

УДК 615.9;615.322

НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОГО ИЗУЧЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ, СОЗДАНЫХ НА ОСНОВЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ

Крепкова Л.В., Бортникова В.В., Сокольская Т.А.

ГНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений Россельхозакадемии», Москва, e-mail: vilarnii@mail.ru, krepkova2011@yandex.ru

Обсуждены основные методические подходы доклинического токсикологического изучения лекарственных средств растительного происхождения. Планирование эксперимента предложено проводить после анализа нормативной документации на растительное сырье, сведений о химическом составе, способе приготовления образца, фармакологической активности, пути введения. Указаны некоторые особенности экспериментального изучения токсичности настоев, отваров, жидких и сухих экстрактов. Предложено проводить расчет доз для введения животным с учетом содержания в исследуемом образце биологически активных веществ в виде сухого остатка или количества экстрактивных (действующих) веществ. Изучение токсичности фитопрепаратов, содержащих этанол, рекомендуется проводить после деалкоголизации образца. Доклинические токсикологические исследования фитопрепаратов позволяют свести к минимуму риск при проведении клинических испытаний.

Ключевые слова: лекарственные растения, фитопрепараты, экспериментальные токсикологические исследования

SOME ASPECTS OF TOXICOLOGICAL STUDY OF MEDICINAL PREPARATIONS BASED ON MEDICINAL PLANTS

Krepkova L.V., Bortnikova V.V., Sokolskaya T.A.

All-Russian Research Institute of Medicinal and Aromatic Plants,
e-mail: vilarnii@mail.ru, krepkova2011@yandex.ru

Discussed the main methodological approaches preclinical Toxicological study of herbal medicines. Planning of the experiment are asked to carry out after the analysis of the normative documentation on vegetable raw materials, data on the chemical composition, method of preparation of the sample, pharmacological activity, the route of administration. Are some features of the pilot study of the toxicity of infusions, decoctions, liquid and dry extracts. It is suggested to conduct the calculation of the doses for the introduction of animals with regard to the content in the studied sample of biologically active substances in the form of a dry residue, or the number of extractive (acting) substances. The study of the toxicity of preparations containing ethanol, is recommended after dealkogolizatsii sample. Preclinical toxicology herbal remedies to minimize the risk in conducting clinical trials.

Keywords: medicinal plants, herbs, experimental Toxicological studies

В настоящее время растительные лекарственные средства занимают значительное место в профилактике и терапии различных заболеваний, способствуя укреплению и сохранению здоровья населения. Выраженная терапевтическая эффективность и их профилактическое действие обусловлены гармоничным сочетанием биологически активных веществ, содержащихся в лекарственном растительном сырье.

Общепризнанным считается, что большинство лекарственных растительных препаратов безопасно в процессе использования. Однако с каждым годом появляется все больше публикаций о негативных побочных реакциях, вызываемых приемом растительных лекарственных средств и обусловленных несколькими причинами: качеством сырья, способом получения и химическим составом выделенных БАВ (фитосубстанций), выбором доз, способом и длительностью их применения, лекарственной формой, возрастом, взаимодействием с другими растительными или синтетическими препаратами[1-7].

Стало очевидно, что для проведения эффективной и безопасной фитотерапии необходимо иметь информацию не только об эффективности препарата, но и о возможных неблагоприятных последствиях этой терапии. Это в свою очередь диктует необходимость более углубленного изучения не только фармакологической активности, но и безопасности лекарственных средств растительного происхождения на этапе их доклинического изучения. Цель исследования – обсудить и рекомендовать некоторые методические подходы по оценке токсичности лекарственных средств растительного происхождения на этапе их доклинического изучения.

Материалы и методы исследования

Анализ результатов токсикологического изучения лекарственных препаратов, созданных на основе лекарственного растительного сырья.

Результаты исследования и их обсуждение

В 2012 году в Российской Федерации опубликовано «Руководство по проведению

доклинических исследований лекарственных средств», которое в качестве дополнения к документу «Методические рекомендации по изучению общетоксического действия фармакологических веществ» содержит главу, посвященную особенностям изучения лекарственных средств растительного происхождения, в том числе растительного. Согласно общим положениям этой главы, токсикологические исследования обязательны для всех лекарственных средств растительного происхождения, независимо от источника и способа получения. К ним относятся и новые биологически активные химические вещества (одно- или многокомпонентные, в том числе сухие и сухие очищенные растительные экстракты в виде субстанций), выделенные из лекарственного растительного сырья, а также их комбинации; новые настойки и жидкие экстракты; лекарственные средства, заявленные в новой лекарственной форме, в том числе детской; в новой дозе, превышающей разрешенную; при новом способе введения, а также воспроизведенные (дженерики) препараты.

Начиная экспериментальное токсикологическое исследование любых лекарственных средств растительного происхождения, важно убедиться в соответствии исходного сырья, субстанции или готовой лекарственной формы указанным стандартам, которые должны содержаться в нормативных документах.

В настоящее время для приготовления настоев и отваров в больших количествах производится измельченное лекарственное растительное сырье, расфасованное в пакеты и фильтр-пакеты. В этом случае объем доклинических токсикологических исследований определяется сведениями о безопасности применения данного растительного сырья в отечественной и зарубежной медицине (обзор литературы по доклиническому и клиническому изучению), химическим составом, регистрацией в зарубежных странах, наличием в Европейской и других фармакопеях.

Аналогичный подход возможен и для токсикологического изучения комбинированных лекарственных средств растительного происхождения, состоящих из компонентов, ранее разрешенных к медицинскому применению.

Обязательным условием при проведении токсикологических исследований препаратов на основе лекарственного растительного сырья является соблюдение всех правил приготовления изучаемого образца в соответствии с инструкцией по медицинскому применению или государственной фармакопеей.

Это связано с установленной нормой содержания в исследуемом образце биологически активных веществ в виде сухого остатка или количества экстрактивных (действующих) веществ, количество которых регламентируется научной документацией.

Планирование исследований по доклиническому изучению безопасности лекарственных средств растительного происхождения рекомендуется проводить после анализа нормативной документации на растительное сырье, из которого получают фармакологические вещества, а также характеристики субстанции и готовых лекарственных форм препарата с учетом сведений о химическом составе, физико-химических свойствах, растворимости, условиях хранения, содержании сухого остатка, фармакологической активности, способа приготовления лекарственного средства, предполагаемых доз и путей введения в клинику.

Следует иметь в виду, что при приготовлении образцов препарата для изучения острой токсичности настоев и отваров, соотношение сырья: экстрагент (вода) может быть изменено в сторону увеличения массы сырья, до полного его смачивания или уменьшения количества воды, что ведет к увеличению массы сухого остатка в извлечении. При этом не существует линейной зависимости между количеством экстрагируемого сырья и содержанием сухого остатка в образце при одинаковом объеме экстрагента. Сухой остаток определяют в каждом случае.

При экспериментальном исследовании настоев и жидких экстрактов, для приготовления которых используют этиловый спирт различной концентрации, чаще всего это 40 и 70%, или сока лекарственных растений, содержащего в качестве консерванта 20%-й этанол, необходимо, прежде всего, деалкоголизировать данную лекарственную форму путем выпаривания в мягких условиях. В некоторых случаях перед введением лабораторным животным возможно разведение настойки водой, если не выпадает осадок. Расчет доз для введения экспериментальным животным также проводят с учетом содержания биологически активных веществ в исследуемом образце и рекомендуемым разведением, указанным в инструкции по медицинскому применению препарата.

Следует отметить, что для настоев, отваров, настоек и жидких экстрактов изучение острой токсичности возможно ограничить одним способом введения – пероральным (per os).

Изучение хронической токсичности субстанций и готовых лекарственных форм препаратов растительного происхождения

проводят в соответствии с общепринятыми требованиями по оценке общетоксического действия фармакологических веществ.

Настои и отвары, приготовленные из лекарственного растительного сырья, в условиях субхронического или хронического экспериментов, вводят в 2–3 дозах, которые сопоставляют с рекомендуемой терапевтической, указанной в инструкции по медицинскому применению. Ограничением служит объем вводимой жидкости. С целью уменьшения объема образца препарата при длительном введении животным вторую или третью дозы настоя или отвара готовят путем увеличения концентрации раствора.

В случае изучения токсичности этанол-содержащих препаратов при длительном введении экспериментальным животным их предварительно деалкоголизируют методом упаривания до 1/3 от исходного объема с последующим доведением водой до первоначального и вводят животным внутривенно зондом, один-два раза в сутки. Контрольным животным вводят 6–8%-й этанол в эквивалентных объемах. Продолжительность введения настоев, отваров, настоек и жидких экстрактов в желудок экспериментальным животным составляет 1–3 месяца.

Процедура оценки острой и хронической токсичности, а также рекомендуемая форма представления результатов не отличаются от типичных, описанных в базовом документе «Методические рекомендации по изучению общетоксического действия фармакологических веществ».

Заключение

Таким образом, при доклиническом токсикологическом изучении лекарственных средств растительного происхождения необходимо индивидуально подходить к изучению безопасности каждого объекта, планируя проведение экспериментов с учетом имеющейся информации о растении и опыте его медицинского применения, качестве сырья, химической структуры, действующих компонентов и лекарственной формы, чтобы свести к минимуму риск негативных эффектов при проведении клинических испытаний и последующего его

широкого использования в медицинской практике.

Список литературы

1. Верстакова О.Л. Доклиническая экспертиза лекарственных средств природного происхождения // Материалы VII Международного съезда ФИТОФАРМ (С-Петербург-Пушкин. 2003). – 2003. – С. 596–600.
2. Гуськова Т.А. Токсикология лекарственных средств. – 2-е изд., доп. – М.: МДВ, 2008. – 196 с.
3. Некоторые особенности токсикологического изучения лекарственных препаратов из растений / Л.В. Крепкова, В.В. Бортникова, Е.В. Арзамасцев, Т.А. Сокольская // Ж. Вопр. биол., мед. фарм. химии. – 2009. – № 5. – С. 75–78.
4. Самылина И.А. Пути стандартизации лекарственного растительного сырья // Традиционная медицина-2007: сб. науч. тр. конгр. – М., 2007. – С. 85–87.
5. Самылина И.А., Булаев В.М. Проблемы безопасности лекарственных растений, содержащих эндогенные токсичные вещества // Фармация. – 2009. – № 3. – С. 6–8.
6. Chan K. Some aspects of toxic contaminants in herbal medicines // Chemosphere. – 2003. – Vol. 52. – № 9. – P. 1361–1371.
7. Ernst E. Herbal medicines: balancing benefits and risks // Novartis Found Symp. – 2007. – P. 154–172, 212–218.

References

1. Verstakova O.L. *Mat. VII Mezhdunarodnogosъezda FITOFARM* [Proc. of the VII International Congress of PHYTOPHARM] S-Peterburg-Pushkin. 2003. pp. 596–600.
2. Gus'kova T.A. *Toksikologiya lekarstvennykh sredstv*. [Toxicology of drugs] Moscow, MDV, 2008. 196 p.
3. Krepkova L.V., Bortnikova V.V., Arzamastsev E.V., Sokol'skaya T.A. *ZH. Vopr. biol., med. i farm. khimii*. 2009. no. 5. pp. 75–78.
4. Samylina I.A. *Traditsionnaya meditsina-2007: sb. nauch. tr. kongr.* [Traditional medicine-2007: a collection of scientific works of the Congress] Moscow, 2007. pp. 85–87.
5. Samylina I.A., Bulaev V.M. *Farmatsiya*. 2009. no. 3. pp. 6–8.
6. Chan K. *Chemosphere*. 2003. Vol. 52. no. 9. pp. 1361–1371.
7. Ernst E. *Novartis Found Symp*. 2007. pp. 154–172, 212–218.

Рецензенты:

Колхир В.К., д.м.н., заведующий отделом экспериментальной и клинической фармакологии, ГНУ ВИЛАР, г. Москва;

Даргаева Т.Д., д.фарм.н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории стандартизации и лекарственного сырья фитопрепаратов, ГНУ ВИЛАР, г. Москва;

Степанова Э.Ф., д.фарм.н., профессор кафедры технологии лекарств ГОУ ВПО «Пятигорская фармацевтическая академия Росздрави», г. Пятигорск.

Работа поступила в редакцию 26.08.2013.