберігання. Моніторинг токсичних елементів є важливим для запобігання отруєння організму людей через їх споживання разом з ЛЗРП.

Фармакопеї різних країн до найбільш токсичних елементів традиційно відносять Cd, Hg, Pb. Проте нові правила, наприклад введені у Фармакопею США (USP) [14], збільшили кількість елементів, додавши до переліку токсичних As, Ir, Os, Pd, Pt, Rh, Cr, Mo, Ni, V та Cu.

Для визначення границь споживання елементів людиною уповноважені організації використовують різні характеристики. Фактично всі елементи, за виключенням визначених токсичних, можуть відігравати подвійну роль та ставати токсичними у певній концентрації. Як правило, існує інтервал концентрацій, в межах якого знаходиться величина оптимального добового споживання людиною того чи іншого елемента. У різних нормативних документах регламентується рекомендована (адекватна, неризикована) добова або тижнева доза споживання елемента (часто у розрахунку на 1 кг ваги людини), або границя максимально допустимого споживання. До першого з двох названих показників слід віднести: рекомендовану добову норму (recommended daily allowance – RDA) [15] та адекватне споживання (adequate intake – AI) IOM [15], рівень мінімального ризику (minimal risk level – MRL) ATSDR [16].

Серед показників другого роду найбільш розповсюдженими є: референсна доза для постійного внутрішнього вживання (reference dose for chronic oral exposure – RfD) EPA; верхній рівень споживання (upper limit – UL), який використовується у документах SCF [7], WHO [6], IOM [15], EFSA [8]; границя відсутності видимого негативного впливу (no observable adverse effect limit – NOAEL) SCF [7]; добове споживання (daily intake – DI) ATSDR [11]; прийнятне добове споживання (tolerable daily intake – TDI) EFSA [8] та IOM [15]; загальне тижневе споживання (total weekly intake – TWI) WHO [6]. Найбільш вживані дози споживання елементів узагальнено у табл. 1.

Таблиця 1

**Гранично допустимі дози елементів за даними різних організацій**

| **Організація** | **SCF** | | **IOM** | | | | **WHO** | | **EPA** | **ATSDR** | **ESFA** |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Показник | UL, мг | NOAEL, мг | RDA, мг | UL, мг | TDI, мг | AI, мг | TWI, мкг/кг | UL, мг | RfD, мкг/кг | MRL, мкг/кг | TDI, мкг/кг |
| Al | | | | | | | 1 000 | | 0,4 | 1 000 | 140 |
| As (**) | | | | | | | 2,1 | | 0,3 | 0,3 | |
| B | | | | 20 | 0,088(*) | | | | | 200 | |
| Ba | | | | | 0,051(*) | | | | 200 | 200 | |
| Be | | | | | | | | | 2 | 2 | |
| Ca | 2 500 | | 1 000 | 2 500 | | 1 000 | | | | | |
| Cd | | 0,2 | | | | | 7 | | 1 | 0,1 | 0,35 |
| Co | | | | | | | | | | 10 | |
| Cr | 1 | | | | 0,25 | 0,025–0,035 | | | 1 500 | 0,9 (****) | 300 (*****) |
| Cu | | 10 | 0,9 | 10 | 10–12 | | | 10 | | 10 | |
| Fe | | | 8–18 | 45 | 9,7–58,8 | | | | | | |
| Hg | | | | | 0,005(*) | | | | | 0,2 | 0,19 |
| K | | | | | | 4 700 | | | | | |
| Mg | 2 500 | | 310–420 | 350 | | | | | | | |
| Mn | | | | 11 | 2–5 | 1,8–2,3 | | | 140 | 5 | |
| Mo | 0,01(*) | | 0,045 | 2 | 0,0004(*) | | | | 5 | | |
| Na | | | | | | 1 500 | | | | | |
| Ni | | | | 1 | | | | | | | 2,8 |
| Pb | | | | | 0,025(*) | | 25 | | | 2 | 1,5 |
| Sb | | | | | | | | 0,43(*) | | | |
| Se | 0,3 | | 0,055 | 0,4 | (0,5–2) $\cdot 10^{-4}$ | | | | 5 | 5 | |
| Sr | | | | | | | | | 600 | 2 000 | |
| V | | | | | | | | | 9(***) | 10 | |
| Zn | | 50 | 8–11 | 40 | | 8–11 | | 35–45 | 300 | 300 | |

Примітка: (*) – на 1 кг маси; (**) – неорган. As; (***) – $V_2O_5$; (****) – Cr (VI); (*****) – Cr (III).

Очевидно, що обмежуючі границі мають бути суттєво різними для показників першого та другого роду. Однак інколи існує різниця в оцінках між регламентованими величинами навіть однакового типу. Така різниця може бути пов'язана з методикою отримання даних. Наприклад, деякі дані (RfD) одержані за результатами досліджень за участю тварин, тоді як інші (UL) – на основі спостережень людей. Відповідно для кожного методу існує певний ступінь невизначеності, який обмежує точність отриманих даних. Окрім того, обмежуючі показники застосовуються для різних об'єктів, таких як харчові продукти, лікарські засоби, вітаміни та тому подібне.

Необхідно також відзначити, що реальні рівні щоденного вживання мікроелементів, включаючи як важливі, так й інші елементи (разом з токсичними) сильно залежать від традицій та інших обставин, що формують дієти в різних регіонах світу. Детальні відомості наведено в огляді [17].

Розширення інструментальних можливостей щодо швидкої, економічно ефективної та надійної ідентифікації елементних домішок у лікарських засобах змінило підходи в цій області. Ще нещодавно рекомендації фармакопей виходили перш за все з наявних можливостей щодо визначення шкідливих домішок. Сьогодні домінує підхід, що базується на визначенні: а) рівнів токсичності елементів-домішок (permitted daily exposure – PDE), б) ймовірності попадання їх у лікарські засоби, яка формується такими факторами, як ймовірність їх використання у виробничому процесі (в обладнанні та матеріалах), а також рівні розповсюдженості у природі. Такий підхід використовують у регуляторних керівництвах Міжнародної конференції з гармонізації технічних вимог до лікарських засобів для використання людиною (ICH), Європейського агентства з лікарських засобів (EMA) та USP. Відповідно до цього всі елементи поділено на три класи [18].

Клас 1 включає As, Cd, Hg, Pb, які мають токсичний вплив на організм людини. Їх можлива присутність у ЛЗ визначається попаданням із ЛРС допоміжних речовин природного походження тощо. Стосовно цих елементів важливим є оцінка ризиків їх появи на всіх етапах технологічного процесу, а контроль за ними проводять з урахуванням результатів оцінки ризиків.

Клас 2. До цього класу відносять людські токсиканти, потрапляння яких до лікарського засобу зазвичай залежить від особливостей виробничого процесу. Клас 2 поділяється на два підкласи залежно від імовірності потрапляння до лікарського засобу.

Клас 2А – елементи мають відносно високу ймовірність потрапляння до лікарського засобу, а тому необхідна оцінка ризику цього на всіх відповідних етапах. До цього підкласу відносять Co, Ni, V.

Клас 2Б складають елементи зі зниженою ймовірністю потрапляння, оскільки вони є природно досить рідкими, а також характеризуються низькою ймовірністю бути випадково виділеними. Це Ag, Au, Ir, Os, Pd, Pt, Rh, Ru, Se, Tl. Оцінка ризиків стосовно цих елементів не є обов'язковою окрім випадків, коли такі елементи додаються спеціально до якогось компонента або їх використовують у виробничому процесі.

Клас 3. Елементи цього класу мають низьку токсичність у разі орального застосування (PDE > 500 мкг/добу), однак потребують оцінки ризиків для лікарських засобів парентерального та інгаляційного застосування. Таким чином, елементи цієї групи не потребують оцінки ризиків (за виключенням випадків, коли їх цілеспрямовано додавали до ЛЗ). Для лікарських форм парентерального та інгаляційного застосування оцінка ризиків потрібна, якщо PDE для них не вище 500 мкг/добу. Це елементи Ba, Cr, Cu, Li, Mo, Sb, Sn.

Інші елементи. Деякі інші елементи, для яких PDE не встановлено з причини їхньої низької токсичності, можуть регулюватися на національному рівні, якщо вони

присутні або їх додають до лікарських засобів. До таких елементів відносяться Al, B, Ca, Fe, K, Mg, Mn, Na, W, Zn.

Визначена класифікація EMA [19] майже збігається із класифікацією ICH [18]. Різниця між ними полягає в тому, що деякі елементи (Zn, Fe) виділено в окремий клас (клас 4). Метали платинової групи розподілено на два підкласи (хоча PDE для них збігаються), імовірно з причини меншої вивченості та розповсюдженості частини з них. Окрім того, Mo та Cr перенесено з класу 3 до класу 2А, тобто віднесено до більш токсичних металів. Відповідно PDE для них у рекомендаціях EMA значно знижено. Порівняльні показники гранично допустимих добових доз (PDE) та граничних концентрацій (LC) елементів у лікарських засобах та допоміжних речовинах (за умови максимальної добової дози вживання ліків ≤ 10 г/доба), призначених для внутрішнього споживання згідно норм ICH Q3D, USP <232> та EMA [14, 18, 19], наведено у табл. 2

Таблиця 2

**Допустимі добові дози (PDE, мкг/доба) споживання елементних домішок та граничні концентрації (LC, мкг/г) елементів у ЛЗ та допоміжних речовинах**

| Елемент | PDE, мкг/доба | | | LC, мкг/г | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | ICH | USP | EMA | ICH Q3D | USP <232> | EMA CHMP/ SWP/4446/2000 |
| *ICH клас 1* | | | | | | |
| As (неорг.) | 15 | 15 | n/a | 1,5 | 1,5 | n/a |
| Cd | 5 | 5 | n/a | 0,5 | 0,5 | n/a |
| Hg (неорг.) | 30 | 30 | n/a | 3 | 3 | n/a |
| Pb | 5 | 5 | n/a | 0,5 | 0,5 | n/a |
| *ICH клас 2А* | | | | | | |
| Co | 50 | | | 5 | | |
| V | 100 | 100 | 250 | 10 | 10 | 25 |
| Ni | 200 | 200 | 250 | 20 | 20 | 25 |
| *ICH клас 2Б* | | | | | | |
| Ag | 150 | | | 15 | | |
| Au | 100 | | | 10 | | |
| Ir | 100 | 100 | 100** | 10 | 10 | 10** |
| Os | 100 | 100 | 100** | 10 | 10 | 10** |
| Pd | 100 | 100 | 100 | 10 | 10 | 10 |
| Pt | 100 | 100 | 100* | 10 | 10 | 10 |
| Rh | 100 | 100 | 100** | 10 | 10 | 10** |
| Ru | 100 | 100 | 100** | 10 | 10 | 10** |
| Se | 150 | | | 15 | | |
| Tl | 8 | | | 0,8 | | |
| *ICH клас 3* | | | | | | |
| Ba | 1400 | | | 140 | | |
| Cr | 11000 | 11000 | 250 | 1100 | 1100 | 25 |
| Cu | 3000 | 3000 | 2500 | 300 | 300 | 25 |
| Li | 550 | | | 55 | | |
| Mo | 3000 | 3000 | 250 | 300 | 300 | 25 |

Продовження табл. 2

| Елемент | PDE, мкг/доба | | | LC, мкг/г | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | ICH | USP | EMA | ICH Q3D | USP <232> | EMA CHMP/ SWP/4446/2000 |
| Sb | 1200 | | | 120 | | |
| Sn | 6000 | | | 600 | | |
| Mn | | | 2500 | – | – | – |
| *ICH клас 4* | | | | | | |
| Mn | – | – | – | | | 250 |
| Zn | | | 13000 | | | 1300 |
| Fe | | | 13000 | | | 1300 |

П р и м і т к а: * – Pt у вигляді гексахлорплатинової кислоти; ** – границя для підкласу, загальна концентрація всіх металів підкласу не має перевищувати вказану границю; n/a – не включено до керівництва EMA.

Величини PDE узгоджені по більшості позицій. Найбільша різниця стосується оцінок доз для Cr, Mo та V. З практичної точки зору для контролю виробничих процесів зручніше використовувати LC замість PDE.

Загально визнано, що Pb, Cd, Hg, As мають гострий або хронічний генотоксичний, гепатотоксичний, нефротоксичний, нейротоксичний та імунотоксичний вплив на організм людини, що може спричинити розвиток цілого спектра захворювань [4, 20]. Із цієї причини добове споживання цих найнебезпечніших елементів у стеблах та листі рослин строго регламентується у нормативних документах уповноважених органів різних країн та міжнародних організацій (табл. 3).

Т а б л и ц я 3

**Граничні концентрації елементів у ЛРС та ЛЗРП**

| Норми | Об'єкт | Pb | Cd | As | Hg | Cr |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Єврокомісії [7], мг/кг | ЛРС | 5 | 1 | | 0,1 | |
| WHO [6], мг/кг | ЛЗРП | 10 | 0,3 | 5 | 0,2 | |
| С/г департаменту США [21], мг/кг | Рослини як харчові добавки та спеції | 2 | 1 | 5 | 0,05 | |
| МОЗ Канади [6], ppm | ЛРС | 10 | 0,3 | 5 | 0,2 | 2 |
| МОЗ Канади [6], мкг/доба | ЛЗРП | 20 | 6 | 10 | 20 | 20 |
| МОЗ Китаю [6], ppm | ЛРС | 10 | 1 | 2 | 0,5 | |

Підводячи підсумки, можна зробити висновок, що регламентація споживання елементних домішок відбувається на трьох різних рівнях. Один із них – це регламентований рівень споживання у лікарських засобах. На сьогодні у фармакопеях провідних країн регламентується споживання зазначених у табл. 2 24–28 елементів, серед яких присутні найбільш токсичні, а також елементи з меншою токсичністю, але з високою ймовірністю появи у препаратах відповідно до особливостей фармацевтичного виробництва. Розподіл усіх регламентованих елементів на класи формує чітке уявлення щодо їх потенційного впливу на організм людини, а також ілюструє вимоги до чутливості аналітичних методів, які слід застосовувати для їх визначення.

Регламентація вмісту елементних домішок є важливим завданням організацій, які займаються контролем якості харчових продуктів, питної води, а також охороною навколишнього середовища. На відміну від контролю домішок у лікарських засобах, кількість елементів у цих настановах значно більша, оскільки мова йде про регламентацію вмісту всіх хімічних елементів, які потрапляють до людського організму з будь яких джерел, таких як харчові продукти, спеції, трави та інші рослини, вода і т. п. Зазвичай норми та дози визначають окремо для лікарських форм орального та парентерального або інгаляційного застосування. Крім шкідливих домішок, вміст яких має бути настільки низьким, наскільки можливо, регламентують інші елементи, які необхідні для нормального функціонування організму. В цьому разі мова йде не про гранично допустимі дози, а про дози рекомендованого або адекватного споживання.

Для ЛРС та ЛЗРП ситуація виглядає як проміжна між згаданими вище випадками. З одного боку, для них регламентують вміст п'яти найбільш токсичних домішок (табл. 3). З другого боку, для них не існує загальновизнаних граничних показників, які би стосувалися лікарських рослин. Такі показники часто з'являються як визначені для листя та інших частин рослин, спецій та згадуються у рекомендаціях, розроблених для харчових продуктів.

За таких умов постає питання стосовно узгодженості різних рекомендацій, які стосуються тих самих хімічних елементів. Для відповіді показники для основних домішкових елементів у лікарських засобах, які з'являються у рекомендаціях різних організацій та які наведено у табл. 1–3, подано на рисунку. Для того, щоби можна було порівняти різні дані, всі вони наведені до гранично допустимих добових доз у мікрограмах із припущенням, що добове споживання лікарського засобу не перевищує 10 г.

Показники для лікарських засобів, що визначені у фармакопеях, з'єднано лінією. Обмеження, що безпосередньо стосуються ЛРС та ЛЗРП, показано замальованими точками, а ті, що стосуються інших рослин та спецій, – відповідно прозорими точками.

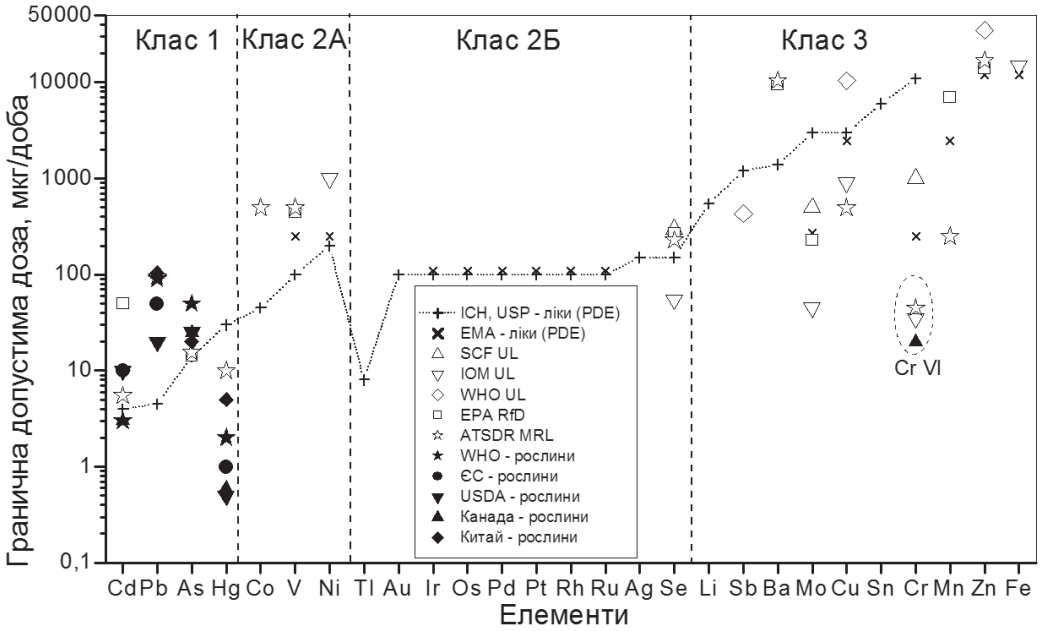


Рис. **Показники, що характеризують допустимі добові дози для внутрішнього споживання елементів (мкг/добу) із різних джерел надходження**

У цілому показники різних організацій узгоджуються між собою. Суттєва різниця стосується показників для Cr, що, ймовірно, пов'язано з урахуванням різного валентного стану цього елемента. Також обмеження щодо вмісту Hg виглядають жорсткішими для ЛРС та ЛЗРП. І навпаки, у деяких випадках обмеження вмісту Pb у ЛЗРП часто менш жорстке.

**Висновки**

1. Сучасні версії фармакопей та документів різних організацій, що нормують граничний вміст 28 елементів у лікарських засобах, розподіляють їх залежно від токсичності та ймовірності потрапляння у препарати на чотири класи. Такий підхід формує чітке уявлення щодо потенційного впливу елементів на організм людини, а також ілюструє вимоги до чутливості аналітичних методів, які слід застосовувати для їх визначення.

2. У лікарській рослинній сировині, а також в рослинах, які застосовують як харчові добавки та спеції, нормують вміст п'яти найбільш токсичних елементів (As, Cd, Hg, Pb, Cr). Для інших домішок у лікарських рослинах не існує загальновизнаних граничних показників на відміну від синтетичних ліків. Тому під час аналізу якості лікарської рослинної сировини потрібно спиратися на гранично допустимі дози споживання людиною окремих хімічних елементів, що встановлені для контролю якості продуктів харчування, питної води або забруднення навколишнього середовища.

**Список використаної літератури**

1. *Kristanc L., Kreft S.* European medicinal and edible plants associated with subacute and chronic toxicity part II: Plants with hepato-, neuro-, nephro- and immunotoxic effects // Food Chem. Toxic. – 2016. – V. 92, N 6. – P. 38–49.

2. *Kristanc L., Kreft S.* European medicinal and edible plants associated with subacute and chronic toxicity part I: Plants with carcinogenic, teratogenic and endocrine-disrupting effects // Food Chem. Toxic. – 2016. – V. 92, N 6. – P. 150–164.

3. *Баула О. П., Деркач Т. М.* Забезпечення якості лікарських засобів рослинного походження: стан та перспективи // Фармац. часопис. – 2017. – № 2. – С. 79–86.

4. *Locatelli C., Melucci D., Locatelli M.* Toxic metals in herbal medicines. A review // Cur. Bioactive Comp. – 2014. – V. 10. – P. 181–188.

5. *Chizzola R.* Metalic mineral elements and heavy metals in medical plants // Med. Aromatic Plant Sci. Biotechn. – 2012. – V. 6, N 1. – P. 39–53.

6. WHO guidelines for assessing quality of herbal medicines with reference to contaminants and residues. – Geneva: WHO Press, 2007. – 105 p.

7. Commission Regulation (EC) No 1881/2006 of 19 December 2006 setting maximum levels for certain contaminants in foodstuffs // Official J. European Union. – 20. 12. 2006. – P. L364/5–L364/34.

8. Metals as contaminants in food. European Food Safety Authority (EFSA). The European Union [Електронний ресурс]. – Режим доступу: https://www.efsa.europa.eu/en/topics/topic/metals-contaminants-food

9. Institute of medicine. Dietary reference intakes: The essential guide to nutrient requirements / *J. J. Otten, J. Pitzi Hellwig, L. D. Meyers* (eds.). – Washington (DC), USA: National Academies Press, 2006. – 1344 p.

10. Health Effects Notebook for Hazardous Air Pollutants. United States Environmental Protection Agency [Електронний ресурс]. – Режим доступу: https://www.epa.gov/haps/health-effects-notebook-hazardous-air-pollutants

11. Toxic Substances Portal. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. USA [Електронний ресурс]. – Режим доступу: https://www.atsdr.cdc.gov/ substances/ indexAZ.asp#L

12. *Kabata-Pendias A.* Trace Elements in Soils and Plants (fourth ed.). A. – Boca Raton, Fl, USA: CRC Press, 2011. – 505.

13. *Reinholds I., Bartkevics V., Silvis I. C. J. et al.* Analytical techniques combined with chemometrics for authentication and determination of contaminants in condiments: A review // J. Food Compos. Anal. – 2015. – V. 44. – P. 56–72.

14. US Pharmacopeia, <232> Elemental Impurities – Limits. – The US Pharmacopeial Convention, 39 ed., 2013. – P. 151–153.

15. *Avula B., Wang Y.-H., Duzgoren-Aydin N. S., Khan I. A.* Inorganic elemental compositions of commercial multivitamin/mineral dietary supplements: Application of collision/reaction cell inductively coupled-mass spectroscopy // Food Chem. – 2011. – V. 127. – P. 54–62.

16. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Minimal Risk Levels (MRLs). – Atlanta, GA, USA: ASTDR, 2017. – 16 p.

17. *Mir-Marqués A., Cervera M. L., De la Guardia M.* Mineral analysis of human diets by spectrometry methods // Trends in Anal. Chem. – 2016. – V. 82. – P. 457–467.

18. Q3D Elemental Impurities. Guidance for Industry. – USA: ICH, 2015. – 85 p.

19. Guideline on the specification limits for residues of metal catalysts or metal reagents. European Medicines Agency, Doc. Ref. EMEA/CHMP/SWP/4446/2000. –London: EMA, 2008. – 34 p.

20. *Flora S. J.* Toxic metals: health effects, and therapeutic measures // J. Biomed. Therapeutic Sci. – 2014. – V. 1. – P. 48–64.

21. Technical Regulations on Mycotoxin and Heavy Metals MRLs in Foods. Gain report No VM3070. – US Department of Agriculture, 2013. – 7 p.

Надійшла до редакції 04 серпня 2017 року.

А. П. Баула, Т. М. Деркач

*Киевский национальный университет технологий и дизайна*

КОНТРОЛЬ ЭЛЕМЕНТНЫХ ПРИМЕСЕЙ В ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВАХ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

**Ключевые слова:** лекарственное растительное сырье, лекарственные средства растительного происхождения, элементные примеси, контроль

А Н Н О Т А Ц И Я

Стандартизация растительного сырья – важнейшая проблема производства лекарственных средств растительного происхождения. Растительное сырье является сложным по своей природе и может быть загрязнено примесными элементами. Поэтому содержание элементных примесей, типичных для растений, необходимо контролировать в сравнении с существующими представлениями о рекомендованных или предельных дозах суточного потребления человеком отдельных химических элементов.

Целью работы было исследование существующих в мире подходов к нормированию содержания элементных примесей в лекарственных средствах растительного происхождения и сравнительный анализ показателей их предельно допустимых доз.

Для реализации цели использовали методы системного подхода, библиографический, информационного поиска, статистический, а также обобщения и анализа.

На основании анализа документов Всемирной организации здравоохранения и соответствующих органов ведущих стран мира показано, что в лекарственных средствах нормируют содержание 28 элементов. В зависимости от токсичности и вероятности попадания в препараты элементы делят на четыре класса. Такой подход формирует четкое представление о потенциальном воздействии элементов на организм человека, а также иллюстрирует требования к чувствительности аналитических методов, которые следует применять для их определения. В лекарственном растительном сырье, а также в растениях, которые применяют как пищевые добавки и специи, нормируют содержание пяти наиболее токсичных элементов (As, Hg, Cd, Pb, Cr). Для других примесей в лекарственных растениях не существует общепризнанных предельных показателей в отличие от синтетических лекарственных средств. Поэтому при анализе качества лекарственного растительного сырья нужно принимать во внимание предельно допустимые дозы потребления человеком отдельных химических элементов, используемые при контроле качества пищевых продуктов и питьевой воды, а также защиты окружающей среды.

A. P. Baula, T. M. Derkach
*Kyiv National University of Technologies and Design*

CONTROL OF ELEMENTAL IMPURITIES IN HERBAL MEDICINES

**Key words:** medicinal plant raw materials, herbal medicines, elemental impurities, control

A B S T R A C T

The standardisation of plant raw materials is among the most important problems of the production of herbal medicines. Medicinal plant raw materials are of complex nature and can be contaminated with impurity elements. Therefore, the content of elemental impurities typical for plants should be controlled in comparison with the existing conceptions of recommended or permitted daily exposures of human consumption of some chemical elements.

The paper goal was to study the existing approaches in the world to the fixing of elemental impurity content in herbal medicines and comparative analysis of their permitted daily exposures.

The following methods were used to implement the research goal: system approach, bibliographic and information search, statistical methods, as well as generalisation and analysis.

The work is based on the analysis of documents of World Health Organisation and appropriate organisations of leading countries. The contents of 28 elements were shown to normalise in these documents. Depending on their toxicity and probability of ingress into drugs, the elements are divided into four classes. This approach creates a clear idea of the potential effects of elements on the human organism and also illustrates the sensitivity requirements for analytical methods to be used for elemental control. In medicinal plants as well as in plants that are used as food additives and spices, the content of the five most toxic elements (As, Hg, Cd, Pb and Cr) is fixed. For other impurities in medicinal plants, there are no universally recognised limit values in contrast to medicinal products. Therefore, when analysing the quality of herbal medicines, one should take into account permitted daily exposures of human consumption of individual chemical elements used for the quality control of foodstuff and drinking water as well as environmental protection.

*Електронна адреса для листування з авторами: derkach.tm@knutd.com.ua*