

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 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 соответствия. контроль стандартизация лекарственный растительный

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

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.

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 GMP.

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

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.

**

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 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.

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, 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) определяют
- 2) обеспечивают
- 3) поддерживают качество лекарственного растительного сырья.

1 степень.

Условия, определяющие 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 степень.

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 степень.

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 промышленности.

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 статьи бывают двух видов:

- ОФС, содержащие основные требования к лекарственной форме (настой 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.

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 в ЛРС»; «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 Фармакопей.

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, свежесамороженное 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. 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 стандартизованную продукцию с достоверно прогнозируемой терапевтической активностью.

Принцип «сквозной стандартизации» от ЛРС до фитопрепарата включает 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 лекарственных 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.
 4. Испытание на подлинность для цельного и измельченного сырья.
 - 3.1 .Внешние признаки
 - а. 3.2.Микроскопия, иллюстрированная микрофотографией или рисунком.
 - б. 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.Зола 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 описывается метод определения микроорганизмов и их 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.

**

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.

2. 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». NB! 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 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 (ящичков, 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;

(клеякая 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)
- * НДС 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 НДС.

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.

2. 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 сены, 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 $\pm 10\%$ 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, измельченности 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.