

# НЕОБХОДИМОСТЬ ФАРМАКОПЕЙНОЙ ОЦЕНКИ СОДЕРЖАНИЯ МЫШЬЯКА В ЛЕКАРСТВЕННОМ РАСТИТЕЛЬНОМ СЫРЬЕ

**И.В. Гравель**<sup>1</sup>, докт. фарм. наук,  
**А.В. Клемпер**<sup>2</sup>, **Г.П. Яковлев**<sup>2</sup>, докт. биол. наук, профессор,  
**И.А. Самылина**<sup>1</sup>, докт. фарм. наук, член-корр. РАМН, профессор,  
**И.П. Рудакова**<sup>1</sup>, докт. хим. наук, профессор, **О.И. Терешкина**<sup>1</sup>, канд. фарм. наук

<sup>1</sup>Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова

<sup>2</sup>Санкт-Петербургская химико-фармацевтическая академия

**E-mail:** igravel@yandex.ru

Представлены результаты информационно-аналитических и экспериментальных исследований по определению содержания мышьяка в лекарственном растительном сырье. Разработана методика количественного определения мышьяка для проекта ОФС «Определение содержания мышьяка в лекарственном растительном сырье» Государственной фармакопеи XII издания.

**Ключевые слова:** мышьяк, лекарственное растительное сырье, количественное определение.

В последние десятилетия экологическим аспектам в фармации, прежде всего проблеме загрязнения экотоксикантами лекарственного растительного сырья (ЛРС), уделяется все большее внимание. Содержание в ЛРС радионуклидов, тяжелых металлов, пестицидов, полихлорированных бифенилов и их переход в извлечения и фитопрепараты изучены достаточно подробно. На основании проведенных исследований для включения в Государственную фармакопею РФ XII издания (ГФ XII РФ) разработаны проекты общих фармакопейных статей (ОФС) «Определение содержания тяжелых металлов в лекарственном растительном сырье», «Определение содержания остаточных пестицидов в лекарственном растительном сырье», пересмотрена ОФС «Определение содержания радионуклидов в лекарственном растительном сырье» [3, 4, 7, 10, 11]. Однако о содержании в ЛРС ряда других опасных экотоксикантов, в частности неорганических соединений мышьяка, представляющего опасность для здоровья человека, сведения весьма ограничены [5,6].

Работы по определению содержания мышьяка в растениях, произрастающих в России, единичны и выполнены в основном для незагрязненных терри-

торий [1]. Фоновое содержание мышьяка в наземных частях растений составляет 0,005–1,5 мкг/г на воздушно-сухую массу и его превышений не отмечено. В то же время по данным исследований, проведенных в Австрии, Польше, Китае, Индии, Эквадоре, Перу, Аргентине в местах с интенсивным техногенным воздействием на окружающую среду, растения могут накапливать неорганические соединения мышьяка до концентраций, в тысячи и десятки тысяч раз превышающих фоновые. Высокотоксичными являются именно неорганические соединения мышьяка – арсениды и арсенаты, доминирующие в наземных частях растений. Менее токсичные монометиларсоновая и диметиларсиновая кислоты составляют от 1 до 15% общего содержания мышьяка в растениях. Высокое содержание мышьяка (до 20 мкг/г в природных водах и до 140 мкг/г – в загрязненных) отмечено в бурых морских водорослях [12]. Некоторые растения, в частности отдельные виды папоротников рода птерис (например, птерис ленточный) являются гипераккумуляторами мышьяка. Они могут содержать в наземных частях неорганические соединения мышьяка до 20 мг/г на воздушно-сухую массу, в основном в форме арсенатов и частично арсенидов, связанных с серосодержащими белками [16].

Сравнение этих концентраций с предельными значениями содержания неорганических соединений мышьяка в растениях, величины их перехода в водное извлечение и поступления соответствующей дозы в организм доказывает реальность риска использования загрязненного сырья [4]. Максимальная доза мышьяка, способная перейти в извлечение (см. таблицу), составляет 142 мг, что более чем в 10

раз превышает минимальную токсическую для человека (10 мг). Учитывая, что настои из ЛРС принимаются большими курсами по 2–4 нед и более, а минимальная токсическая доза мышьяка при хроническом воздействии составляет всего 2 мг, необходимо дополнительно оценивать потенциальный риск медицинского применения сырья, загрязненного мышьяком, при курсовом применении.

В ГФ XI и ГФ XII содержание мышьяка в ЛРС не регламентируется. В ГФ XI включена методика испытаний на мышьяк только для лекарственных препаратов (полуколичественный метод). В то же время в России, как и во всех технически развитых странах, существует ряд производств – источников поступления мышьяка в окружающую среду. Это предприятия цветной металлургии (производство меди, никеля), горно-обогатительные комбинаты, производства серной кислоты с обжигом пирита, кожевенные заводы, фабрики по производству олова и пр. [2]. Значительные количества мышьяка попадают в окружающую среду и из природных источников: с геотермальными водами, при извержениях вулканов. У горячих водоисточников с концентрацией мышьяка до 0,191 мг/л (и до 2100 мг/кг – в почве рядом с ними) его содержание в растениях может достигать 300 мкг/г [13].

В России заготовка дикорастущего ЛРС предусмотрена на территориях, удаленных от источников промышленного загрязнения. В инструкциях по сбору и сушке ЛРС отмечается, что его не следует заготавливать в городах, вблизи от автодорог и промышленных предприятий, но конкретные предельные расстояния от источников загрязнения не указываются. Из-за неопределенности этих рекомендаций ЛРС может оказаться заготовленным в зоне техногенного воздействия предприятий и содержать повышенные концентрации неорганических соединений мышьяка.

В настоящее время в связи с работой над проектом ОФС для ГФ РФ XII «Определение содержания мышьяка в лекарственном растительном сырье» проводятся научные исследования по определению содержания мышьяка в ЛРС и препаратах. Были организованы сравнительные информационно-аналитические исследования подходов к определению и нормированию мышьяка (методы определения и пределы допустимого содержания) в ЛРС, лекарственных растительных препаратах, биологически активных добавках к пище (БАД) на растительной основе, диетических добавках [9].

Нормирование мышьяка в БАД на растительной основе в РФ осуществляется в соответствии с требованиями СанПиН 2.3.2.1078-01, с дополнениями 2009 г. Допустимый уровень мышьяка в БАД на растительной основе составляет 0,5 мкг/г, в жидких лекарственных формах (эликсиры, настойки, бальзамы и др.) – 0,05 мкг/г, в чае – 1 мкг/г, в водорослях и БАД на их основе – 12,0 мкг/г на воздушно-сухую массу [8].

В фармакопеях ряда стран предельное содержание мышьяка в ЛРС также нормируется. Так, в фармакопее Китая содержание мышьяка регламентируется для 5 видов ЛРС (цветки жимолости японской, корни астрагала, корни и корневища солодки, корни и корневища шалфея краснокорневищного, корни пиона белого, корни женьшеня пятилистного) и не должно превышать 2 мкг/г сухой массы сырья. В фармакопее Японии такое же содержание мышьяка (не более 2 мкг/г) установлено для корней ахиранта (железника) и корневищ алисммы (чистухи). Фармакопея Таиланда допускает в сырье более высокое содержание мышьяка (не более 4 мкг/г), а фармакопеи Сингапура, Малайзии, Нигерии, Индии и Канады – еще более высокое – до 5 мкг/г [5].

Национальные фармакопеи разных стран для определения мышьяка в ЛРС используют различные методики определения и пробоподготовки. В фармакопее Китая приведены 2 метода: пламенная атомно-абсорбционная спектрометрия и масс-спектрометрия с индуктивно связанной плазмой, с предварительной минерализацией пробы в герметичном фторопластовом контейнере. Оба метода безопасны, точны и чувствительны, но требуют дорогостоящего оборудования [15]. В фармакопее Японии [14] принят колориметрический метод, основанный на образовании окрашенного комплекса при пропускании арсина (гидрида мышьяка  $AsH_3$ ) в раствор диэтилдитиокарбамина серебра в присутствии аминов. Перед определением мышьяка в ЛРС образец минерализуют при сильном нагреве смесью концентрированных серной и азотной кислот в открытой емкости. Затем мышьяк в кислотном минерализате восстанавливают до арсина борогидридом натрия или цинком. Сравнивают интенсивность окраски испытуемого раствора с эталонным, оценивают превышение либо не превыше-

**ПРЕДЕЛЬНОЕ СОДЕРЖАНИЕ НЕОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ МЫШЬЯКА В РАСТЕНИЯХ И ЕГО ПЕРЕХОД В ВОДНЫЕ ИЗВЛЕЧЕНИЯ**

Показатели	Значения
Максимальное содержание мышьяка в растениях, мкг/г	20 000
Максимальный переход мышьяка в водное извлечение, %	71
Максимальная доза мышьяка, способная перейти в водное извлечение из 10 г сырья (при максимальной степени перехода), мкг	142

ние допустимой концентрации мышьяка в образце. Поэтому этот метод используется как полуколичественный. Несомненные его достоинства – простота и экспрессность, недостаток – опасность работы с нагретыми химически агрессивными реактивами и длительность процесса минерализации. В РФ до 1994 г. действовал ГОСТ 26929–94 «Сырье и продукты пищевые. Атомно-абсорбционный метод определения токсичных элементов», допускавший, наряду с минерализацией смесью кислот, также «сухую» минерализацию образца в муфельной печи, при внесении добавок оксида и нитрата магния для предотвращения потерь мышьяка. Эта методика минерализации практически безопасна и экспрессна.

На основании проведенных научных исследований в проекте ОФС предлагается проводить пробоподготовку методом сухого озоления, используя методику, разработанную на основе методики определения мышьяка в пищевых продуктах с дополнительным внесением при неполном озолении небольшого количества пергидроля для более полного выжигания угля из золы, а для количественного определения мышьяка в ЛРС использовать колориметрический метод после реакции с диэтилдитиокарбаминатом серебра. Вместо веществ, являющихся прекурсорами наркотических средств, хлороформа и пиперидина, в качестве основы поглощающего раствора диэтилдитиокарбамината серебра был выбран хлористый метилен, а амин пиперидин заменен на триэтиламин. Количество раствора олова (II) хлорида увеличено до объема, необходимого для полного обесцвечивания окраски йода перед генерацией арсина (до нескольких мл). При густой или желеобразной консистенции реакционной смеси для ее разжижения необходимо добавление дополнительно до 10 мл смеси кислот для поддержания скорости генерации арсина. Охлаждение смеси проводят внесением кусочков льда в саму смесь, так как разогрев реакционной смеси ведет к занижению результатов. Для более эффективного поглощения арсина использовали смесь льда с натрия хлоридом 1:1 (–35°C) и перфорированный пузырек диаметром 7–8 мм с 8–10 отверстиями диаметром 0,5–1 мм. Это позволило сократить время анализа до 30 мин. Предлагаемые методики озоления и анализа имеют ряд преимуществ, в частности они просты и экспрессны, не требуют дорогостоящего оборудования и особых реактивов. Поэтому доступны для проведения анализов аналитическим лабораториям разного уровня оснащенности.

Была выполнена валидация предлагаемой методики определения мышьяка в ЛРС и определены следующие валидационные характеристики: правильность, сходимос-ть (прецизионность), специфичность, линейность, предел количествен-

ного определения, диапазон. При определении правильности рассчитывали в процентах погрешности между фактически внесенным и экспериментально рассчитанным количеством мышьяка во всем предлагаемом диапазоне 0,05÷5 мкг. Средняя погрешность на пределе количественного определения (0,05 мкг в пробе) составила 19%, что не превышает допустимых 20%. Для установления сходимости рассчитывали коэффициенты вариации, которые не превышали допустимого значения (20%) у предела количественного определения. Предлагаемая методика специфична, более точному определению несколько мешает лишь наличие сурьмы. Коэффициент корреляции, рассчитанный по 5 точкам, включающим весь предлагаемый диапазон (0,05÷5 мкг As), составил 0,999. Таким образом, зависимость оптической плотности от концентрации мышьяка линейна во всем предлагаемом диапазоне. Предел количественного определения мышьяка в пробе составил 0,05 мкг (или 0,005 мкг/г – в пробе ЛРС массой 10 г), при этом средняя погрешность составила 19%. Концентрации мышьяка определяются в диапазоне 0,05–5,00 мкг в пробе. Линейность калибровочного графика сохраняется, средняя погрешность для этого содержания составляет 3,4%.

Таким образом, разработанная методика количественного определения мышьяка в ЛРС может быть положена в основу проекта ОФС «Определение содержания мышьяка в лекарственном растительном сырье» для ГФ XII РФ. Исследования будут продолжены с использованием метода атомно-абсорбционной спектроскопии.

### Выводы

1. Результаты исследований показали необходимость определения мышьяка в лекарственном растительном сырье.
2. Разработана методика количественного определения мышьяка в ЛРС.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Бабошкина С.В. Мышьяк в компонентах окружающей среды Алтая. Автореф. дисс. ... канд. биол. наук. – Новосибирск, 2005. – 24 с.
2. Вредные химические вещества. Природные органические соединения / Под ред. В.А. Филова, В.И. Мусийчука, Б.А. Ивина), т. 7. – СПб., 1998.
3. Гравель И.В., Самылина И.А., Терешкина О.И., Рудакова И.П., Морозов С.В., Яковлев Г.П. Определение содержания остаточных пестицидов в лекарственном растительном сырье // Традиционная медицина. – 2011; 4: 60–64
4. Гравель И.В., Шойхет Я.Н., Яковлев Г.П., Самылина И.А. Фармакогнозия. Экотоксиканты в лекарственном растительном сырье и фитопрепаратах. – М.: ГеотарМедиа. – 2012. – 301 с.
5. Клемпер А.В., Гравель И.В. Методы определения мышьяка в растениях. // Растительные ресурсы. – 2012, т. 48, вып. 1: 155–162.
6. Клемпер А.В., Гравель И.В. Мышьяк в листьях мать-и-мачехи из районов с различной техногенной нагрузкой // Междунар. научно-методич. конф. «Сандеровские чтения»: Сб. науч. тр. – СПб, 2012. – С. 155–159.

7. Листов С.А., Петров Н.В., Арзамасцев А.П. О содержании тяжелых металлов в лекарственном растительном сырье. // Фармация. – 1992; 2: 19–25.
8. СанПиН 2.3.2.1078–01. Продовольственное сырье и продукты пищевые. – М., 2006.
9. Терёшкина О.И., Самылина И.А., Рудакова И.П., Гравель И.В. Сравнительный анализ отечественного и зарубежного подходов к нормированию мышьяка в лекарственном растительном сырье. // Биомедицина. – 2011; 3: 86–90.
10. Терёшкина О.И., Рудакова И.П., Гравель И.В., Самылина И.А. Проблема нормирования тяжелых металлов в лекарственном растительном сырье // Фармация.–2010; 2: 7–11.
11. Терёшкина О.И., Рудакова И.П., Самылина И.А. Проблема оценки риска радионуклидного загрязнения лекарственного растительного сырья // Фармация – 2011; 8: 3–6.
12. Devalla Sandhua, Feldman Jörg. Determination of lipid-soluble arsenic species in seaweed-eating sheep from Orkney // Appl. Organomet. Chem. – 2003. – 17; 12: 906–912.
13. Flores-Tavison E., Alarcon-Herrera M. T., Gonsales-Ellsondo S., Olguin E. I. Arsenic-tolerating plants from mine sites and hot springs in semi-arid region of Chichuachua, Mexico // Acta Biotechnologica. – 2003; 23(2–3): 113–119.
14. Japanese Pharmacopoeia, 15th ed. – 2007 // M. 29: 1.11. Arsenic limit tests.

15. Pharmacopoeia of the People's Republic of China, Vol. 1 (English edition). IX B. Determination of Lead, Cadmium, Arsenic, Mercury and Copper. Beijing, Chemical Industry Press. – 2005.
16. Wei S., Zhou Q., Wang X. et al. Hyperaccumulative characteristics of some weeds distributal around a Pb-Zn mining sites // Huanjing Waran Zhili Jishu Yu Shebei. – 2004; 5(3): 33–39.

### SUMMARY

#### NEED FOR PHARMACOPOEIA ESTIMATION OF THE CONTENT OF ARSENIC IN RAW MEDICINAL PLANT MATERIAL

I.V. Gravel<sup>1</sup>, PhD; A.V. Klemper<sup>2</sup>; Professor G.P. Yakovlev<sup>2</sup>, PhD; Professor I.A. Samylyna<sup>1</sup>, PhD, Correspondent Member of the Russian Academy of Medical Sciences; Professor I.P. Rudakova<sup>1</sup>, PhD; O.I. Tereshkina<sup>1</sup>, PhD

<sup>1</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University  
<sup>2</sup>Saint Petersburg Chemopharmaceutical Academy

The paper presents the results of information analytical and experimental studies determining the content of arsenic in the raw medicinal plant material. A procedure has been developed for arsenic quantification for a draft general pharmacopoeia article «Determination of arsenic in the raw medicinal plant material» of the State Pharmacopoeia 12<sup>th</sup> Edition.

**Key words:** arsenic, raw medicinal plant material, quantification.

Информация

### НОВИНКИ КНИЖНОГО РЫНКА



В декабре 2013 г. в ООО «Издательство «СпецЛит» (С.-Петербург) вышло учебное пособие для студентов фармацевтических факультетов высших учебных заведений, провизоров-интернов, аспирантов и слушателей факультетов последипломного образования по фармацевтической технологии «Особенности педиатрической фармации: фармацевтическая технология и фармакологические аспекты» под общей редакцией Т. Д. Синевой – доцента кафедры технологии лекарственных форм Санкт-Петербургской государственной химико-фармацевтической академии.

В пособии рассмотрены вопросы, объясняющие необходимость специальных детских лекарственных препаратов. Представлены требования, предъявляемые к ним и особенностям подбора вспомогательных веществ. Содержится информация об условиях изготовления, оформлении и контроле качества лекарственных препаратов для детей, а также правила хранения и отпуска в родильных домах и детских медицинских организациях. Отражены особенности технологии, состава и применения лекарственных форм в зависимости от возраста ребенка. Материал изложен в соответствии с общепринятой в фармацевтической технологии классификацией лекарственных форм. В каждом разделе особое внимание уделено лекарственным препаратам для новорожденных и детей 1-го года жизни.

Фармацевтические и медицинские работники найдут в нем материалы, которые они могут использовать в практической деятельности по обоснованному выбору лекарственных препаратов для детей.

Тел./факс: (812) 495-38-94; 495-36-09; <http://speclit.spb.ru>