

Лекция 6-7

Стандартизация лекарственного растительного сырья.

1. Структура государственной контрольно-разрешительной системы.

Лекарственные средства, в том числе лекарственное растительное сырье, 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 качества.

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.

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 GCP - правила надлежащей клинической практики, позволяющей объективно оценить эффективность лекарственных средств. Ведется разработка стандарта GLP - правила надлежащей лабораторной практики, обеспечивающей безопасность препаратов. К 2005 году МЗ РФ обязал российских производителей перейти на стандарт GMP - правила надлежащей производственной практики, позволяющий обеспечить соблюдение всех аспектов качества при производстве лекарственных средств.

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

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

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

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.

Под руководством Департамента работают два комитета - фармакологический и фармакопейный.

Фармакологический комитет 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.

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 2001 года издания 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.

В состав структуры контрольно-разрешительной системы входят также Федеральная инспекция производства лекарственных средств с отделом экспертизы, отдел лицензий и разрешений.

2. 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, то есть 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) предотвращают 2) обеспечивают 3) поддерживают качество лекарственного растительного сырья.

1 ступень. **Условия, предотвращающие 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 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.

3. 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 правительстве РФ. Сотрудниками кафедры фармакогнозии ПГФА разработаны ГОСТы на траву полыни горькой, корни одуванчика и траву душицы.

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 статьи бывают двух видов:

- **ОФС**, содержащие основные требования к лекарственной форме (настои и отвары, настойки, экстракты, сборы, брикеты и т.д.).
- **ОФС**, содержащие описание стандартных методов испытаний лекарственных средств, основные понятия и термины, общие требования к лекарственному растительному сырью.

Общие фармакопейные статьи на лекарственное растительное сырье разрабатывают: специалисты Государственного научно-исследовательского института по стандартизации и контролю качества лекарственных средств совместно со специалистами Научно-исследовательского института лекарственных растений (НИИ ЛР). 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.

Для видов сырья, не вошедших в ГФ, 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 и должна подлежать переизданию каждые 5 лет.

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

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, храниться, контролируется, реализуется и применяется лекарственное растительное сырье.

ФС, выпущенные в промежутке между изданиями Государственной Фармакопей, и ВФС 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.

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.

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 и социального развития РФ и соответствующее предприятие или организация-разработчик.

3. Структура Фармакопейной статьи (по ГФ XIII издания).

Основным сборником нормативных документов на лекарственное растительное сырье является Государственная Фармакопея. 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, свежемороженное и т.д.;

- дикорастущее или культивируемое растение;

- его жизненная форма;

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

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

8. Хранение. Указывается список сырья.

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

11. Основное фармакологическое действие.

5. Порядок разработки, согласования и утверждения ФС.

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

- ◆ специалисты Научно-исследовательского института лекарственных растений;
- ◆ 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 сроке 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 стандартизованную продукцию с достоверно прогнозируемой терапевтической активностью.

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 лекарственных средств с истекшим сроком годности.

В соответствии с ОСТом, в разрабатываемые вновь, или перерабатываемые Фармакопейные статьи 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. Вводится раздел «Микробиологическая чистота», в котором описывается метод определения микроорганизмов и их допустимые пределы.

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

Разделы «Качественные реакции» и «Количественное определение», по содержанию фармакологически активных веществ являются обязательными.

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.

4. Некоторые аспекты сертификации лекарственного растительного сырья.

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

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

- ◆ появлением большого количества новых фармацевтических предприятий, не имеющих достаточного опыта работы и квалифицированного персонала;

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

- ◆ появлением на отечественном фармацевтическом рынке фальсифицированной продукции.

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 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.**

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. ОФС.1.1.0005.15 Отбор проб лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных препаратов
2. Общие фармакопейные статьи ГФ, касающиеся методик определения отдельных показателей качества ЛРС.
3. Частные фармакопейные статьи на ЛРС.

Основные термины и определения

Выборка (проба) – одна или несколько выборочных единиц, отобранных в соответствии с установленной процедурой выборки из генеральной совокупности.

Выборочная единица – определённое количество лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных препаратов, образующее единство и взятое из одного места в одно время для формирования части выборки.

Генеральная совокупность – контролируемая партия/серия.

Готовая продукция (готовый продукт, конечный продукт) – лекарственное средство, прошедшее все этапы технологического процесса, в т.ч. окончательную упаковку.

Загрязнение (контаминация) – процесс загрязнения лекарственных средств веществами синтетического или природного происхождения, в том числе микроорганизмами.

Контроль качества – проведение испытаний на соответствие требованиям нормативной документации.

Лекарственные средства – вещества или их комбинации, вступающие в контакт с организмом человека или животного, проникающие в органы, ткани организма человека или животного, применяемые для профилактики, диагностики (за исключением веществ или их комбинаций, не контактирующих с организмом человека или животного), лечения заболевания, реабилитации, для сохранения, предотвращения или прерывания беременности и полученные из крови, плазмы крови, из органов, тканей организма человека или животного, растений, минералов методами синтеза или с применением биологических технологий. К лекарственным средствам относятся фармацевтические субстанции и лекарственные препараты.

Лекарственное растительное сырье (ЛРС) – свежие или высушенные растения либо их части, используемые для производства лекарственных средств организациями-производителями лекарственных средств или изготовления лекарственных препаратов аптечными организациями, ветеринарными аптечными организациями, индивидуальными предпринимателями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность.

Лекарственный растительный препарат (ЛРП) – лекарственный препарат, произведенный или изготовленный из одного вида лекарственного растительного сырья или нескольких видов такого сырья и реализуемый в расфасованном виде во вторичной (потребительской) упаковке.

Нормативная документация – документ, содержащий перечень определяемых по результатам соответствующих экспертиз показателей качества лекарственного средства для медицинского применения, методов контроля его качества и установленный его производителем.

Образец репрезентативный – образец, полученный с использованием такой процедуры выборки, которая гарантирует, что разные части партии/серии или разные свойства неоднородной продукции представлены пропорционально.

Объединённая проба – проба ЛРС/ЛРП, получаемая объединением нескольких точечных проб/потребительских упаковок, предназначенная для выделения проб для проведения испытания на соответствие требованиям нормативной документации.

Объем выборки – число выборочных единиц в выборке.

Отбор проб – действия по изъятию проб ЛРС/ЛРП для проведения их испытаний на соответствие требованиям нормативной документации.

Партия ЛРС – определенное количество цельного, обмолоченного, измельченного, прессованного ЛРС одного наименования, однородно по способу подготовки и показателям качества и оформлено одним документом, удостоверяющим его качество, предназначенное для производства лекарственных средств организациями-производителями лекарственных средств или для изготовления лекарственных препаратов аптечными организациями, ветеринарными аптечными организациями, индивидуальными предпринимателями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность.

План отбора проб — определенный план, который устанавливает количество выборочных единиц, необходимых для проведения испытаний и соответствующих этому критерию приемлемости.

Проба – определённое количество ЛРС/ЛРП, отобранное из контролируемой партии/серии.

Промежуточная продукция из ЛРС – продукция, полученная путем переработки ЛРС, например, экстракцией, перегонкой, отжимом, разделением на фракции, очисткой, концентрацией или ферментацией. К промежуточной продукции относятся измельченное или превращенное в порошок растительное сырье, настойки, экстракты, эфирные масла и вещества, выделенные в процессе переработки.

Серия ЛРП – определенное количество однородного по всем показателям ЛРП (цельного, измельченного, порошка) одного наименования, произведенное в течение одного технологического цикла или в течение определенного интервала времени, оформленное одним документом, удостоверяющим его качество. Серия ЛРП формируется из одной или нескольких (но не более 3) партий ЛРС.

Средняя проба – проба ЛРС/ЛРП, выделяемая из объединенной пробы и предназначенная для формирования аналитических проб.

Тара – основной элемент упаковки, предназначенный для размещения ЛРС/ЛРП.

Тара транспортная – тара, предназначенная для упаковки, хранения и транспортирования ЛРС/ЛРП, образующая самостоятельную транспортную

единицу. Для ЛРП тара транспортная обеспечивает транспортирование определённого количества ЛРП в потребительской или групповой упаковке.

Точечная проба – минимальное количество пробы ЛРС/ЛРП, отобранное из каждой единицы продукции в установленном порядке за один прием для составления объединенной пробы.

Упаковка – средство или комплекс средств, обеспечивающих защиту ЛРП/ЛРС от повреждения и потерь, окружающей среды, загрязнений, а также обеспечивающих процесс обращения лекарственных средств. Различают первичную и вторичную упаковку в зависимости от непосредственного контакта с лекарственным средством.

Упаковка групповая – упаковка, объединяющая одинаковые упаковочные единицы в потребительской упаковке, скреплённая с помощью упаковочных или обвязочных материалов.

Упаковка потребительская (вторичная) – упаковка, поступающая к потребителю и обеспечивающая сохранность и неизменность свойств ЛРС/ЛРП в течение установленного срока годности.

Упаковочная единица – упаковка, содержащая определённое количество готовой продукции.

Примечание. Определения, приведённые выше, относятся к настоящей ОФС и могут иметь иные значения в других контекстах.

Общие положения

Отбор проб (выборок) произведённых (изготовленных) лекарственных средств, материалов и промежуточной продукции, используемых в процессе их

производства (изготовления) или характеризующих стадии технологического процесса производства (изготовления), должен проводиться в соответствии с утверждённой процедурой отбора проб, если иное не указано в нормативной документации.

Проверка соответствия качества партии ЛРС/серии ЛРП требованиям нормативной документации должна осуществляться путем отбора репрезентативной пробы и проведения испытаний.

Процедура отбора проб должна соответствовать цели отбора проб, виду анализа, специфике отбираемых образцов и проводиться установленным методом отбора проб с соблюдением действующих санитарно-гигиенических правил и условий, исключающих загрязнение ЛРС/ЛРП и обеспечивающих безопасность персонала.

При проведении процедуры отбора проб должны быть предусмотрены и учтены:

- план или схема отбора проб;
- объём и тип отбора проб;
- место и время отбора проб;
- выборка и подготовка проб для испытаний;
- специальные меры предосторожности, особенно в отношении ядовитых и сильнодействующих ЛРС/ЛРП;
- перечень используемого оборудования для отбора проб;
- требования по очистке и хранению оборудования для отбора проб и др.;
- тип, характеристика и маркировка тары для хранения проб;
- параметры окружающей среды при отборе и подготовке проб для испытаний.

Отбор проб для испытаний должен осуществлять уполномоченный представитель анализирующей организации или подразделения.

Пробы, отобранные в соответствии с настоящей ОФС, предназначены для проведения испытаний ЛРС/ЛРП на соответствие требованиям нормативной документации.

Отбору проб подлежат:

лекарственное растительное сырье (партия);

лекарственные растительные препараты (серия);

промежуточная продукция на критических стадиях процесса производства/изготовления ЛРП.

Требования к оборудованию при отборе проб

Для обеспечения процедуры отбора проб должны иметься в наличии все инструменты, необходимые для вскрытия упаковок, включая ножи, клещи, пилы, молотки, гаечные ключи, средства для удаления пыли (например, щетки) и материалы для повторного запечатывания упаковок (например, клейкая лента), а также самоклеящиеся этикетки, на которых следует указывать, что часть содержимого из упаковки или контейнера была извлечена.

Все инструменты и приспособления должны содержаться в чистоте. Перед повторным использованием их следует вымыть, прополоскать водой.

В качестве инструмента для отбора проб могут использоваться пробоотборники, щупы, совки и др.

Требования к персоналу, проводящему отбор проб

Требования к квалификации персонала

Сотрудник, проводящий отбор проб, должен руководствоваться в своей работе настоящими правилами. Персонал должен владеть знаниями о:

технических приемах и оборудовании для отбора проб;

риске перекрестной контаминации;

подлежащих соблюдению мерах предосторожности в отношении ядовитых и сильнодействующих ЛРС и ЛРП;

важности визуального осмотра исходного сырья, материалов, тары и этикеток;

важности протоколирования любых непредвиденных или необычных обстоятельств.

Требования к личной гигиене персонала

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

Маркировка отобранных проб

На тару с отобранной пробой сотрудник, ответственный за отбор проб, должен наклеить этикетку, содержащую следующую информацию:

наименование ЛРС/ЛРП;

поставщик/производитель;

номер партии ЛРС/серии ЛРП, присвоенный на предприятии;

номер записи в журнале регистрации отбора проб (присваивается и наносится на этикетку при поступлении образца в лабораторию);

дата отбора пробы;

количество отобранной пробы;

указание, для какого вида анализа предназначена проба (заполняется при необходимости);

Ф.И.О. и подпись сотрудника, ответственного за отбор проб.

На транспортную/упаковочную единицу, из которой отобрана проба, сотрудник, ответственный за отбор проб, должен наклеить этикетку, содержащую следующую информацию:

«Проба отобрана»;

дата отбора пробы;

Ф.И.О. и подпись сотрудника, ответственного за отбор проб.

Документальное оформление отбора проб

Отбор проб для проведения контроля качества лекарственных ЛРС/ЛРП должен проводиться комиссионно. Процедура отбора должна быть задокументирована.

После проведения отбора проб составляется акт отбора, в котором указываются лица, проводившие отбор (Ф.И.О., должность), дата и место отбора проб, наименование продукции, производитель, номер серии/партии, объем поставки, количество отобранных проб (с учетом контрольного/архивного образца), срок годности/хранения. Один экземпляр акта остается в организации, в которой отбирались образцы, второй — сопровождает образец.

В журнал регистрации отбора проб заносится:

название ЛРС/ЛРП;

производитель/поставщик ЛРС/ЛРП;

дата поступления ЛРС/ЛРП;

количество транспортных единиц, из которых отобрана проба;

дата отбора проб;

масса отобранной пробы;

общие замечания (включая все выявленные при внешнем осмотре несоответствия);

Ф.И.О. лица, проводившего отбор проб.

К образцу прикладывается копия акта отбора объединенной пробы, сопроводительные документы и вспомогательная документация (сертификаты или аналитический паспорт).

**СТАНДАРТИЗАЦИЯ РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ
И ПОЛУЧАЕМЫХ ИЗ НЕГО ЛЕКАРСТВЕННЫХ
ФОРМ (СКВОЗНАЯ СТАНДАРТИЗАЦИЯ)**

Лекарственная форма	Стандартизация ЛРС
Настои, отвары	Определение содержания суммы водорастворимых БАВ; определение отдельных групп БАВ (дубильные вещества, полисахариды и др.)
Настойки	Определение содержания суммы БАВ, растворимых в водно-спиртовых смесях; определение отдельных групп БАВ (эфирные масла, флавоноиды и др.)
Экстракты	Определение содержания суммы БАВ, растворимых в соответствующих экстрагентах; определение отдельных групп БАВ (флавоноиды, жирные масла, эфирные масла, антраценпроизводные и др.)
Максимально очищенные БАВ: эфирные масла	Определение содержания эфирного масла; определение содержания отдельных компонентов эфирного масла
жирные масла	Определение содержания жирного масла; определение содержания жирных кислот
индивидуальные вещества	Определение содержания отдельных БАВ (алкалоиды, сердечные гликозиды, сапонины, флавоноиды, кумарины и др.)