СТАНДАРТИЗАЦИЯ И КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ

***1. СТАНДАРТИЗАЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ***

Внедрение в отечественную медицинскую практику новых видов лекарственного растительного сырья, продуктов его переработки, расширение ассор­тимента фитопрепаратов, требует совершенствования системы стандартизации и контроля их качества.

Лекарственные средства, в том числе ***лекарственное растительное с***ырье, применяемое в медицинской практике, должны ***отвечать всем современным требованиям безопасности*** для человека и быть эффективными для лечения различных заболеваний.

В официальной медицине России разрешено применять только те лекар­ственные средства, которые зарегистрированы в Государственном Реестре ле­карственных средств Российской Федерации и имеют сертификат соответствия.

На *каждом этапе* создания, изготовления и обращения лекарственных средств, ***принимаются специфические*** для данного этапа ***меры,* позволяющие *не допустить ошибки и отклонения в работе, способные отрицательно повлиять на качество препарата.***

С 1990 года в Российской Федерации проводится работа *по приближению отечественных стандартов качества,* имеющих национальные различия, к стандартам, при­нятым в международной практике.

Как показал мировой опыт, намного *эф­фективнее обеспечить контроль качества на* ***всех стадиях разработки препа­рата****, чем проводить его уже после того, как препарат создан.*

Это позволяет унифицировать стандарты, приводит к снижению стоимости и времени разра­ботки новых лекарственных средств, что выгодно всем, но в первую очередь, пациентам.

Таким образом, цепочка ***обеспечения качества*** должна охватывать весь цикл создания лекарственного средства от сырья до фитопрепарата.

\*\*\*\*\*

**В 1998 году** Министерство здравоохранения РФ приняло в качестве от­раслевого стандарта **- стандарт**

**GСР** - ***правила надлежащей клинической практики,*** позволяющей объективно оценить эффективность лекарственных средств.

Ведется разработка стандарта

**GLР -** ***правила надлежащей лаборатор­ной практики****,* обеспечивающей безопасность препаратов.

К 2005 году МЗ РФ обязал российских производителей перейти на стандарт

**GMР** - ***правила надле­жащей производственной практики,*** позволяющий обеспечить соблюдение всех аспектов качества при производстве лекарственных средств.

***В феврале 1998 года был утвержден ОСТ 42-0510-98*** «Правила организации производства и контроля качества лекарственных средств»,

включающий меры по повышению качества с акцентом на международную гармонизацию норм, правил, стандартов для внедрения правил GМР.

Для сырья и фитопрепаратов выше изложенное иллюстрируется таблицей, в которой ячейки соответствуют этапам производства, подлежащим выполнению с со­блюдением правил GМР.

Таблица

.

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Тип произ­водства | Применимость руководства к стадиям производства | | | | |
| Извлечение из растительного материала | Сбор рас­тений | Резка и пер­вичное из­влечение | Введение исходных материалов в процесс | Выделение и очистка | Физическая обработка и упаковка |
| Субстанции, полученные из сырья живот­ного происхо­ждения | Сбор орга­нов, жид­костей или тканей | Измельче­ние, смеши­вание и\или первичная обработка | Введение исходных материалов в процесс | Выделение и очистка | Физическая обработка и упаковка |
| Биотехнология Ферментация Клеточные культуры | Создание основного и рабочего банка кле­ток | Поддержа­ние рабочего банка клеток | Клеточная культура или ферментация | Выделение и очистка | Физическая обработка и упаковка |
| Классическая ферментация | Создание банка кле­ток | Поддержа­ние банка клеток | Введение клеток в ферментацию | Выделение и очистка | Физическая обработка и упаковка |
| Резанные или измельченные части растений | Сбор рас­тений и\или культива­ция и сбор урожая | Резка, измельчение |  |  | Физическая обработка и упаковка |
| Растительные экстракты | Сбор рас­тений | Резка и пер­вичное из­влечение |  | Последую­щая  экстракция | Физическая обработка и упаковка |

Федеральный закон ***«О лекарственных средствах», принятый в 1998 году*** установил приоритет государственного контроля над *регистрацией, качеством и безопасностью* лекарственных средств.

Государственный контроль Советом Министров РФ возложен на Мини­стерство здравоохранения РФ, которому поручено создать единую *контрольно-разрешительную* систему: экспертизы, стандартизации, регистрации и контроля качества лекарственных средств.

Министерством здравоохранения РФ создана *структура,* которая *объе­диняет* все звенья контрольно-разрешительной системы и *обеспечивает* их взаимодействие.

Совет Министров

Госстандарт РФ

Министерство здравоохранения РФ

Департамент Гос.контроля качества,

эффективности и безопасности лекарст-

венных средств и медицинской техники

Фармакологиче- Фармакопейный *Федеральная инспек-* Отдел лицензий

ческий *Комитет РФ ция и Отдел экспер-*

*тизы ЛС*

Комитет РФ

### Государственный Институт клиниче- Государственный НИИ

***научный центр*** *ской фармакологии* ***по стандартизации и***

***экспертизы и контролю качества***

***контроля каче- ЛС***

***ства ЛС*** *Институт доклиниче-*

*ской экспертизы*

НПО ВИЛАР

*Институт стандарти-*

*зации*

НИИ

*Институт конт-* *Инспекция обращения*

*Роля качества* *ЛС*

*ЛС*  ВУЗы

\*\*

Основным звеном в этой системе является ***Департамент государствен­ного контроля качества, эффективности и безопасности лекарственных средств и медицинской техники.***

В его задачи входит:

- прием заявок на разработку новых препаратов;

- издание Государственного Реестра лекарственных средств;

- издание документов по контролю качества лекарственных средств;

- координирование работы подчиненных структур по реализации каче­ства и т.д.

Под руководством Департамента работают два комитета - *фармакологи­ческий* и *фармакопейный.*

***Фармакологический комите***т проводит *экспертизу на эффективность и безопасность* лекарственных средств.

Экспертиза осуществляется в ***Государст­венном научном центре экспертизы и контроля качества лекарственных средств МЗ на его клинических базах***, к которым относят:

институт клинической фар­макологии,

институт доклинической экспертизы,

институт стандартизации и другие медицинские учреждения,

имеющие право на проведение клинических испытаний.

***Государственный научный центр экспертизы и контроля качества ЛС*** создан в феврале 1999 года.

***В его функции входит***:

организация экспертизы документации на новые препараты;

научная экспертиза препаратов;

исследова­ния побочных действий лекарств;

подготовка экспертных заключений и т.д.

Фармакологический комитет **принимает решение о допуске и регистра­ции лекарственных растительных средств и введении их в Государственный Реестр лекарственных средств РФ.**

В Государственный Реестр лекарственных средств включено около 300 видов лекарственного растительного сырья.

***Для каждого вида сырья в Государственном Реестре приводится:***

- название;

- фармакологическое действие;

- форма выпуска;

- № государственной регистрации;

- год регистрации или перерегистрации.

Задачами **Фармакопейного комитета** являются ***экспертиза и подготовка нормативной документации, в том числе Государственной Фармакопеи.***

Эта деятельность осуществляется при участии Государственного научно-исследовательского института по стандартизации и контролю качества лекар­ственных средств,

Научно-исследовательского института лекарственных расте­ний, профильных ВУЗов.

В составе Фармакопейного комитета работает **12 экспертных комиссий,** в том числе ***Комиссия по лекарственному растительному сырью и фитопрепаратам.***

***Федеральная инспекция производства лекарственных средств с отделом экспертизы*** принимает решение

о выдаче лицензий на производство и изготовление ЛС;

осуществляет контроль производства ЛС и качества выпускаемой продукции;

контроль качества импортируемых ЛС и т.д.

***Отдел лицензий и разрешений*** выдает: лицензии на производство ЛС в соответствии с решением Федеральной инспекции производства ЛС;

лицензии на торговую деятельность предприятий и т.д.

**Основные понятия и определения**

Все рассмотренные подразделения должны ***обеспечивать научное и мето­дическое руководство*** по организации стандартизации и контролю качества ле­карственных средств.

Основным ***гарантом качества*** лекарственных средств, в том числе растительного сырья, является **их *стандартизация****,*  которая позволяет, также, обеспечить ресурсосберегающую технологию производства фитопрепаратов.

***Стандартизация*** *-* государственная система единых норм и требований к качеству лекарственного растительного сырья и методам его испытаний,тоесть это процесс разработки стандарта.

Для лекарственного растительного сы­рья - это разработка, например, Фармакопейной статьи.

***Стандарт*** *-* нормативный документ, регламентирующий нормы и пока­затели качества, или методы его испытания.

Качество и безопасность лекарственных средств устанавливается их ***сер­тификацией.***

С 01.12.1998 года в Российской Федерации введена единая систе­ма сертификации лекарственных средств.

***Сертификация*** *-* процесс определения соответствия качества - требова­ниям стандарта.

Для лекарственного растительного сырья - это соответствие требованиям, например, Фармакопейной статьи по результатам товароведче­ского анализа.

***Сертификат соответствия*** *—* документ, удостоверяющий качество ле­карственного растительного сырья.

Он выдается на основании протокола това­роведческого анализа органами по сертификации, сроком на 1 год.

***Качество*** *-* совокупность свойств лекарственного растительного сырья, которое выражаются в нормах и показателях, и строго регламентируется госу­дарством в нормативных документах, то есть, стандартах.

По степени качества лекарственное растительное сырье имеет ***2 градации:***

***доброкачественное и недоброкачественное*** (абсолютно недоброкачественное или с дефектами, которые устраняются доведением сырья до стандартного со­стояния).

***\*\*\*\****

***Стандартизация лекарственного растительного сырья*** *- задача ком­плексная,* предусматривающая особые условия и свойства, которые:

1. предо­пределяют
2. обеспечивают
3. поддерживают качество лекарственного расти­тельного сырья.

***1 ступень.***

***Условия, предопределяющие качество лекарственного расти­тельного сырья.***

Их выполнение обязательно в процессе ***заготовки сырья.***

Для обеспечения высокого качества сырья необходимо правильно выбрать *район и место заго­товки*,

а для культивируемых видов - *район культуры.*

##### Регламентируются

*сроки и приемы сбора,*

*характер первичной обработки сырья,*

*условия сушки,*

*сорти­ровки и упаковка.*

Эти условия описаны в единых для всех заготовителей *«Ин­струкциях по сбору и сушке»* на каждый вид сырья. Они имеют силу закона. В действующий сборник включены инструкции на 121 вид лекарственного сырья.

***2 ступень.***

***Условия, обеспечивающие качество лекарственного расти­тельного сырья.***

Это нормы, обеспечивающие

*определение подлинности,*

*чистоты и доб­рокачественности сырья.*

Они регламентируются стандартом и определяются при проведении полного товароведческого анализа конкретного вида сырья.

***3 ступень.***

***Условия, регламентирующее поддержание и сохранение каче­ства сырья****.*

Нормируются

*условия хранения* сырья (температурный режим, влаж­ность, срок и, для некоторых видов сырья, список хранения) а также,

*требова­ния к упаковке,*

*условия транспортирования.*

Таким образом, обязательные нормы и требования к качеству сырья из­ложены в разнообразных стандартах, обобщенно называемых ***«Нормативная документация (НД)».***

НД существуют на каждый вид сырья и его товарную форму: (цельное, резаное, брикетированное и т.д.),

а также субстанции и лекар­ственные формы.

НД имеет статус закона. Несоблюдение ее требований пре­следуется по закону.

#### \*\*

#### Категории нормативной документации

Современные виды нормативной документации подразделяются на сле­дующие категории:

***ГОСТ* -** Государственный стандарт.

Они разрабатываются на такие виды лекарственного растительного сырья, которые ***используются не только меди­цинской, но и другими отраслями промышленности или идут на экспорт.***

На­пример, ГОСТ 3320-77 на «Корни солодки», которые используются в табачной, пищевой и металлургической промышленностях.

Около 65% заготавливаемого корня солодки идет на экспорт.

ГОСТы утверждает ***ГОССТАНДАРТ*** при Совете Министров **РФ.**

***ОСТ***- Отраслевой стандарт.

Разрабатывается на лекарственное расти­тельное сырье, которое используется внутри одной отрасли.

ОСТы в медицине называются фармакопейные статьи.

***ФС***- Фармакопейные статьи.

Утверждаются на лекарственные средства и растительное сырье ***серийного производства, разрешенные для медицинского применения и включенные в Государственный Реестр Российской Федерации.***

Фармакопейные статьи подразделяют на общие фармакопейные статьи (ОФС) и фармакопейные статьи частные (ФС).

***Общие фармакопейные ста***тьи бывают двух видов:

* ***ОФС,*** содержащие ***основные требования к лекарственной фор*ме** (настой и отвары, настойки, экстракты, сборы, брикеты и т.д.).
* ***ОФС,*** *содержащие* ***описание стандартных методов исп*ытаний** лекарственных средств, основные понятия и термины, общие требования к лекарственному растительному сырью.

В ***ГФ XI*** издания, **выпуск I включено *13 общих фармакопейных* статей.**

Например: «Правила приемки партии сырья и методы испытания лекарственно­го растительного сырья»;

« Определение содержания дубильных веществ вЛРС»;

«Хранение лекарственного растительного сырья» и т.д.

**ГФ XI издания, выпуск 2** –

«Определение золы»;

«Упаковка, маркировка, транспортирование».

**Общие фармакопейные статьи** на лекарственное растительное сырье

***раз­рабатывают:***

специалисты Государственного научно-исследовательского инсти­тута по стандартизации и контролю качества лекарственных средств совместно

со специалистами НПО Всесоюзного научно-исследовательского института ле­карственных и ароматических растений (НПО ВИЛАР).

***Экспертную оценку*** разрабатываемых проектов осуществляет Фармакопейный комитет.

Фармакопейные статьи на важнейшие виды сырья, широко применяемые в медицине, имеющие высокие показатели качества и достаточно обеспечен­ную сырьевую базу, включены в ***Государственную Фармакопею XI издания.***

**В выпуске 2 содержится 83 частных фармакопейных статьи.**

Для видов сырья, не вошедших в ГФ XI изд., продолжают использовать другие виды нормативной документации (ГОСТы, ФС, ВФС и т.д.).

**ОФС и ФС** приравниваются к *Государственным стандартам качества лекарственных средств* ***(ГСКЛС).***

Утверждаются сроком **на 5 лет и** составляют Государственную Фармакопею, которая издается Министерством здравоохра­нения РФ и должна подлежать переизданию каждые 5 лет.

**ВФС -** ***Временные фармакопейные статьи.***

Утверждаются на ***первые промышленные серии нового лекарственного средства* или *новые виды лекар­ственного сырья*** *— только что разрешенные к применению и серийному произ­водству МЗ РФ.*

Утверждаются на ограниченный срок - **не более 3 лет**. После этого ВФС пересматривают и выпускают ФС.

***Требования ФС и ВФС*** обязательны для всех предприятий и организаций Российской Федерации, где производится, хранится, контролируется, реализу­ется и применяется лекарственное растительное сырье.

***МЗ РФ*** является организацией - держателем подлинников ОФС, ФС и Государственных Фармакопеи.

В соответствии с практикой, принятой во всем мире, с марта 2000 года введена ***новая категория нормативной документации.***

Отечественные произво­дители выпускают продукцию по собственной нормативной документации - ***Фармакопейной статье предприятия.***

**ФСП** - стандарт качества лекарственного средства под торговым назва­нием конкретного предприятия, ***учитывающий особенности технологии данно­го предприятия.*** Разрабатывается с учетом требований ГФ, требования должны быть не ниже ГФ XI издания.

***Срок действия*** ФСП зависит от уровня технологического процесса кон­кретного производства лекарственного средства, но сроком ***не более 5 лет***.

Соз­дается ФСП *организацией-разработчиком или предприятием-производителем* (чаще совместно) и является *объектом их авторского права.*

Держателем под­линников ФСП является Министерство здравоохранения РФ и соответствую­щее предприятие или организация-разработчик.

***ФС, выпущенные в промежутке*** между изданиями Государственной Фар­макопеи, ВФС и ФСП издаются отдельными оттисками, им после утверждения и регистрации присваивается обозначение.

Например, ***ФС-42-56782-00,*** где

**42** - индекс МЗ для обозначения документов по стандартизации,

**56782** - реги­страционный номер, присвоенный документу,

**00 -** год утверждения или пересмотра.

Для ФСП добавляется четырехразрядный код предприятия.

***\*\*\*\****

***Структура Фармакопейной статьи (по ГФ XI издания)***

Основным сборником нормативных документов на лекарственное расти­тельное сырье является ***Государственная Фармакопея XI издания. –***

**Фармакопейная статья содержит:**

1. ***Название*** лекарственного растительного сырья на латинском и русском язы­ках. При этом латинское название лекарственного сырья выполняет функ­цию международного названия.

2. ***Вводная часть****.* Во вводной части (преамбуле) указывается:

- время сбора сырья (фаза вегетации, иногда календарный срок) и обяза­тельно приводится характеристика сырья по режиму его технологиче­ской обработки: высушенное, обмолоченное, свежесобранное, свеже­замороженное и т.д.,

- дикорастущее или культивируемое растение;

- его жизненная форма;

* название производящего растения и семейства на русском и латинском языках.

1. ***Внешние признаки****.* Важнейший показатель подлинности и чистоты сырья. В разделе указывается состав сырья, т.е.,

чем представлено сырье;

характерные морфологические признаки цельного, резаного или порошкованного сырья,

характерные запах и вкус (для не ядовитых видов),

размеры сырья.

4. ***Микроскопия.*** Важнейший метод определения подлинности лекарственного сырья. Раздел содержит: диагностические признаки анатомического строен­ия сырья (для некоторых видов приводится люминесцентная микроскопия);

вид микропрепарата, на котором проводится исследование.

5**. *Качественные реакции****.* В разделе приводятся собственно качественные, гистохимические реакции, или хроматографические пробы подлинности, на основные группы действующих веществ, методика их выполнения и резуль­тат.

6. ***Числовые показатели****.* В раздел включены специфические показатели и их нормы - для цельного, резаного или порошкованного сырья, которые явля­ются стандартом для всех видов лекарственного растительного сырья и оп­ределяют его качество: содержание действующих или экстрактивных ве­ществ, золы общей и золы нерастворимой в 10% растворе хлористоводород­ной кислоты, примесей и измельченности.

7. ***Количественное определение****.* Приводится методика количественного опре­деления основных действующих веществ в виде суммарного содержания (сумма веществ), в пересчете на какое-либо вещество, содержащееся в дан­ном сырье.

В случае если выделяется индивидуальное вещество (например, морфин, платифиллин и пр.), нормируют содержание именно этого компо­нента в сырье. Если методика количественного анализа изложена в ГФ XI издания, в выпуске I, то в частной фармакопейной статье приводится ссылка на нее.

8. ***Упаковка.*** Указаны виды упаковки и масса сырья в единице упаковки.

9. ***Хранение.*** Указывается список сырья.

*10.* ***Срок годности****.* Время, в течение которого сырье может быть использовано.

11. ***Основное фармакологическое действие.***

Предлагается рациональный подход к оценке качества лекарст­венного растительного сырья по показателям:

подлинность и доброкачествен­ность.

«Подлинность» - соответствие ЛРС своему наименованию.

«Доброкаче­ственность» - соответствие ЛРС всем показателям качества (табл.2).

Таблица 2.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Название показателя | Подлинность | Доброкачественность |
| Преамбула | + | + |
| Внешние признаки | + | + |
| Микроскопия | + | + |
| Качественный анализ • Качественные реакции • Хроматографические пробы | + | + |
| Допустимые примеси • Дефектные части • Органическая • Минеральная | + | + |
| Количественное определе­ние • Экстрактивных веществ • Действующих веществ |  | + |
| Числовые показатели • Влажность • зола общая • зола не растворимая в 10% растворе кислоты хлористоводородной |  | + |

Данный подход показывает значимость разделов ГСКЛС регламенти­рующих качество лекарственного растительного сырья и препаратов на его ос­нове.

###### \*\*

###### Порядок разработки, согласования и утверждения ФС

***Фармакопейные статьи (ФС***) на отдельные виды лекарственного расти­тельного сырья ***разрабатывают:***

- специалисты НПО Всероссийского научно-исследовательского инсти­тута лекарственных и ароматических растений РАСХН;

- сотрудники кафедр фармакогнозии фармацевтических вузов;

- практические работники и другие специалисты.

В процессе разработки ФС - ***разработчик на промышленных партиях сы­рья*** разрабатывает вновь или проверяет все показатели качества и их нормы по действующему нормативному документу.

По результатам товароведческого и химического анализов ***составляется Проект Фармакопейной статьи***.

**Разработанный Проект Фармакопейной статьи** с соответствующей документацией:

сопроводительное письмо;

пояснительная записка;

таблица аналитических данных, подтверждающих числовые показате­ли, приведенные в Проекте ФС (анализ проводится не менее чем на 5 сериях образцов);

таблица с данными по стабильности хранения сырья, подтверждаю­щими срок годности -

***направляются на экспертизу в Научный центр эксперти­зы и государственного контроля лекарственных средств МЗ РФ.***

**Проект** Фармакопейной статьи ***согласовывается с*** заинтересованными ор­ганизациями:

заготовительными,

перерабатывающими или потребителями это­го вида сырья.

В процессе согласования **разработчик учитывает**

рекомендации,

замечания и

доработанный Проект ФС, представляется на ***рассмотрение в Ко­миссию по стандартизации при Научно-исследовательском институте лекарст­венных растений,***

а затем в ***фармакогностическую комиссию при Фармакопей­ном комитете.***

Проект Фармакопейной статьи на **новый вид сырья** проходит *обязатель­ную экспертизу* в Государственном научном центре экспертизы и контроля ка­чества лекарственных средств МЗ РФ ***на эффективность и безвредность.***

Экспертную оценку ФС проводит ***Фармакопейный Комитет.***

Утверждает ФС ***Руководитель Департамента государственного контроля качества эффективности и безопасности лекарственных средств и медицинской техники.***

Современное производство лекарственных средств требует ***постоянного совершенствования нормативной документации*** для соответствия ее уровню международных требований, с учетом новых достижений медицинской, фарма­цевтической и других наук, а также требований ведущих зарубежных фармако­пей.

В этом направлении ведутся **активные научные исследования** в большин­стве специализированных НИИ и ВУЗах.

Разрабатываются ***методологические подходы***, позволяющие на принципе ***«сквозной стандартизации»*** унифициро­вать методики анализа от лекарственного растительного сырья до серийной продукции фармацевтического производства, что позволяет выпускать *стандар­тизированную продукцию* с достоверно прогнозируемой терапевтической ак­тивностью.

Принцип «сквозной стандартизации» от ЛРС до фитопрепаратавключает ***несколько положений:***

- выбор биологически активных веществ (БАВ), оказывающих основной терапевтический эффект, по которым целесообразно проводить стан­дартизацию;

- разработка способа выделения и очистка БАВ, по которым проводится стандартизация;

- обоснование и выбор стандартного образца, как химического эквива­лента действующих веществ (рутин, морфин и т.д.);

* разработка методики количественного определения БАВ.

Приказом Министерства здравоохранения РФ **№ 388 от 01.11.2001 г**. в России утвержден отраслевой стандарт «Стандарты качества лекарственных средств. Основные положения» № 91500.05.001.-00. **(в дальнейшем, ОСТ).**

Номер **Отраслевого стандарта** расшифровывается следующим образом:

91500 - код отрасли «Здравоохранение»

05 - № группы НД системы стандартизации в здравоохранении.

001 - порядковый номер данного ОСТа в группе.

2000 **-** год введение документа в действие.

**ОСТ** разработан ***Научным центром экспертизы и государственного кон­троля лекарственных средств МЗ РФ***.

Основанием для разработки данного стандарта является федеральный закон «О лекарственных средствах».

Отраслевой стандарт *распространяется* на лекарственное растительное сырье и фитопрепараты.

*Не распространяется* на сырье животного происхожде­ния, используемое для приготовления продуктов, подлежащих дальнейшей промышленной переработке для приготовления лекарственных средств.

Стандарт устанавливает *категории,* а также единый порядок *разработки. изложения, оформления, экспертизы, согласования, утверждения и обозначения нормативной документации на лекарственные средства.*

Требования нормативной документации являются обязательными для всех предприятий и организаций, занятых в сфере ***обращения*** ***лекарственных средств,*** независимо от их ведомственной принадлежности, юридического ста­туса и форм собственности,

***Обращение —*** это обобщенное понятие деятельности, включающее:

разра­ботку,

исследования,

изготовление в аптечных учреждениях,

серийное произ­водство,

хранение,

упаковку,

перевозку,

государственную регистрацию,

стан­дартизацию и контроль качества,

продажу,

маркировку,

рекламу,

применение лекарственных средств или уничтожение лекарственных средств, пришедших в негодность или лекарственные средства с истекшим сроком годности.

В соответствии с ОСТом, раздел XI

*Лекарственное растительное сырье и сборы (фасованная продукция: брикеты, пакеты, фильтр-пакеты, резано-прессованное и др.)* имеет следующее построение:

1. Название препарата на русском и латинском языках.

2. Латинское и русское название производящего растения (ий) и семей­ства.

1. Испытание на подлинность для цельного и измельченного сырья.

3.1 .Внешние признаки

* 1. 3.2.Микроскопия, иллюстрированная микрофотографией или рисунком.
  2. 3.3 .Качественные или гистохимические реакции; хроматографические пробы.

4. Числовые показатели для цельного и измельченного сырья:

4.1 .Содержание фармакологически активных веществ или

биологическая активность.

4.2. Потеря в массе при высушивании (влажность).

4.3. Зола общая.

4.4.3ола нерастворимая в 10% растворе кислоты хлористоводородной.

4.5.Допустимые примеси: измельченного (ситовой анализ), частицы сырья, изменившие окраску, другие части растения, не подлежащие заготовке, органическая примесь, минеральная примесь.

5. Микробиологическая чистота.

6. Упаковка цельного и измельченного сырья (ангро), фасованной продукции (пачки, пакеты, брикеты, резано-прессованное, фильтр-пакеты и др.).

7. Маркировка цельного и измельченного сырья, фасованной продукции (пачки, пакеты, брикеты, резано-прессованное, фильтр-пакеты и др.).

Дополнительно указывается:

«Продукция прошла радиологический контроль СанПин 2.3.2560 -96».

8. Хранение.

9. Срок годности.

10. Фармакологическая группа.

\*\*\*\*

Таким образом, в **ГСКЛС разрабатываемые вновь,** или перерабатываемые на лекарственное растительное сырье и фасованную продукцию, **вносятся сле­дующие изменения:**

1. **В преамбуле** фармакопейной статьи обязательно ***указывается область при­менения*** (как *лекарственное средство,* например, листья мать-и-мачехи; как *источник получения фитопрепарата,* например, трава мачка желтого для получения препарата глауцина гидрохлорида).

2. Раздел «Микроскопия» должен быть иллюстрирован микрофотографиями и рисунками.

3.Введен раздел «Микробиологическая чистота», в котором описываетсяме­тод определения микроорганизмов иих допустимые пределы.

К **ОФС** ГФ XI издания «Методы микробиологического контроля лекарст­венных средств» по показателю «микробиологическая чистота» утверждено Минздравом РФ ***Изменение № 3 от 19 июня 2003 года.***

4. В разделе «Маркировка» дополнительно указывается «Продукция прошла радиологический контроль СанПин 2.3.2560-96».

Разделы «Качественные реакции»,

«Количественное определение» по содержанию фармакологически активных веществ, являются обязательными.

*Примечание.* Оценка качества фасованной продукции в брикетах, резано-прессованное и фильтр-пакетах имеет дополнительные показатели качества (**схема).**

**Брикеты** Определение Резано-

осыпи прессованное

1. Плиточные

2.Круглые

(1,2 и 3 см) Отклонение *Определение*

в массе распадаемости

Определение **Фильтр-пакеты**

Отклонения в

размерах

Измельченность

\*\*

В целях реализации Программы работ по созданию системы стандартиза­ции в здравоохранении и ее развитию с 01.09.2000 г. введен отраслевой стан­дарт ***ОСТ № 91500.01.0002 - 2000*** :

«Порядок апробации и опытного внедрения проектов нормативных документов системы стандартизации в здра­воохранении».

ОСТ представляет собой систематизированный свод правил, определяю­щих порядок проведения апробации и опытного внедрения нормативных доку­ментов системы стандартизации в здравоохранении.

Таким образом, стандартизация сырья и препаратов на его основе при­звана решать важную задачу — *обеспечение высокого качества* готовых расти­тельных средств и исходного сырья для их производства.

***Некоторые аспекты сертификации лекарственного растительного сырья***

Не менее важной задачей является ***контроль качества*** лекарственных средств, который осуществляется проведением ***сертификации*** сырья и его пре­паратов специально аккредитованными органами, как на территориальном, так и на федеральном уровнях.

*Сертификация представляет собой весь комплекс* принимаемых государ­ством мер по обеспечению пригодности лекарств к применению и трактуется как результат функционирования всей контрольно-разрешительной системы.

***Необходимость сертификации лекарственных средств, особенно расти­тельных, объясняется несколькими причинами:***

- *изменением ситуации на фармацевтическом рынке* (с начала 90-х го­дов), что привело к росту производителей лекарственных средств (с 250 до 400); часто не имеющих достаточного опыта работы и ква­лифицированного персонала;

- *резким сокращением производства субстанций*, увеличением их заку­па, что послужило увеличению роста брака;

- *наличием устаревшей нормативной документации*, около 60% которой необходимо пересматривать и совершенствовать;

С целью предотвращения реализации бракованных и фальсифицированных лекарственных средств, все поступающие ЛС проходят обязательный кон­троль качества в Центрах сертификации лекарственных средств.

***Право на испытание качества*** лекарственного растительного сырья и го­товых средств на его основе имеют:

- Инспекции по контролю качества лекарственных средств;

- Региональные испытательные Центры (РИЦ), созданные при НИИ и фармацевтических ВУЗах (в ПГФА создан и работает РИЦ «Фарма-тест»);

- Лаборатории фармацевтических фабрик и фармацевтических заводов (ОТК).

Таким образом, в медицинской практике Российской Федерации приме­няется лекарственное растительное сырье и препараты на его основе, прошед­шие обязательную ***оценку качества* и *контроль качества*** и имеющее серти­фикат соответствия, т.е., прошедшее ***этапы стандартизации* и *сертифика­ции.***

1. ***КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ***

***ТОВАРОВЕДЧЕСКИЙ АНАЛИЗ***

Контроль качества лекарственного растительного сырья (ЛРС) является одной из важных задач специалиста-провизора.

Обеспечение надлежащего ка­чества ЛРС во многом зависит от правильной организации контроля, его дейст­венности и эффективности, а также уровня требований, заложенных в норма­тивной документации (НД), и используемых методов анализа.

Эти вопросы ре­шает **товароведческий анализ ЛРС.**

Цель товароведческого анализа ЛРС - дать объективное заключение о возможности использования сырья в медицинской практике.

Для достижения этой цели необходимо решить две задачи:

1. Установить (подтвердить) подлинность ЛРС и

2. Установить доброкачественность ЛРС.

Результаты товароведческого анализа оформляются документами уста­новленного образца ***(протокол и сертификат)***, которые имеют государственную юридическую силу. Использование ЛРС, не имеющего заключения о качестве, попадает под юрисдикцию Законодательства РФ.

Основными нормативными документами, регламентирующими товаро­ведческий анализ, являются:

1. Общая фармакопейная статья 42-0013-03 «Правила приемки лекарственно­го растительного сырья и методы отбора проб». **NВ!** Срок действия ОФС 42-0013-03 - с 16.06.2003 г. до 16.06.2008 г. ***Об­щая методическая статья ГФ XI «Правила приемки лекарственного растительного сырья и методы отбора проб для анализа» (т. 1, С. 267 - 274) с 16.06.2003 г. утратила силу.***

*2.* Общие фармакопейные статьи ГФ **XI** (вып. 1 и 2), касающиеся методик оп­ределения отдельных показателей качества ЛРС.

3. Частные фармакопейные статьи на ЛРС.

***Выделяют 2 уровня товароведческого анализа ЛРС:***

I. Анализ на соответствие требований НД на аптечных складах, базах, и

промышленных предприятиях (фармацевтические фабрики, заводы по

переработке ЛРС и т.п.);

11. Товароведческий анализ в аптеках.

***1.2.1. Анализ ЛРС на соответствие требований НД на аптечных складах, базах и промышленных предприятиях***

На аптечные склады, базы и промышленные фармацевтические предпри­ятия ЛРС, как правило, поступает в больших количествах. При этом, в зависи­мости от характера предварительной переработки и дальнейшего назначения, разделяют партии («ангро») и серии ЛРС.

**Партия ЛРС** («ангро») - определенное количество цельного, обмоло­ченного, прессованного ЛРС, однородное по способу подготовки и показателям качества, одного наименования и оформленного одним документом, удостове­ряющим его качество, предназначенное для производства промышленных се­рий фасованной продукции в упаковке «ангро» и в потребительской упаковке.

**Серия ЛРС** - определенное количество однородного по всем показате­лям фасованного ЛРС (цельное, измельченное, порошок), произведенное в те­чение одного технологического цикла, оформленного одним документом каче­ства. Серия формируется из одной или нескольких (не не более трех) партий ЛРС.

**Фасованная продукция -** определенное количество (масса) ЛРС цельно­го, измельченного или порошка, помещенного в потребительскую упаковку, предназначенное для приготовления настоев и отваров, или в упаковку «ангро», предназначенную для изготовления лекарственных средств (настоек, экстрак­тов и др.).

Товароведческий анализ партий и серий ЛРС проводит контрольно-аналитическая лаборатория фармацевтического предприятия или лаборатория регионального Центра сертификации и контроля качества лекарственных средств. Лаборатория, проводящая анализ ЛРС на соответствие требований нормативных документов, утвержденных Министерством здравоохранения России, должна иметь соответствующую аккредитацию.

Товароведческий анализ ЛРС, поступающего как «ангро», так и фасован­ного и состоит из нескольких этапов.

• Отбор проб;

• испытания (анализ) отобранных проб на соответствие требованиям НД;

• заключение о качестве ЛРС.

***ОТБОР ПРОБ***

Отбор проб ЛРС для проведения анализа проводится в соответствии с требованиями **ОФС** 42-0013-03. При этом, необходимо соблюдать действую­щие санитарно - гигиенические правила и условия, исключающие загрязнение ЛРС и обеспечивающие безопасность людей.

Отбор проб для проведения качества лекарственных средств, в том числе и ЛРС, проводится в присутствии ***специальной комиссии***. Процедура отбора проб должна быть зафиксирована в ***соответствующих документах.***

Так, персонал, проводящий отбор проб, должен иметь соответствующую квалификацию.

В частности персонал, занятый отбором проб обязан:

владеть техническими приемами и оборудованием для отбора проб. Для от­бора проб необходимо иметь в распоряжении

* все инструменты, которые мо­гут потребоваться для вскрытия упаковок (ящиков, мешков и т.п.) и контей­неров (ножи, клещи, пилы, молотки, гаечные ключи, щетки для удаления пыли и т.д.),
* а также материалы для повторного запечатывания упаковок;

(клейкая лента, самоклеящиеся этикетки, на которых указывается, что часть содержимого из упаковки была изъята). Все инструменты и приспособления должны содержаться в чистоте.

- Знать о риске перекрестной контаминации.

- Знать о мерах предосторожности и их соблюдении в отношении ядовитого и сильнодействующего ЛРС.

- Знать о важности визуального контроля исходного сырья, материалов, тары и этикеток.

- Знать о важности протоколирования любых непредвиденных или необычных обстоятельств.

* Знать о соблюдении правил личной гигиены. В частности, при отборе проб запрещается принимать пищу, пить, курить, а также хранить еду, средства для курения в специальной одежде или месте для отбора проб.
* Персонал, за­нятый отбором проб ЛРС, должен строго соблюдать инструкции, регламен­тирующие состояние здоровья и требования личной гигиены, а также носить технологическую одежду.

**Отбор проб представляет собой совокупность ряда операций для взятия**

определенного количества образцов ЛРС:

• Приемка ЛРС;

• Выборка единиц продукции;

• Непосредственный отбор проб ЛРС.

• Маркировка образцов и документальное оформление отбора проб. При этом, необходимо учитывать не только цели отбора проб и вид ана­лиза, но и специфику отбираемых образцов.

Приемка лекарственного растительного сырья

ЛРС как «ангро», так и фасованное, поступает на аптечный склад, базу или промышленное предприятие в упакованном виде. При этом, различают 2 вида упаковки:

**• Транспортная упаковка ЛРС** (единица продукции) - упаковка, представ­ляющая один из видов транспортной тары, указанных в частных фармако­пейных статьях (мешки тканевые и бумажные, пакеты бумажные, тюки, ки­пы, ящики фанерные и картонные и т.д.).

**• Потребительская упаковка ЛРС** - упаковка лекарственного средства, по­ступающая к потребителю, обеспечивающая его сохранность и неизмен­ность свойств в течение установленного срока годности.

Каждая партия (серия) ЛРС сопровождается ***документом*** установленного образца (накладной). Сопровождающий документ, как правило, содержит сле­дующие данные:

• номер и дата выдачи документа;

• наименование и адрес поставщика;

• наименование сырья;

• номер партии (серии);

• масса партии (серии);

• год и месяц заготовки;

• район заготовки (для дикорастущих видов)

• результаты испытаний (аналитический паспорт)

• НД на сырье

• Подпись лица, ответственного за качество сырья с указанием **фамилии и** должности.

При приемке партии или серии ЛРС, проводят ***внешний осмотр*** поступивших единиц продукции.

Внешнему осмотру подвергают **каждую из поступивших транспортных** упаковок.

Обращают внимание **на:**

• качество и целостность тары **(**отсутствие подмочки**,** подтеков и других по­вреждений);

• правильность маркировки и ее соответствие действующей НД.

Если при внешнем осмотре обнаружены повреждения тары, то дальней­шую проверку качества сырья, содержащегося в поврежденных единицах про­дукции, производят отдельно. При этом, вскрывают каждую единицу продук­ции и дают отдельное заключение о качестве сырья.

Выборка единиц продукции и отбор проб ЛРС

**Выборка** - совокупность единиц продукции (транспортных упаковок или упаковок «ангро»), отобранных для проведения анализа из партии ЛРС или се­рии фасованной продукции.

***Каждую партию (серию) ЛРС*** рассматривают как отдельную в отношении отбора проб.

Во избежание ошибок не допускается одновременно отбирать пробы от двух партий (серий) и/или двух наименований ЛРС.

Пробы отбирают в количестве, необходимом для проведения трех анали­зов, включая арбитражный.

***Каждая из отобранных проб*** оформляется этикеткой установленного образца.

При получении сомнительных результатов анализа допускается дополнительный отбор проб для повторного анализа.

Процедура отбора проб документально оформляется записью ***в специаль­ном журнале и актом отбора проб.***

Арбитражные образцы ЛРС хранят в специ­ально отведенном помещении в течение всего срока годности.

**Выборка единиц продукции и отбор проб партии ЛРС («ангро»)**

Приемку ЛРС «ангро» осуществляют партиями.

**Выборку** поступивших неповрежденных единиц продукции, производят методом случайного или сис­тематического отбора, в количестве, указанном в ОФС 42-0013-03 (таблица 1).

Так, если

• количество единиц продукции в партии составляет от 1 до 5, то в **выборку** попадают все поступившие транспортные упаковки;

• количество единиц продукции в партии составляет от 6 до 50, то объем вы­борки составляет 5 транспортных упаковок;

• количество единиц продукции в партии более 50, объем выборки составляет 10% общего количества поступившие транспортные упаковки.

***Примечание****. Если поступает неполный десяток единиц продукции, то его считают за полный.*

*Например, выборка составляет 7 единиц продукции как от поступивших 68 транспортных упаковок, так и 61 транспортной упа­ковки.*

Все единицы продукции, попавшие в выборку вскрывают и проводят

**внешний осмотр** ЛРС невооруженным глазом или с помощью лупы 5-10 х.

При этом проверяют:

• однородность сырья по способу подготовки (цельное, обмолоченное, прессо­ванное);

• однородность по цвету и запаху;

• засоренность посторонними примесями;

• наличие амбарных вредителей (определяют при помощи лупы 5-10 х).

В результате внешнего осмотра возможны ***3 варианта.***

1. В ЛРС обнаружены *затхлый, устойчивый посторонний запах*, не исчезаю­щий при проветривании, *примесь ядовитых растений* или их частей, *помет грызунов и птиц, стекло,* а также установлено *наличие амбарных вредителей* в количествах, соответствующих II и III степеням зараженности.

В этом случае партия ЛРС бракуется полностью и дальнейшей приемке и анализу не подлежит. Создается специальная комиссия и составляется

***акт забраковки сырья,***

о чем сообщается поставщику.

2. Установлено, что ЛРС ***неоднородно,*** присутствуют плесень и гниль, имеется засоренность посторонними неядовитыми растениями в количествах, явно превышающих допустимые нормы.

В этом случае партия ЛРС рассортировывается и каждая ее часть прини­мается повторно.

Если результаты внешнего осмотра части рассортирован­ной партии совпадут с первичными результатами, данная часть партии бра­куется и дальнейшей приемке не подлежит.

3. ЛРС однородно по способу подготовки, цвету и запаху, посторонние приме­си и амбарные вредители отсутствуют или имеются в небольших количест­вах.

В этом случае ЛРС из единиц продукции, попавших в выборку, использу­ется для дальнейшего отбора проб.

ЛРС, удовлетворяющее всем требованиям, которые предъявляются к не­му при внешнем осмотре вскрытых единиц продукции, используют для **отбора проб.**

Из каждой единицы продукции, попавшей в выборку, берут по 3 точеч­ные пробы.

**Точечная проба** - минимальное количество пробы, отобранное из каж­дой единицы продукции в установленном порядке за один прием для составле­ния объединенной пробы.

Масса точечных проб не регламентируются, но, по возможности, они должны быть одинаковыми.

Точечные пробы отбирают рукой (если сырье крупное) или зерновым щупом (если сырье - мелкие семена или плоды).

В зависимости от вида тары точечные пробы отбирают по-разному.

Из мешков, тюков и кип - точечные пробы отбирают на глубине не менее 10 см.

Вначале сверху, затем распарывают по шву и берут пробы из середины и снизу. Распоротую тару зашивают.

Из ящиков - первую точечную пробу берут из верхнего слоя, затем сырье выкладывают до половины и из середины берут вторую точечную пробу, после чего сырье выкладывают полностью и со дна ящика берут третью точечную пробу.

После отбора проб сырье укладывают обратно и ящик заколачивают.

Иногда для взятия третьей точечной пробы используют ***другой вариант:*** после отбора второй точечной пробы сырье укладывают в ящик, который заколачи­вают, переворачивают, вскрывают дно и отбирают третью точечную пробу.

Все отобранные точечные пробы осторожно перемешивают и получают объединенную пробу.

**Объединенная проба** - совокупность точечных проб, предназначенная для выделения средней пробы.

Масса объединенной пробы не регламентирует­ся НД и зависит от количества поступивших единиц продукции (партии ЛРС).

Если масса объединенной пробы недостаточна для проведения требуемых ис­пытаний, отбор точечных проб повторяют.

Из объединенной пробы в установленной последовательности отбирают 4 специальные пробы:

1. **Проба для установления степени зараженности сырья амбарными вре­дителями.**

Масса этой пробы составляет 500 г для мелких видов ЛРС и 1000 г - для крупных. Пробу герметично упаковывают в стеклянную банку.

1. **Средняя проба.** Используется для последующего отбора аналитических проб. Масса средней пробы регламентируется ОФС 42-0013-03 (таблица 2) и зависит от морфологической группы (травы, листья, цветки, корни и т.д.), способу подготовки (свежее или высушенное, цельное или резаное и т.п.).

В ряде случаев, как исключение, масса средней пробы зависит от вида сырья (например, листья сенны, цветки ромашки аптечной, плоды шиповника,

корневища лапчатки и т.д.).

Пробу упаковывают в полиэтиленовый или многослойный бумажный пакет.

**3. Проба для определения микробиологической чистоты.** Масса пробы со­ставляет 50 - 200 г. Пробу упаковывают в полиэтиленовый или многослой­ный бумажный пакет.

**4. Проба для определения радионуклидов.** Масса пробы составляет, в соот­ветствии с ОФС 42-0013-03 (таблица 4), 600 г (для листьев, трав, цветков и сборов) или 1000 г (для плодов, семян, кор, корней, корневищ и прочих ви­дов сырья). Пробу упаковывают в полиэтиленовый или многослойный бу­мажный пакет. Анализ ЛРС на содержание радионуклидов проводят в соот­ветствии с требованиями ОФС 42-0011-03.

Для отбора перечисленных проб из объединенной пробы используют

***метод квартования,*** который заключается в следующем.

Сырье осторожно перемешивают, раскладывают ровным слоем в форме квадрата на гладкой чис­той ровной поверхности. Делят на 4 треугольника по диагонали, 2 противопо­ложных треугольника отбрасывают, остальные два, объединяют, осторожно пе­ремешивают и повторяют эти операции до тех пор, пока масса отбираемой про­бы не будет соответствовать требуемой величине.



Каждая из проб, отбираемая из объединенной пробы, может иметь откло­нение по массе **±10%** и

оформляется двумя этикетками

(одна из которых при­крепляется снаружи,

другая - вкладывается внутрь упаковки).

На этикетках указывают

* -наименование сырья,
* наименование поставщика,
* номер партии,
* мас­са партии,
* дата отбора пробы,
* а также координаты лица, отобравшего пробу (ФИО, должность и подпись).

ЛРС, которое осталось от объединенной пробы после отбора рассмотрен­ных проб, присоединяют к партии.

***Из средней пробы*** методом квартования выделяют **3 аналитические пробы.**

Каждая из аналитических проб имеет свое строгое назначение:

**• *Аналитическая проба*** *№* ***1*** используется для определения подлинности, из-мельченности и содержания примесей.

**• *Аналитическая проба*** *№ 2* используется для определения влажности. Эту пробу упаковывают герметично.

**• *Аналитическая проба*** *№* ***3*** используется для определения содержания золы и действующих веществ.

При отборе аналитических проб необходимо учитывать особенности морфологической группы и способа подготовки ЛРС.

Так, если на анализ поступает ***ЛРС измельченное*** или оно представлено ***плодами и семенами,***

то сначала выделяют вторую аналитическую пробу для определения влажности сырья и только после этого - аналитические пробы №№ 1 и 3.

Если же ЛРС представлено ***цельной травой, корнями, корневищами, клубнями***, то сначала выделяют аналитическую пробу № 1,

затем сырье из­мельчают ножницами или секаторами и отбирают аналитические пробы №№ 2 и 3.

Массы аналитических проб, как и масса средней пробы, регламентирова­ны НД (таблица 3 ОФС 42-0013-03) и зависят от морфологической группы ЛРС, способу его подготовки, и, в ряде случаев, от вида сырья.

Массы аналитических проб не равны. Самой большой является аналити­ческая проба № 1.

При взвешивании аналитических проб допускаются погрешность, которая зависит от массы пробы:

|  |  |
| --- | --- |
| Масса пробы, г | Погрешность |
| До 50 г | ±0,01 |
| От 100 до 500 г | ±0,10 |
| От 500 до 1000 г | ±1,00 |
| Более 1000 г | ±5,00 |

Если при выделении аналитических проб масса в двух противоположных треугольников окажется меньше или больше, указанной в НД, то допускается добавлять или убирать ЛРС из двух других треугольников, отделяя его по всей толщине слоя.

***Исключение*** из общих правил составляют корни женьшеня, для которых отбор проб осуществляется в соответствии с частной фармакопейной статьей (ГФ XI, т. 2).

**Приемка фасованного лекарственного сырья и сборов**

ЛРС и сборы, независимо от способа подготовки (цельное, измельченное, порошок, резано-прессованное, брикеты, сигареты), поступают в обращение в потребительских упаковках.

При этом, ЛРС расфасовывают в различные потре­бительские упаковки:

• Бумажные (картонные) пачки;

• Полиэтиленовые пакеты;

• Пакеты из полипропилена;

• Фильтр-пакеты и др.

Фасованное лекарственное сырье принимают ***сериями.***

**Приемка** серии фасованного сырья в целом аналогична приемке партии ЛРС, поступающего «ангро» и состоит из тех же стадий.

Отбор проб фасованного ЛРС представляет собой **совокупность** ряда операций для взятия определенного количества образцов ЛРС:

• Выборка единиц продукции;

• Непосредственный отбор проб ЛРС.

***Выборка транспортных упаковок фасованного сырья***

**Выборка единиц** продукции и отбор проб для фасованного сырья имеет ряд отличий от ЛРС, поступающего «ангро».

Сырье, расфасованное в потребительские упаковки, поступает в транс­портных единицах (единицах продукции), чаще всего ящиках.

**Выборку** поступивших неповрежденных единиц продукции, производят методом случайного или систематического отбора.

Объем выборки единиц продукции при приемке фасованного ЛРС регламентируется ОФС 42-0013-03 (таблица 5) и зависит от количества поступивших транспортных упаковок.

Так, если

• количество единиц продукции в партии составляет **от 1 до 5**, то в выборку попадают **все** поступившие транспортные упаковки;

• количество единиц продукции в партии составляет **от 6 до 150**, то объем вы­борки составляет **5** транспортных упаковок;

• количество единиц продукции в партии - **от** **151 до 500**, объем выборки со­ставляет **10** транспортных упаковок;

• количество единиц продукции в партии **более 501** транспортной упаковки, объем выборки рассчитывают по формуле: **Х = 0.4 х п**,,

где п — количество транспортных упаковок.

Полученное дробное число округляют в сторону увеличения до целого числа. При этом, количество упаковочных единиц в одной серии должно находиться в переделах от 3 до 30.

***Отбор проб фасованного сырья и сборов***

Транспортные упаковки, попавшие в выборку, ***вскрывают***.

Из разных мест каждой транспортной упаковки методом случайной или систематической выборки отбирают потребительские упаковки.

Количество потребительских упаковок, необходимое для отбора рекомендуется ОФС 42-0013-03 **(таблица 5)** и зависит от массы фасовки:

• Если масса фасовки составляет **40 г** **и более**, отбирают **по 2** потребительские упаковки из каждой транспортной упаковки, попавшей в выборку.

• Если масса фасовки составляет **35 г и менее**, отбирают **по 4** потребительские упаковки из каждой транспортной упаковки, попавшей в выборку.

Отобранные потребительские упаковки составляют **объединенную про­бу,** из которой отбирают **4 специальные пробы**.

В первую очередь отбирают:

**1. Пробу для определения допустимых отклонений на промышленное фасование** - **10** невскрытых единиц фасованной продукции (пачек или паке­тов, контурных ячейковых упаковок, брикетов, пачек с фильтр-пакетами).

Допустимые отклонения массы содержимого упаковки при промышлен­ном фасовании ЛРС и сборов («ангро», в пачках, пакетах, фильтр-пакетах или брикетах) регламентируются ОФС 42-0013-03 (**таблица 7**) и зависят от диапазона измеряемых масс и количества упаковок.

Так, если

• Диапазон измеряемых масс составляет **до 100 г**, допустимое отклонение для **одной** упаковки составляет **±5%,** а для **10 упаковок - ±1,6%.**

• Диапазон измеряемых масс составляет **от 100 до 200 г,** допустимые от­клонения составляют соответственно **±3% и ±0,9%.**

• Диапазон измеряемых масс составляет **от 200 до 1000 г,** допустимые от­клонения составляют соответственно **±2% и ±0,6%.**

• Диапазон измеряемых масс составляет **от 1000 до 10000 г**, допустимые отклонения составляют соответственно **±1% и ±0,3%.**

• Диапазон измеряемых масс составляет **свыше 10000 г,** допустимые от­клонения составляют соответственно **±0,2% и ±0,06%.**

При этом, методика определения зависит от вида упаковки.

• Если ЛРС и сборы поступают в фильтр-пакетах, **10 пачек** вскрывают, из них произвольно отбирают **20 фильтр—пакетов**, содержимое которых вы­сыпают и взвешивают с **погрешностью ±0,01 г**, после чего вычисляют от­клонение массы порошка в фильтр - пакете от номинальной.

• Если ЛРС и сборы поступают **в брикетах, 10 контурных ячейковых упа­ковок брикетов** вскрывают и взвешивают **с погрешностью ±0,01 г**, после чего вычисляют отклонение массы порошка в фильтр - пакете от номи­нальной.

• Если фасованное ЛРС поступает **«ангро» в цельном или измельченном виде** или в состоянии порошка (в пачках или пакетах), определение до­пустимых отклонений на промышленное фасование проводят в соответ­ствии с требованиями ОСТ 64 - 492 - 85.

1. **Пробу для определения микробиологической чистоты -** **5** невскрытых потребительских упаковок общей массой **не менее 50 г**.

Упаковки вскрыва­ют, содержимое высыпают на гладкую чистую ровную поверхность, тща­тельно перемешивают и методом квартования выделяют пробу.

После отбора указанных проб отобранные упаковки объединенной пробы

вскрывают, содержимое высыпают на ровную гладкую чистую поверхность и

методом квартования выделяют:

1. **Пробу для определения радионуклидов** общей массой **не менее 70 г.** При­чем, объем данной пробы зависит от количества потребительских упаковок в объединенной пробе (ОФС 42-0013-03, таблица 6).

Например, если;

• в объединенную пробу входит ***до 100 потребительских упаковок,*** объем выборки составляет ***2 упаковки*** (но не менее 70 г);

• в объединенную пробу входит ***от 101 до 200 потребительских упако­вок,*** объем выборки составляет ***3 упаковки*** (но не менее 70 г);

• в объединенную пробу входит ***от 201 до 500 потребительских упако­вок,*** объем выборки составляет ***4 упаковки*** (но не менее 70 г);

• в объединенную пробу входит ***501 и более потребительских упаковок,***

объем выборки составляет ***5 упаковок*** (но не менее 70 г).

Анализ ЛРС на содержание радионуклидов проводят в соответствии с тре­бованиями ОФС 42-0011-03.

1. **Среднюю пробу для выделения аналитических проб.**

Массы средней и аналитических проб аналогичны таковым для сырья, поступающего партия­ми, регламентируются ОФС 42-0013-03 (таблицы 2 и 3) и зависят от морфо­логической группы и способу подготовки ЛРС.

***Пробу для определения степени зараженности сырья амбарными вре­дителями*** при приемке фасованного ЛРС и сборов из объединенной пробы от­бирают только в случае обнаружения живых или мертвых вредителей в ходе анализа. При этом проводят дополнительный отбор пробы массой 500 г.

***Маркировка образцов и документальное оформление отбора проб***

Отборы проб каждой партии (серии) ЛРС оформляется документально в соответствии с требованиями ОФС 42-00-13-03:

1. Процедура отбора проб фиксируется в специальном **«Журнале регистрации отбора проб»,** куда заносят:

• название лекарственного сырья;

• производитель;

• дата поступления ЛРС;

• количество транспортных единиц, из которых отобрана проба;

• дата отбора проб;

• масса отобранной пробы;

• общие замечания (включаявсе недостатки, выявленные при внешнем ос­мотре);

• фамилия, имя и отчество лица, производившего отбор проб.

2. На транспортных упаковках, из которых были отобраны пробы, указывают:

• наименование лекарственного сырья;

• номер партии (серии);

• производитель (поставщик);

• количество отобранной пробы;

• фамилия, имя и отчество ответственного за отбор проб;

• дата и место отбора пробы;

• номер записи в журнале регистрации отбора проб;

• номер сопроводительного документа (сертификата).

3. На этикетке, оформляемой для отобранной пробы, указывают:

• наименование лекарственного сырья;

• производитель (поставщик);

• номер партии (серии);

• номер сопроводительного документа (сертификата);

• дата и место отбора пробы;

• количество отобранной пробы;

• условия хранения образца;

• срок хранения пробы, номераемкости (упаковочной единицы), из кото­рой отобрана проба;

• фамилия, имя и отчество ответственного за отбор проб;

• номер записи в журнале регистрации отбора проб;

• указание, для какого вида анализа предназначена проба.

4. После проведения отбора проб и их оформления составляется **«Акт отбора проб»,** в котором указывают следующие данные:

• фамилия, имя, отчество и должности лиц, произведших отбор проб;

• дата и место отбора проб;

• наименование продукции;

• производитель;

• номер серии (партии);

• объем поставки;

• количество отобранных проб (с учетом архивного образца);

• срок годности ЛРС.

«Акт отбора проб» составляется в ***2-х экземплярах.***

Один экземпляр Акта ос­тается в организации, в которой отбирались образцы,

а второй - сопровож­дает образец вместе с остальными сопроводительными документами и вспо­могательной документацией (сертификаты или аналитический паспорт).

***АНАЛИЗ АНАЛИТИЧЕСКОЙ ПРОБЫ № I***

Аналитическая проба № 1 используется для установления (подтвержде­ния) подлинности ЛРС, а также определения его измельченности и содержания примесей.

***Определение (подтверждение) подлинности***

Под **подлинностью** понимают соответствие сырья своему наименова­нию. **Подлинность** ЛРС устанавливают (подтверждают) приемами макро- и

микроскопического анализа по методикам, изложенным в общих статьях ГФ (вып.1), а также при помощи качественных реакций.

***Определение измельченности***

У цельного сырья измельченность определяют просеиванием аналитической пробы *№* 1 сквозь сито с диаметром отверстий, указанным в частном нормативном документе.

Просеивают осторожно, обязательно закрывают сито крышкой. Просеивание считают законченным, если при дополнительном просеве в течение 1 минуты масса, прошедшего сквозь сито сырья, составляет Менее 1% массы сырья, оставшегося на сите.

Сырье, прошедшее сквозь сито взвешивают и вычисляют в процентах к массе аналитической пробы. Если НТД не требует просеивания сырья, то измельченность ЛРС не определяют.

Для некоторых видов сырья, например, подземные органы и коры НТД, требует определить кусочки сырья определенных размеров. В этом случае и отбирают вручную, взвешивают и рассчитывают в процентах.

Для измельченного сырья берут два сита, так как определяют и содержание измельченных частиц, но и частиц больших размеров, так называемых частиц, не проходящих сквозь сито. Сырье просеивают сквозь 2 сита, диаметр которых указан в НТД, взвешивают на ручных весах сырье с верхнего сита и сырье прошедшее сквозь нижнее сито, и рассчитывают в процентах к массе аналитической пробы. Допустимые нормы указаны в НТД.

***Определение содержания примесей***

***Для цельного сы***рья после определения измельченности, оставшуюся на сите часть аналитической пробы № 1 вручную на чистой гладкой поверхности лопаточкой или пинцетом разбирают на посторонние примеси, указанные в ФС в разделе «Числовые показатели». Обычно это:

• части сырья, утратившие нормальную окраску (побуревшие, почерневшие);

• части производящего лекарственного растения, не являющиеся сырьем;

• органическая примесь (части посторонних неядовитые растения);

• минеральная примесь (земля, песок и камни, которые можно отобрать вруч­ную).

Каждую примесь взвешивают отдельно и рассчитывают в процентах к массе 1-ой аналитической пробы. Одновременно обращают внимание на нали­чие амбарных вредителей.

#### АНАЛИЗ АНАЛИТИЧЕСКОЙ ПРОБЫ № 2

Аналитическую пробу № 2 используют для установления **влажности ЛРС**. **Влажность** - один из важнейших показателей доброкачественности ЛРС, влияющий как на состояние сырья, так и на содержание действующих веществ.

Под **влажностью** понимают потерю в массе за счет гигроскопической влаги и летучих веществ, которую определяют в сырье при высушивании до постоянной массы.

Летучие вещества представлены преимущественно компо­нентами эфирных масел, а также некоторыми другими соединениями, которые при температуре определения (100-105°С) переходят в газообразное состояние и улетучиваются из ЛРС.

***Методика определения влажности ЛРС изложена в ГФ XI (вып. 1).***

Для установления влажности аналитическую пробу ЛРС измельчают до размера частиц 10 мм и берут две навески.

Каждую из навесок ЛРС помещают в стек­лянные (алюминиевые) бюксы, предварительно высушенные и взвешенные.

Бюксы с навеской ЛРС взвешивают и помещают (с открытой крышкой) в су­шильный шкаф, предварительно нагретый до температуры 100-105°С.

Время высушивания отсчитывают с момента, когда температура в сушильном шкафу снова достигнет 100 – 105 0С.

После высушивания бюксы с ЛРС вынимают из сушильного шкафа, закрывают крышкой и помещают в эксикатор, где выдер­живают в течение 30 мин. Обычно этого времени бывает достаточно, чтобы бюксы и их содержимое остыли до комнатной температуры.

После этого бюксы с ЛРС взвешивают, снова помещают в сушильный шкаф и высушивают в тече­ние 30 мин, после чего охлаждают в эксикаторе и взвешивают.

Указанные опе­рации повторяют до тех пор, пока масса сырья не станет постоянной.

Масса считается постоянной, если разница между двумя последующими взвешива­ниями после 30 мин. высушивания и 30 мин. охлаждения не превышает 0,01 г.

Время первого высушивания зависит от морфологической группы сырья. Так, ***для листьев, трав и цветков*** первое взвешивание проводят ***через 2 часа***, а ***плодов, семян, коры, корней, корневищ*** и т.п. - ***через 3 часа.***

В зависимости от точности определения выделяют влажность «товаро­ведческую» и «аналитическую».

«***Товароведческую»*** влажность используют для установления доброкаче­ственности ЛРС и соответствия его требованиям НД по рассматриваемому по­казателю (раздел «Числовые показатели» частной ФС на данный вид ЛРС).

Для определения «товароведческой» влажности берут навеску ЛРС массой 3—5 г, взвешивание проводят с точностью ±0,01 г.

«Аналитическую» влажность используют при пересчете содержания дей­ствующих веществ и золы на абсолютно сухое сырье.

Для определения «Аналитической» влажности берут навеску ЛРС массой 1-2 г (точная навеска), взвешивание проводят с точностью ±0,0001 г.

Влажность ЛРС (X) в процентах рассчитывают по формуле:

(m – m1) . 100

х= m

где m - масса сырья до высушивания, г;

m1 - масса сырья после высушивания, г.

Окончательный результат рассчитывают как среднее арифметическое двух параллельных определений, вычисленных с точностью до 0,1%.

Между результатами двух параллельных определений допускается расхождение не бо­лее 0,5%.

***АНАЛИЗ АНАЛИТИЧЕСКОЙ ПРОБЫ № 3* |**

Аналитическую пробу № 3 используют для установления содержания зо­лы и действующих веществ.

**Зола** - один из основных показателей доброкачественности ЛРС, под ко­торым понимают несгораемый остаток минеральных веществ после сжигания навески ЛРС и последующего прокаливания остатка до постоянной массы.

Ме­тодика определения золы изложена в ГФ XI (вып.2). Параллельно проводят два определения. При этом, все взвешивания проводят с точностью до 0,0001 г, расчеты - на абсолютно-сухое сырье (с учетом «аналитической» влажности). Содержание золы (X) в процентах рассчитывают по формуле;

X= (m-m1). 100.100

m. . (100 – W)

где m - масса сырья, г;

m1 - масса золы в тигле, г;

W **-** влажность ЛРС, %.

***Окончательный результат*** рассчитывают как среднее арифметическое двух параллельных определений, вычисленных с точностью до 0,1%.

Между результатами двух параллельных определений допускается расхождение не бо­лее 0,5%.

Разделяют два вида золы:

***Зола общая*** - это сумма минеральных веществ, которые первоначально со­держались в производящем растении, и минеральных веществ которые по­пали в сырье из окружающей среды (пыль, песок, земля и т.д.).

***Методика определения золы общей*** *состоит из нескольких этапов.*

На­веску измельченного ЛРС (3-5 г) помещают в предварительно прокаленный и точно взвешенный фарфоровый (кварцевый, платиновый) тигель.

Сырье в тигле осторожно сжигают («озоляют») на слабом огне, после чего помещают в муфельную печь и прокаливают до постоянной массы при температуре около 500°С.

Взвешивание тигля с золой проводят после предварительной охлаждения сначала на воздухе (около 5 мин.), а затем - в эксикаторе в те­чение 30 мин.

***Зола, нерастворимая в 10% растворе хлористоводородной кислоты -*** это, как правило, кремния оксид, который образовался из минеральных веществ, свойственных как производящему растению, так и попавших в ЛРС из окружающей среды (пыль).

***Для определения содержания золы, нерастворимой в хлористоводородной кислоте***, навеску ЛРС сжигают («озоляют»), после чего обрабатывают рас­твором 10% НС1 при нагревании на водяной бане.

Жидкость фильтруют че­рез беззольный фильтр. Фильтр с остатком высушивают, сжигают, прокали­вают и взвешивают, далее аналогично методике определения золы общей.

Содержание **действующих веществ** устанавливают по методикам, изло­женным в общих методических статьях ГФ XI (вып. 1 - экстрактивные вещест­ва, эфирные масла, дубильные вещества) или частных статьях на отдельные ви­ды сырья (алкалоиды, флавоноиды, производные антрацена, витамины и дру­гие).

***Определение степени зараженности сырья амбарными вредителями***

Исследования на наличие амбарных вредителей проводят в обязательном порядке при приемке лекарственного растительного сырья, а также ежегодно при хранении.

Сырье проверяют на наличие живых и мертвых вредителей невооружен­ным глазом или с помощью лупы 5-10 х при внешнем осмотре, а также при оп­ределении измельченности и содержания примесей.

Если были обнаружены вредители, то в специальной пробе устанавлива­ют степень заражения.

Для этого пробу сырья просеивают сквозь сито с диаметром отверстий 0,5 мм и в отсеве проверяют наличие клещей.

Различают 3 степени заражения клещами и другими амбарными вредите­лями в пересчете на 1 кг ЛРС.

**При наличии клещей выделяют:**

1 степень - до 20 клещей;

2 степень - больше 20, но они свободно передвигаются по сырью;

3 степень - больше 20, клещи образуют сплошные войлочные массы.

В сырье, оставшемся на сите, определяют наличие моли, хлебного то­чильщика и их личинок.

1 степень - до 5 штук

2 степень - от 6 до 10

3 степень — больше 10.

Возможность дальнейшего использования ЛРС, зараженного амбарными вредителями, определяется степенью зараженности и видом сырья.

Так, ***при 1 -и степени*** зараженности сырье может быть использовано в ме­дицинской практике как ***для изготовления экстемпоральных*** лекарственных форм, так и для получения ***препаратов на фармацевтических*** фабриках и заво­дах по переработке ЛРС.

Предварительно проводят соответствующую обработ­ку ЛРС (дезинсекцию и рассортировку, просеивание сквозь сито 3 мм в случае зараженности молью и др. вредителями и сквозь сито 0,5мм в случае зараженности клещами).

***При 2-ой и 3-ей степени*** зараженности амбарными вредителями сырье ***уничтожают*** и лишь только в исключительных случаях используют для полу- чения (выделения) индивидуальных веществ.

Наиболее простым ***способом дезинсекции*** является ***термическая обработ­ка***. Зараженное сырье помещают в сушильные камеры и выдерживают при тем­пературе 50 - 60°С в течение 1 - 2 часов.

Для уничтожения вредителей прово­дят также окуривание сырья и помещений сернистым газом, хлорпикрином, об­работку парами хлороформа.

***Оформление результатов анализа***

Результаты испытаний оформляются ***протоколом анализа,*** который дол­жен - отражать фактические данные экспериментальной проверки,

* иметь заклю­чение о соответствии требованиям нормативного документа и - должен быть подписан провизором-аналитиком, непосредственно проводившим анализ, и руководителем контрольно-аналитической лаборатории.

Протокол выписыва­ется **в двух** экземплярах.

***Первый экземпляр*** передается в отдел хранения склада и служит основанием для отпуска сырья аптечным учреждениям,

***второй*** хра­нится в лаборатории.

На основании протокола анализа выписывается **аналити­ческий паспорт и выдается сертификат соответствия,**

который еще раз под­тверждает качество сырья и дает возможность реализовать его в пределах об­ласти или республики.

Например, если анализ проведен в Пермской инспекции по контролю качества лекарственных средств, то такое сырье можно реализо­вывать только в пределах Пермской области.

В пределах России реализуется сырье с ***российским сертификатом качества***.

Сертификат качества выдается сроком ***на 1 год,*** при необходимости он может быть продлен.

Эти документы имеют юридическую силу, оформляются только чернилами, без помарок, под­тверждаются подписями и печатями.

***Все отношения между поставщиком, и приемщиком сырья*** (аптечные склады, промышленное фармацевтическое производство - фабрика или завод, фирмы - посредники, базы) закрепляются ***договором,*** в котором оговариваются права и обязанности сторон, какая сторона несет расходы на транспортирова­ние, рассортировку изолирование или уничтожение сырья в случае его брака.

***На основании заключения*** при несоответствии сырья нормативному документу, претензия предъявляется поставщику.

В случае отказа поставщика в удовлетворении претензии, сырье направляется ***на арбитражный контроль в Го­сударственный научно-исследовательский институт по стандартизации и кон­тролю качества лекарственных средств.***

До получения результатов арбитражно­го контроля партия сырья или серия должна храниться изолированно.

В случае необоснованного направления ЛРС на контроль стоимость анализа относитсяза счет учреждения, направившего его на арбитражный контроль.

Единицы продукции, оставшиеся от проведения анализа, хранятся не ме­нее 3 месяцев, после чего, сырье, удовлетворяющее требованиям нормативного документа, безвозмездно передается с согласия поставщика в учреждения здра­воохранения,

не удовлетворяющие - уничтожаются с оформлением ***акта унич­тожения.***

***Товароведческий анализ в аптеках***

В аптеку ЛРС поступает от частных лиц. Для заготовки сырья от дико­растущих лекарственных растений частное **лицо** должно иметь лицензию **на** данный вид деятельности.

**Анализ ЛРС в аптеке** заключается в проверке подлинности сырья

**по** внешним признакам (визуально),

качественным реакциям, указанным в норма­тивном документе, и определении чистоты (наличия или отсутствия посторон­них примесей).

В соответствии с приказом МЗ РФ № 214 от 16 июля 1997 года, результа­ты анализа регистрируются ***в специальном журнале***.

Прием ЛРС оформляется ***квитанцией,*** выписанной в 3-х экземплярах.

***В конце заготовительного сезона*** от каждого вида сырья в аптеке отбира­ются

средняя проба, а также

пробы для определения микробиологической чис­тоты и

отсутствия радионуклидов.

Отобранные пробы направляются в Инспек­цию по контролю качества лекарственных средств для проведения анализа по всем показателям, предусмотренным для ЛРС действующей нормативной до­кументацией.

Реализация ЛРС, принятого от заготовителей, производится толь­ко после письменного заключения лаборатории.

***Алгоритм приема сырья в аптеку***

1. В аптеке сырье принимает ***заместитель заведующего аптекой*** (он же за­ведующий отделом запасов).

Он осматривает сырье, определяя, нет ли условий,

бракующих сырье без анализа,

проверяет подлинность и взвешивает сырье в присутствии сдающего.

Затем выписывается ***расписка в двух экземплярах и оговаривается цена.***

Заместитель заведующего аптекой оформляет первую по­ловину ***Журнала регистрации приема сырья в аптеку.***

Далее сырье передается провизору-аналитику аптеки.

1. ***Провизор-аналит***ик определяет подлинность и

берет среднюю пробу методом квартования,

по всем правилам оформляет ее в двухслойный пакет с двумя этикетками (внутрь и снаружи),

пишет направление на анализ и

оформ­ляет первую половину ***Журнала регистрации результатов контроля качества ле­карственного растительного сырья.***

1. ***В контрольно-аналитической лабо***ратории провизор-аналитик отбирает **три аналитические** пробы,

анализирует их,

данные по анализу заносит в прото­кол,

составляет аналитический паспорт и

одновременно на обратной стороне аналитического паспорта оформляет сертификат соответствия.

Эти докумен­ты оформляются ***в двух экземплярах***:

один остается в контрольно-аналитической лаборатории,

а второй отсылается в аптеку.

1. **В аптеке** результаты анализа первым ***получает провизор-аналитик***,

он переносит результаты анализа в свой ***журнал регистрации результатов контроля качества лекарственного растительного сырья.***

Далее аналитик сообщает о ре­зультатах анализа заместителю заведующего аптекой.

1. ***Заместитель заведующего аптекой***, получив результаты анализа, оформляет до конца записи ***в журнале регистрации приема сырья в аптеку*** по данному сырью и вызывает заготовителя.

Далее заместитель заведующего ап­текой ***выписывает*** заготовителю ***приемную квитанцию в трех экземплярах.***

В кассе аптеки заготовителю в соответствии с приемной квитанцией ***выплачива­ют за сырье деньги.***

Первый экземпляр квитанции остается в кассе,

второй эк­земпляр отдается заместителю заведующего аптекой,

третий экземпляр отдает­ся заготовителю.

**6.** После этого в аптеке создается ***комиссия из трех-четырех человек***, ко­торая ***переводит лекарственное растительное сырье*** в группу **"товар"** с оформлением **акта на перевод лекарственного растительного сырья в товар.**