

ПРАВИЛА ОРГАНИЗАЦИИ ПРОИЗВОДСТВА И КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ИЗ РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ

Учебное пособие



Санкт-Петербург
СпецЛит

УДК 615.012/.014:615.322

ББК В35.66

П68

А в т о р ы:

Пятигорская Наталья Валерьевна — доктор фармацевтических наук, профессор кафедры промышленной фармации, замдиректора по научной работе НИИ фармации (ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России);

Самылина Ирина Александровна — доктор фармацевтических наук, член-корреспондент РАМН, профессор, заведующий кафедрой фармакогнозии (ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России);

Береговых Валерий Васильевич — доктор технических наук, член-корреспондент РАМН, академик Российской инженерной академии и Российской академии медико-технических наук, заслуженный работник здравоохранения Российской Федерации, профессор, помощник президента Российской академии медицинских наук, заведующий кафедрой промышленной фармации (ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России);

Ногаева Алана Тамерлановна — кандидат фармацевтических наук, ассистент кафедры промышленной фармации (ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России);

Ковалева Екатерина Константиновна — аспирант кафедры промышленной фармации (ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России);

Смирнов Владимир Юрьевич — генеральный директор «Медбиофарм»

Р е ц е н з е н т ы:

Абрамович Римма Александровна — кандидат фармацевтических наук, доцент, заведующая кафедрой фармацевтической технологии факультета повышения квалификации медицинских работников (ГОУ ВПО «Российский университет дружбы народов»);

Яковлев Геннадий Павлович — доктор биологических наук, профессор, заведующий кафедрой ботаники и фармакогнозии (ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия»)

Правила организации производства и контроля качества лекарственных средств из растительного сырья : уч.-метод. пособие / Н. В. Пятигорская, И. А. Самылина, В. В. Береговых и др. ; ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России, фармацевтический фак., каф. промышленной фармации. — СПб. : СпецЛит, 2013. — 367.: ил. — ISBN 978-5-299-00477-9

Предлагаемое учебно-методическое пособие — первое издание для специалистов фармацевтической отрасли и фармацевтических факультетов высших учебных заведений по организации производства лекарственных средств из лекарственного растительного сырья.

УДК 615.012/.014:615.322

ББК В35.66

ОГЛАВЛЕНИЕ

Условные сокращения	8
Термины и определения	10
Введение	19
Глава 1. Обеспечение качества	20
1.1. Общие принципы	20
1.2. Влияние антропогенных факторов на качество лекарственного растительного сырья	21
1.3. Концепция качества	22
1.4. Взаимосвязь системы обеспечения качества и государственных надзорных органов	24
1.5. Факторы, способствующие обеспечению качества	24
1.6. Стадии жизненного цикла и их цели	25
1.7. Элементы системы обеспечения качества (стандарты предприятия)	26
1.8. Мониторинг параметров процессов и качества продуктов	33
1.9. Корректирующие и предупреждающие действия	34
1.10. Управление изменениями	34
1.11. Процедура анализа системы обеспечения качества	36
1.12. Непрерывное улучшение системы обеспечения качества	36
1.13. Руководство по качеству	37
Глава 2. Персонал	39
2.1. Общие требования	39
2.2. Профессиональные требования к специалистам фармацевтического предприятия	41
2.2.1. Объекты профессиональной деятельности	41
2.2.2. Производственно-технологическая деятельность	42
2.2.3. Профессиональные компетенции	46
2.3. Руководящий персонал	48
2.3.1. Уполномоченное лицо по качеству	49
2.4. Обучение персонала	51
2.5. Гигиена персонала	52
Глава 3. Помещения	54
3.1. Производственные помещения	54
3.2. Зоны хранения лекарственного растительного сырья и готовой продукции.	57
3.3. Санитарно-бытовой блок	60
3.4. Требования к помещениям для упаковки лекарственных средств на основе растительного сырья	60
Глава 4. Оборудование	61
4.1. Требования к конструкции оборудования и ее отдельным частям	62
4.2. Эксплуатация и обслуживание оборудования	67
4.3. Общие требования к содержанию эксплуатационной документации в части обеспечения безопасности производственного оборудования	69
Глава 5. Документация	71
5.1. Общие положения	71
5.2. Информация о предприятии	73
5.3. Стандарты предприятия	74
5.4. Технологический регламент	75
5.5. Технические условия	78
5.6. Фармакопейная статья предприятия	78
5.6.1. Особенности изложения требований к лекарственному растительному сырью в фармакопейной статье предприятия	79
5.7. Принципы формирования названий лекарственного растительного сырья и лекарственных средств из лекарственного растительного сырья	80
5.8. Положения о структурных подразделениях	81

5.9. Должностная инструкция	82
5.10. Досье на продукт	83
5.11. Досье на производство и/или упаковку серии.	84
5.12. Рабочая инструкция (стандартная операционная процедура)	85
5.13. Спецификации	86
5.14. Заполняемые формы	88
5.14.1. Протоколы.	89
5.14.2. Маршрутная карта	90
5.15. Этикетки	90
5.16. Альбом унифицированных форм	91
5.17. Табель документов	92
Глава 6. Производство	93
6.1. Исходное сырье. Сбор лекарственного растительного сырья	93
6.2. Сушка лекарственного растительного сырья	95
6.3. Приведение лекарственного сырья в стандартное состояние	98
6.4. Упаковка, маркировка, транспортирование, хранение	99
6.4.1. Упаковка	99
6.4.2. Маркировка	100
6.4.3. Транспортирование	101
6.4.4. Хранение	101
6.5. Производственные операции.	102
6.6. Технологические процессы, оборудование, материалы, характеризующиеся выделением пыли	103
6.7. Предотвращение перекрестной контаминации	104
6.8. Технологические операции: промежуточная и нерасфасованная продукция.	105
6.9. Упаковочные материалы.	105
6.10. Операции по упаковке	109
6.11. Готовая продукция	110
6.12. Забракованные, утилизированные и возвращенные материалы	110
6.13. Подготовка персонала	111
6.14. Подготовка технологической одежды.	113
6.15. Подготовка перчаток и обуви.	115
Глава 7. Контроль качества	116
7.1. Общие положения	116
7.2. Основные требования к отделу контроля качества	118
7.3. Фармакогностический анализ лекарственного растительного сырья	119
7.4. Отбор проб	120
7.4.1. Общий принцип.	120
7.4.2. Правила приемки лекарственного растительного сырья и методы отбора проб.	121
7.4.2.1. Отбор проб лекарственного растительного сырья «ангро» (партия)	122
7.4.2.2. Отбор проб фасованной продукции.	127
7.5. Методы анализа лекарственного растительного сырья	130
7.5.1. Листья (<i>Folia</i>)	130
7.5.2. Травы (<i>Herbae</i>)	133
7.5.3. Цветки (<i>Flores</i>)	134
7.5.4. Плоды (<i>Fructus</i>)	134
7.5.5. Семена (<i>Semina</i>)	136
7.5.6. Кора (<i>Cortices</i>)	137
7.5.7. Корни, корневища, луковицы, клубни, клубнелуковицы (<i>Radices, Rhizomata, Bulbi, Tubera, Bulbotubera</i>).	138
7.5.8. Сборы (<i>Species</i>)	141
7.6. Определение подлинности, измельченности и содержания примесей в лекарственном растительном сырье	142

7.6.1. Определение подлинности	142
7.6.2. Определение измельченности	142
7.6.3. Определение содержания примесей	142
7.7. Определение степени зараженности лекарственного растительного сырья амбарными вредителями	143
7.8. Техника микроскопического и микрохимического исследования лекарственного растительного сырья	145
7.8.1. Листья, травы, цветки	145
7.8.2. Плоды, семена	146
7.8.3. Кора	147
7.8.4. Корни, корневища, клубни, луковицы, клубнелуковицы	148
7.9. Люминесцентная микроскопия	148
7.10. Определение влажности лекарственного растительного сырья	151
7.11. Определение содержания золы	152
7.11.1. Определение золы, нерастворимой в хлористоводородной кислоте	152
7.12. Определение содержания экстрактивных веществ	152
7.13. Определение содержания дубильных веществ в лекарственном растительном сырье	153
7.14. Масла эфирные (<i>Olea Aetherea</i>)	154
7.15. Методы микробиологического контроля лекарственных растительных средств	160
7.15.1. ЛРС «ангро», в том числе сборы	160
7.15.2. Лекарственные растительные препараты	161
7.15.2.1. Лекарственные препараты, в том числе сборы, расфасованные в пачки и пакеты	161
7.15.2.2. Лекарственные препараты, в том числе сборы, расфасованные в брикеты	162
7.15.2.3. Лекарственные препараты, в том числе сборы, расфасованные в фильтр-пакеты	162
7.15.3. Проведение испытания на микробиологическую чистоту	163
7.15.3.1. Количественное определение аэробных бактерий и грибов	163
7.15.3.2. Испытание на наличие <i>Escherichia coli</i>	163
7.15.3.3. Количественное определение <i>Escherichia coli</i>	164
7.15.3.4. Испытание на наличие видов <i>Salmonella</i>	165
7.15.3.5. Количественное определение энтеробактерий и некоторых других родственных им грамотрицательных микроорганизмов	166
7.15.4. Питательные среды и реактивы	166
7.15.4.1. Биохимические тесты для идентификации микроорганизмов	166
7.16. Определение содержания радионуклидов в лекарственном растительном сырье	168
7.16.1. Порядок отбора проб лекарственного растительного сырья	169
7.16.2. Определение цезия-137 при экспонировании счетного образца 1800 с (30 мин)	175
7.16.3. Приготовление счетных образцов и измерение активности стронция-90 и цезия-137 в пробах лекарственного растительного сырья	175
7.16.4. Термическое концентрирование	176
7.16.5. Методики радиохимического концентрирования проб для бета-спектрометрического определения стронция-90 в лекарственном растительном сырье	177
7.16.6. Измерение активности радионуклидов	178
7.16.7. Измерение проб нулевой активности	181
7.16.7.1. Проверка проб на нулевую активность при использовании аттестованной геометрии	181
7.16.8. Измерение активных проб	182
7.16.9. Некоторые сведения о стронции-90	182
7.16.10. Некоторые сведения о цезии-137	184

7.16.11. Определение соответствия лекарственного растительного сырья требованиям радиационной безопасности	185
7.17. Основные методы фитохимического анализа лекарственного растительного сырья.	186
7.18. Биологические методы оценки активности лекарственного растительного сырья и лекарственных препаратов, содержащих сердечные гликозиды (ГФ XII, ч. 1).	189
7.18.1. Принцип метода биологической оценки	189
7.18.2. Стандартные образцы и понятие единицы действия	189
7.18.3. Метод биологической оценки сердечных гликозидов на лягушках	190
7.18.3.1. Отбор лягушек и их содержание.	190
7.18.3.2. Техника испытания и принцип расчета	191
7.18.4. Метод биологической оценки сердечных гликозидов на кошках	194
7.18.4.1. Отбор кошек и их содержание.	194
7.18.4.2. Техника испытания и принцип расчета	194
7.19. Порядок установления сроков годности лекарственного растительного сырья, продукции его переработки, сборов.	196
7.19.1. Порядок определения первоначальных сроков годности лекарственного растительного сырья, продукции его переработки, сборов	198
7.19.2. Порядок проведения испытаний для подтверждения сроков годности лекарственного растительного сырья, продукции его переработки, сборов в производственных условиях	199
7.19.3. Контроль условий хранения образцов лекарственного растительного сырья, продукции его переработки, сборов при испытании стабильности	201
7.19.4. Порядок оформления и представления отчетных материалов о проводимой работе по определению сроков годности лекарственного растительного сырья, продукции его переработки, сборов	202
7.20. Требования к оборудованию при отборе проб	204
7.21. Требования к персоналу, проводящему отбор проб	204
7.22. Маркировка образцов	205
7.23. Документальное оформление отбора проб	205
7.24. Контроль упаковочных материалов.	206
Глава 8. Валидация	208
8.1. Общие положения	208
8.2. Термины «валидация» и «квалификация» и основная концепция	209
8.3. Квалификация (<i>Qualification</i>).	210
8.4. Валидация процессов (<i>Process Validation, PV</i>).	210
8.4.1. Этапы и алгоритм валидации	211
8.5. Этапы и типы квалификации и валидации	213
8.5.1. Этапы валидации	213
8.5.2. Типы валидации	214
8.6. Требования к персоналу, проводящему валидацию.	218
8.7. Технические мощности и процедуры.	219
Глава 9. Рассмотрение жалоб, рекламаций и отзыв продукции	220
9.1. Общие положения	220
9.2. Жалобы	220
9.3. Рекламации	221
9.4. Отзыв продукции	222
9.5. Работа с дефектной продукцией на предприятии.	223
9.6. Работа по выявлению причин рекламаций.	228
Глава 10. Производство и анализ по контракту	230
10.1. Общие положения	230
10.2. Заказчик	230
10.3. Исполнитель	231

Глава 11. Самоинспекция или внутренний аудит	232
11.1. Общие положения	232
11.2. Определение целей, области и критериев самоинспекции	232
11.3. Объем программы самоинспекции	234
11.4. Объекты самоинспекции	235
11.5. Ответственность за программу самоинспекции	236
11.6. Формирование группы самоинспекции	236
11.7. Назначение руководителя аудита	237
11.8. Ресурсы для программы самоинспекции	237
11.9. Процедуры программы самоинспекции	238
11.10. Установление первоначального контакта с проверяемым подразделением	238
11.10.1. Анализ документов	238
11.11. Подготовка к проведению самоинспекции на месте	239
11.11.1. Подготовка плана самоинспекции	239
11.11.2. Распределение работ между членами группы самоинспекции	239
11.11.3. Подготовка и основные аспекты проведения самоинспекции	239
11.11.4. Протокол самоинспекции	240
11.12. Проведение самоинспекции на месте	241
11.12.1. Предварительное совещание	241
11.12.2. Формирование выводов самоинспекции	241
11.12.3. Внедрение программы самоинспекции	241
11.12.4. Записи по программе самоинспекции	242
11.13. Мониторинг и анализ программы самоинспекции	242
11.14. Группа самоинспекции	242
11.14.1. Обязанности руководителя группы при проведении самоинспекции	243
11.14.2. Обязанности членов комиссии по самоинспекции при проведении самоинспекции	243
11.14.3. Обязанности сотрудников структурного подразделения, проверяемого в порядке самоинспекции	244
11.14.4. Обязанности руководителя структурного подразделения при проведении самоинспекции	244
11.15. Отчет о самоинспекции	244
11.16. Подготовка заключения по результатам самоинспекции	245
11.17. Проведение заключительного совещания	245
11.18. Подготовка, утверждение и рассылка отчета (акта) по аудиту	245
11.19. Утверждение и рассылка отчета (акта) по самоинспекции	247
11.20. Завершение самоинспекции	247
11.21. Действия по результатам самоинспекции	247
11.21.1. Устранение недостатков, выявленных самоинспекцией	248
11.21.2. Последующая деятельность	249
11.22. Аудит качества	249
11.23. Аудиты поставщиков (внешний аудит)	249
11.24. Формулировки заключительных выводов	249
11.24.1. Квалификация грубых нарушений лицензионных требований и условий	249
11.24.2. Часто встречающиеся нарушения критических и существенных требований в соответствии с разделами GMP	251
11.25. Информационная справка	254
Тестовые вопросы	255
Ответы на тестовые вопросы	265
Литература	266
Приложения	271
<i>Приложение 1.</i> Руководство по надлежащей практике производства (выращивания) сельскохозяйственной культуры лекарственных растений (ВОЗ)	271
<i>Приложение 2.</i> Валидация аналитических методик для производителей лекарственных препаратов из растительного сырья	292
<i>Приложение 3.</i> Инструкция по сбору и сушке лекарственного растительного сырья	346

Глава 7

КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА

7.1. Общие положения

Контроль качества представляет собой ту часть GMP, которая связана с отбором проб, спецификациями и проведением испытаний, а также с организацией, документированием и процедурами выдачи разрешений. Последние гарантируют, что необходимые и относящиеся к делу испытания действительно проведены и что исходное сырье и материалы не разрешены для использования, а продукция не разрешена для продажи или поставки до тех пор, пока их качество не будет признано соответствующим нормативному документу, выданному государственным органом по результатам рассмотрения материалов досье на регистрацию. Контроль качества не ограничивается только лабораторными работами, его результаты следует учитывать в процессе принятия всех решений, касающихся качества продукции.

Обеспечение надлежащего качества ЛРС во многом зависит от правильной организации контроля, его действенности и эффективности, а также от уровня требований, заложенных в нормативных документах, и используемых методов анализа.

Государственная система контроля качества лекарственных средств охватывает все стадии изыскания, апробации, производства и применения лекарственных средств. В равной степени это относится и к контролю качества ЛРС.

Обязательные нормы и требования на ЛРС изложены в разнообразных стандартах, часто обобщенно называемых нормативными документами.

Современные виды НД, регламентирующие качество ЛРС, подразделяются на следующие категории:

- Государственные стандарты (ГОСТ);
- общие фармакопейные статьи (ОФС);
- фармакопейные статьи (ФС);
- фармакопейные статьи предприятий (ФСП).

ГОСТы регламентируют технические требования и качество, методы испытаний, условия хранения и сроки годности ЛРС. Они разрабатываются для многотоннажного сырья, импортного и экспортируемого сырья.

Помимо ГОСТов на конкретные виды ЛРС, существуют методические ГОСТы, которые определяют правила испытания ЛРС, методы отбора проб для анализа, определения подлинности и доброкачественности.

При формировании регистрационного досье на лекарственный препарат предоставляется документ, содержащий сведения о показателях качества фармацевтической субстанции, используемой при производстве лекарственного препарата, вместе с НД на фармацевтическую субстанцию, либо вместо последнего документа дается указание на соответствующую ФС. Поскольку исходной субстанцией в данном случае является ЛРС, то производители лекарственных

растительных препаратов должны осуществлять входной контроль ЛРС в соответствии с требованиями фармакопейных статей.

В настоящее время качество исходного ЛРС для производства лекарственных растительных препаратов оценивается по ФС ГФ XI, по отдельным ФС или по ФСП.

ФС разрабатываются на ЛРС серийного производства, разрешенное для медицинского применения и включенное в Государственный реестр. ФС на лекарственное сырье, широко применяемое в медицине, включаются в ГФ. В настоящее время действует ГФ XI, в которую включены ФС на 83 вида сырья. Требования ГФ к ЛРС обязательны для заготовительных организаций, перерабатывающих баз, складов и предприятий-потребителей.

ЛРС, разрешенное к медицинскому применению в Российской Федерации и представленное в Европейской фармакопее (ЕФ), — как правило, это сырье из культивируемых растений, характерных для флоры европейской части Российской Федерации: мяты перечной листья, валерианы лекарственной корневища с корнями, зверобоя трава, тысячелистника трава, ноготков цветки, тмина плоды, наперстянки листья, кориандра плоды, красавки листья, боярышника плоды и др.

ЛРС, разрешенное к медицинскому применению в РФ и отсутствующее в ЕФ, — это сырье от дикорастущих или культивируемых растений, в отношении применения которых накоплен многолетний опыт: аира корневища, брусники листья, бадана корневища, василька синего цветки, жостера слабительного плоды, заманихи корневища с корнями, земляники листья, змеевика корневища, лопуха корни, мать-и-мачехи листья, моркови дикой плоды.

В Российской Федерации качество ЛРС, представленного в ЕФ (куркумы корневища, имбиря корневища, расторопши пятнистой плоды, горчицы плоды, чеснок, алтея трава и др.), оценивается в соответствии с ГОСТ и ТУ.

Целый ряд видов ЛРС ЕФ входил в предыдущие издания ГФ (аконита клубни, пырея ползучего корневища, миндаля горького семена, дудника корневища и корни, лаванды цветки, истода корни и др.), однако в последних изданиях ГФ его нет.

Особенностью анализа отечественных лекарственных растительных препаратов является более полное, по сравнению с ЕФ, описание, которое получают следующие параметры:

- диагностические признаки цельного, измельченного и порошка ЛРС невооруженным глазом и с помощью микроскопа;
- числовые показатели, которые характеризуют наличие различных видов допустимых примесей (помимо органической и минеральной);
- измельченность для всех видов сырья по результатам ситового анализа.

ФСП подготовлены производителями и являются их собственностью. В основе ФСП закладываются данные ФС, но ФС могут отличаться некоторыми малозначимыми, но требующими внимания особенностями (фасовкой, маркировкой и т. д.).

Нормативный документ должен обеспечивать полноценное повышение качества ЛРС, следует постоянно совершенствовать его с учетом достижений науки и техники, своевременно пересматривать с учетом потребностей здравоохранения и других отраслей, которые используют ЛРС.

Помимо указанных категорий нормативных документов, в процессе производственной деятельности предприятий используются ОСТ, СТП и ТУ.

7.2. Основные требования к отделу контроля качества

Фармацевтическое предприятие обязательно должно иметь отдел контроля качества (ОКК). Он не зависит от других отделов и находится под руководством директора (замдиректора) по качеству. Для обеспечения работы ОКК должны иметься необходимые помещения, приборы, оборудование, обученный профессиональный персонал, а также утвержденные методики отбора проб, проверки и испытаний исходного сырья, упаковочных материалов, промежуточной, нерасфасованной и готовой продукции и методики контроля окружающей среды.

На ОКК возлагаются обязанности по разработке и проведению валидации аналитических методик и выполнению всех методик в отношении контроля качества сырья, материалов и готовой продукции, хранению архивных образцов сырья, контролю за обеспечением правильной маркировки тары с материалами и продукцией, а также в его обязанности входит изучение стабильности готовой продукции, участие в расследовании жалоб и рекламаций в отношении качества продукции. Все эти операции надлежит проводить в соответствии с письменными инструкциями, методиками и обязательно протоколировать.

Персонал проводит отбор проб исходного сырья, упаковочных материалов, промежуточной, нерасфасованной и готовой продукции в соответствии с методами, изложенными в технологическом регламенте, ФС и утвержденными руководством фармацевтического предприятия.

Персонал ОКК должен иметь знания и обладать навыками контроля лекарственных продуктов из растительного сырья, благодаря которым он сможет проводить испытания в целях идентификации и контроля примесей, микробиологического загрязнения, заражения амбарными вредителями, радиоактивности и потери однородности в образцах растительных материалов (как сырья, так и готовой продукции). Персонал ОКК должен иметь доступ в производственные зоны, чтобы проводить отбор проб и исследования.

Методы испытаний должны быть валидированы в соответствии с СТП «Валидация» и соответствующими инструкциями.

Следует составить протоколы по результатам контроля и испытаний исходного сырья и материалов, промежуточной, нерасфасованной и готовой продукции в соответствии со спецификациями. В оценку продукции включаются обзор и оценка соответствующей производственной документации и оценка отклонений от установленных процедур.

Готовая продукция должна содержать действующие вещества, соответствующие спецификации на препарат, описанные в досье на регистрацию, по качественному и количественному составу, иметь надлежащую упаковку и правильную маркировку.

Ни одна серия готовой продукции не допускается к реализации для продажи или поставки прежде, чем уполномоченное лицо не удостоверит ее соответствие требованиям регистрационного досье.

Полагается сохранять количество образцов исходного сырья и продукции, необходимое для проведения четырех анализов, которые впоследствии, при необходимости, позволят проанализировать продукцию; подлежащая хранению продукция должна содержаться в окончательной упаковке.

Досье на серию готовой продукции должно охватывать все относящиеся к делу факторы, включая условия производства, результаты испытаний в процессе производства, обзор производственной документации, включая упаковоч-

ную, соответствие спецификациям на готовую продукцию и проверку окончательной готовой упаковки.

Контроль качества ЛРС и готовых лекарственных растительных препаратов должен отражать их качество, но не должен подразумевать только контроль каждого отдельного компонента.

7.3. Фармакогностический анализ лекарственного растительного сырья

Лекарственное сырье и полученные из него продукты представляют собой полноценные материалы в том случае, если они по всем параметрам соответствуют требованиям НД. Это соответствие определяется путем проведения фармакогностического анализа. Под фармакогностическим анализом подразумевается комплекс методов анализа сырья растительного и животного происхождения, позволяющих определить подлинность и доброкачественность последнего.

Фармакогностический анализ нормативно регулируется документами двух типов: с одной стороны, ГОСТы и соответствующие общие статьи ГФ, нормирующие правила приемки, методы отбора проб, методы определения подлинности и доброкачественности ЛРС, с другой — ГОСТ, ФС, ФСП, ОСТ и ТУ, определяющие требования к конкретному виду сырья.

Фармакогностический анализ складывается из ряда последовательно проводимых анализов: товароведческого, макроскопического, микроскопического и фитохимического. В некоторых случаях он дополняется определением биологической активности сырья.

Подлинность — соответствие исследуемого объекта наименованию, под которым он поступил на анализ. Как правило, подлинность сырья устанавливается путем макроскопического и микроскопического анализа, реже используются элементы фитохимического анализа путем проведения качественных реакций на наличие в сырье тех или иных групп соединений.

Доброкачественность — соответствие лекарственного сырья фармакологическим требованиям нормативного документа. Доброкачественность определяется на основе данных товароведческого и фитохимического анализов и, если необходимо, путем установления биологической активности сырья.

Товароведческий анализ включает правила приемки сырья, регламентирует отбор проб для проведения последующих испытаний сырья на содержание примесей, степень измельченности, пораженности вредителями, содержание золы, влаги и действующих веществ. В ходе товароведческого анализа выявляют наличие амбарных вредителей, обращают внимание на отсутствие устойчивого постороннего запаха, плесени и гнили, примесей ядовитых растений, помета грызунов и т. д. (ГФ XI, т. 1, с. 269).

Макроскопический анализ состоит в определении морфологических (внешних) признаков испытуемого сырья визуально невооруженным глазом или с помощью лупы (10°). Кроме того, выполняются измерения линейкой, отмечаются окраска, запах сырья и вкус (для неядовитых объектов!). Общие правила проведения макроскопического анализа для установления подлинности указаны в статьях ГФ XI «Листья» (там же, с. 252), «Травы» (там же, с. 256), «Цветки» (там же, с. 257), «Плоды» (там же, с. 258), «Семена» (там же, с. 260), «Кора» (там же, с. 261), «Корни, корневища, луковичи, клубни, клубнелуковичи» (там же, с. 263). Полученные в результате такого анализа данные сравнивают с дан-

ными, приведенными в разделе «Внешние признаки» НД на анализируемый вид сырья. Макроскопический анализ наиболее надежен при определении подлинности цельного сырья.

Подлинность устанавливается и на основании микроскопического анализа цельного, измельченного, резано-прессованного, брикетированного сырья. Этот вид анализа приобретает особое значение в трех последних случаях. Анализ основан на выявлении анатомических диагностических признаков с помощью микроскопа. Техника микроскопического исследования (включая люминесцентную микроскопию и гистохимические реакции) подробно изложена в общих статьях ГФ XI, перечисленных выше.

Практически во всех НД на отдельные виды сырья в настоящее время имеются данные, характеризующие анатомические диагностические признаки. В статьях ГФ XI они выделены в раздел «Микроскопия», в ГОСТах включены в раздел «Методы испытаний».

Доброкачественность сырья определяется путем товароведческого и фитохимического анализа. В ходе товароведческого анализа определяют числовые показатели: содержание влаги (ГФ XI, т. 1, с. 285 или ГОСТ 24027.2–80 «Сырье лекарственное растительное. Методы определения влажности, содержания золы, экстрактивных и дубильных веществ, эфирного масла»); золы (ГФ XI, т. 2, с. 24 или тот же ГОСТ); дубильных веществ (ГФ XI, т. 1, с. 286 или тот же ГОСТ); эфирного масла (ГФ XI, т. 1, с. 290 или тот же ГОСТ), экстрактивных веществ (ГФ XI, т. 1, с. 295 или тот же ГОСТ); степень зараженности сырья амбарными вредителями (ГФ XI, т. 1, с. 276 или ГОСТ 24027.1–80 «Сырье лекарственное растительное. Методы определения подлинности, зараженности амбарными вредителями, измельченности и содержания примесей»).

Фитохимический анализ — вид анализа, используемый для качественного и количественного определения действующих веществ с помощью химических и физико-химических методов. Эти методы описаны отчасти в ГФ XI (т. 1, с. 95 и 159), отчасти (конкретные методы определения) в статьях о видах ЛРС (ГФ XI, т. 2) или в других НД (ФС, ФСП, ГОСТ, ОСТ, ТУ).

7.4. Отбор проб

7.4.1. Общий принцип

Отбор проб представляет собой совокупность ряда операций для взятия определенного количества образцов лекарственного средства. Процедура отбора проб должна соответствовать цели отбора проб, виду анализа и утвержденным методикам (ГФ, ОФС, ФС, ФСП).

Отбор проб является важной операцией, в процессе которой отбирается только небольшая часть серии. Обоснованные заключения по отношению ко всей серии не могут быть основаны на результатах испытаний нерепрезентативных проб. Таким образом, правильный отбор проб является неотъемлемой частью системы обеспечения качества.

Взятие пробы следует проводить в специально выделенном помещении и в соответствии с утвержденными письменными инструкциями, которые описывают:

- метод отбора проб;
- используемое оборудование/инструменты;
- объем пробы, который должен быть отобран;

- инструкции по любому требуемому разделению пробы;
- идентификацию тары с отобранными пробами;
- особые меры предосторожности;
- условия хранения отобранной пробы до выполнения анализа;
- инструкции по очистке и хранению оборудования, инструментов для отбора проб.

7.4.2. Правила приемки лекарственного растительного сырья и методы отбора проб

Заключение о качестве лекарственного средства выдается на основании контроля качества пробы (выборки), отобранной от каждой партии/серии продукции в соответствии с ГФ XI (т. 1, с. 267), ГОСТ 24027.0–80 «Правила приемки и методы отбора проб» и ОФС 42-0013–2003 «Правила приемки лекарственного растительного сырья и методы отбора проб».

Пробы, отобранные в соответствии с методами отбора проб, предназначены для проведения испытаний лекарственных средств на соответствие требованиям стандартов качества (ГФ, ОФС, ФС, ФСП).

Виды продукции, для которых полагается проводить отбор проб:

- ЛРС «ангро» (партия);
- фасованное ЛРС (серия).

Отбор образцов для испытаний выполняет представитель анализирующей организации или подразделения. Отбор проб (выборок) для проведения контроля полагается проводить с соблюдением действующих санитарно-гигиенических правил и условий, исключающих загрязнение продукции и обеспечивающих безопасность персонала. При отборе проб (выборок) ядовитых и сильнодействующих лекарственных средств следует руководствоваться правилами работы, предусмотренными соответствующими инструкциями и положениями. Перед отбором проб производится внешний осмотр упаковки, определяется ее качество, целостность, правильность маркировки и оформления сопроводительной документации, а также соответствие тары и упаковки требованиям стандарта качества. Пробы отбираются только из неповрежденных единиц продукции, упакованных согласно стандартам качества.

Каждую серию (партию) необходимо рассматривать как отдельную в отношении отбора проб и проведения испытаний в том случае, если поставка лекарственного средства состоит из нескольких серий (партий). Не допускается отбор проб одновременно от двух наименований, двух серий (двух партий) продукции во избежание ошибок при отборе проб (при перемешивании или перепутывании образцов). К отбору от следующей серии (партии) поступившей продукции можно переходить только после выполнения всей процедуры (отбора от предыдущей серии (партии)).

Пробы отбираются в количестве, необходимом для проведения трех анализов (включая арбитражный), в соответствии с требованиями стандартов качества. При получении сомнительных результатов анализа контролирующая организация (подразделение) имеет право изъять дополнительные образцы для повторных анализов.

Серия (партия) лекарственного средства, от которой отобраны образцы на анализ, должна храниться изолированно до получения результатов контроля.

Процедура отбора проб оформляется записью в журнале регистрации отбора проб и актом отбора проб. Арбитражные образцы лекарственного средства должны храниться в течение срока его годности в специально отведенных помещениях, обеспечивающих их сохранность в условиях, предусмотренных стандартом качества. По истечении срока хранения образцы, не удовлетворяющие требованиям стандартов качества, подлежат уничтожению в установленном порядке.

7.4.2.1. Отбор проб лекарственного растительного сырья «ангро» (партия)

Приемку ЛРС «ангро» осуществляют партиями. Партией считают количество сырья не менее 50 кг одного наименования, однородного по всем показателям и оформленного одним документом, удостоверяющим его качество. Документ должен содержать следующие данные:

- номер и дату его выдачи;
- наименование и адрес отправителя;
- наименование сырья;
- номер партии;
- массу партии;
- год и месяц сбора или заготовки;
- район заготовки (для сырья от дикорастущих растений);
- результаты испытаний качества сырья (проводятся в лаборатории отправителя);
- наименование НД, регламентирующего качество сырья;
- подпись и должность ответственного лица.

Каждую единицу продукции подвергают внешнему осмотру для установления соответствия упаковки и маркировки требованиям нормативно-технической документации. Обращают внимание на правильность упаковки, состояние тары (отсутствие подмочки, подтеков и других повреждений, отрицательно влияющих на качество и сохранность сырья).

Для проверки соответствия качества ЛРС требованиям стандартов качества отбирают методом случайного или систематического отбора выборку из неповрежденных транспортных упаковок (единиц продукции), взятых в количестве, указанном в табл. 2. Проверку качества ЛРС в поврежденных единицах продукции производят отдельно от неповрежденных, вскрывая каждую единицу продукции.

Неполные 10 единиц продукции приравнивают к 10 единицам (например, при наличии в партии 51 единицы продукции объем выборки составляет 6 единиц).

Таблица 2

Объем выборки лекарственного растительного сырья «ангро»

Количество транспортных упаковок (единиц продукции)	Объем выборки
От 1 до 5	Все транспортные единицы
От 6 до 50	5 транспортных единиц
Свыше 50	10 % транспортных единиц от партии

Попавшие в выборку единицы продукции вскрывают и путем внешнего осмотра определяют однородность сырья по способу подготовки (цельное, обмолоченное, прессованное), по цвету, запаху, засоренности; наличие плесени, гнили, устойчивого постороннего запаха, не исчезающего при проветривании; засоренности ядовитыми растениями и посторонними примесями (камни, стекло, помет грызунов и птиц и т. д.). Одновременно невооруженным глазом и с помощью лупы (5–10×) определяют наличие амбарных вредителей.

При установлении при внешнем осмотре неоднородности ЛРС, наличия плесени и гнили, засоренности посторонними растениями в количествах, явно превышающих допустимые примеси, партия может быть принята только после того, как будет рассортирована и вторично предъявлена к сдаче.

При обнаружении в сырье затхлого, устойчивого постороннего запаха, не исчезающего при проветривании, ядовитых растений и посторонних примесей (помет грызунов и птиц, стекло и др.), зараженности амбарными вредителями II и III степеней партия сырья не подлежит приемке.

Точечной пробой считается количество ЛРС, отбираемое от единицы продукции за один прием рукой или щупом. Масса точечных проб не регламентируется, но они должны быть по возможности примерно одинаковыми.

Из каждой единицы продукции, отобранной для вскрытия, берут, избегая измельчения, три точечные пробы: сверху, снизу и из середины. Из мешков, тюков и кип точечные пробы отбирают на глубине не менее 10 см сверху, затем, после распарывания по шву, из середины и снизу; точечные пробы семян и сухих плодов отбирают зерновым щупом. Из сырья, упакованного в ящик, первую точечную пробу отбирают из верхнего слоя, вторую — из середины и третью — со дна ящика.

Из всех точечных проб, которые складываются на товароведческой доске или столе с бортиками, составляют объединенную пробу. **Объединенная проба** — совокупность всех точечных проб, отобранных из партии лекарственного сырья и тщательно, но с осторожностью перемешанных между собой. Масса объединенной пробы не определена и зависит от величины партии, особенностей сырья, величины точечных проб и т. д. Если масса объединенной пробы недостаточна для проведения испытаний, отбор точечных проб повторяют.

Все последующие пробы, необходимые для проведения различных испытаний, выделяют методом квартования. Для этого ЛРС разравнивают на гладкой, чистой, ровной поверхности в виде квадрата по возможности тонким, равномерным по толщине слоем и делят по диагонали на четыре треугольника. Два противоположных треугольника удаляют, а два оставшихся соединяют вместе и перемешивают. Эту операцию повторяют до тех пор, пока в двух противоположных треугольниках не останется количество сырья, соответствующее массе одной из заданных проб. Допустимые отклонения в массе каждой из проб не должны превышать $\pm 10\%$.

Из объединенной пробы методом квартования выделяют следующие пробы в приведенной ниже последовательности:

- пробу для определения степени зараженности амбарными вредителями массой 500 г для мелких видов сырья и массой 1000 г для крупных видов сырья;
- среднюю пробу (для выделения аналитических проб) в соответствии с указаниями табл. 2 и 3;
- пробу для определения микробиологической чистоты массой 50–200 г;
- пробу для определения радионуклидов (масса — 600–1000 г).

Таблица 3

Масса средних проб лекарственного растительного сырья

Наименование сырья	Масса средней пробы, г
Березы почки	150
Сосны почки	350
Листья цельные, кроме нижеперечисленных: сенны листья толокнянки и брусники листья	400 200 150
Листья резаные, обмолоченные	200
Цветки, кроме нижеперечисленных: полыни цитварной цветки ноготков цветки, кукурузы столбики с рыльцами бузины черной цветки ромашки аптечной цветки ромашки далматской цветки	300 150 200 75 200 400
Трава цельная, побеги, кроме нижеперечисленных: душицы трава анабазиса побеги	600 150 200
Трава резаная, обмолоченная	200
Сочные плоды, кроме нижеперечисленных: шиповника плоды стручкового перца плоды	200 300 550
Сухие плоды и семена, кроме нижеперечисленных: дурмана индийского, термопсиса, семена льна амми плоды и джута семена	300 200 150
Клубни, корни и корневища цельные, кроме нижеперечисленных: марены корневища и корни, лапчатки корневища салепа клубни девясила корневища и корни папоротника мужского корневища и ревеня корни туркестанский мыльный корень солодки корни очищенные солодки корни неочищенные, барбариса корни	600 400 200 1000 1500 10 300 2500 6000
Корни и корневища резаные, дробленые, измельченные	250
Корни и корневища порошок	150
Кора цельная	600
Кора резаная, измельченная, порошок	200
Прочее растительное сырье: ликоподий спорыньи рожки чага ламинарии слоевища цельные ламинарии слоевища шинкованные ламинарии слоевища порошок	100 200 3000 5000 1000 400
Сырье животного происхождения: бадяга	150

Среднюю пробу упаковывают в полиэтиленовый или многослойный бумажный мешок. К мешку прикрепляют этикетку, такую же этикетку вкладывают внутрь мешка. На этикетке указывают следующие данные:

- наименование сырья;
- наименование поставщика;
- номер партии;
- массу партии;
- дату отбора пробы;
- фамилию и должность лица, отобравшего пробу.

Из средней пробы методом квартования выделяют аналитические пробы для определения ряда параметров:

- подлинность, измельченность и содержание примесей;
- влажность (аналитическую пробу для определения влажности отделяют сразу же после отбора средней пробы и герметически упаковывают);
- содержание золы и действующих веществ.

Для определения подлинности, измельченности и содержания примесей для таких видов сырья, как цельная трава, корни, корневища, клубни, после выделения аналитической пробы часть средней пробы, предназначенную для определения влажности, содержания золы и действующих веществ, измельчают ножницами или секатором на крупные куски, тщательно перемешивают и затем выделяют соответствующие аналитические пробы. Масса аналитических проб должна соответствовать значениям, указанным в табл. 4.

Таблица 4

Масса аналитических проб лекарственного растительного сырья

Наименование сырья	Масса аналитической пробы, г, для определения		
	подлинности и измельченности	влаж- ности	содержания золы и дейст- вующих веществ
Березы почки	50	25	25
Сосны почки	200	25	100
Листья цельные, кроме нижеперечисленных:	200	25	150
сенны листья	100	15	50
толокнянки и брусники листья	50	25	50
Листья резаные, обмолоченные, измельченные, порошк	5	25	100
Цветки, кроме нижеперечисленных:	200	25	50
полыни цитварной цветки	25	15	50
ноготков цветки, кукурузы столбики с рыльцами	100	25	50
бузины черной цветки	20	15	50
ромашки аптечной цветки	50	25	100
ромашки далматской цветки	300	25	50
Трава цельная, побеги, кроме нижеперечисленных:	300	50	200
душицы трава	25	15	50
анабазиса побеги	50	25	100

Оконгание табл. 4

Наименование сырья	Масса аналитической пробы, г, для определения		
	подлинности и измельченности	влажности	содержания золы и действующих веществ
Трава резаная, обмолоченная	50	25	100
Сочные плоды, кроме нижеперечисленных:	100	50	50
шиповника плоды	200	25	50
стручкового перца плоды	300	25	150
Сухие плоды и семена, кроме нижеперечисленных:	200	25	50
дурмана индийского, термопсиса, семена льна	50	25	100
амми плоды и джута семена	10	25	100
Клубни, корни и корневища цельные, кроме нижеперечисленных:	300	50	200
марены корневища и корни, лапчатки корневища	200	50	100
салепа клубни	100	25	50
девясила корневища и корни	600	50	100
папоротника мужского корневища и ревеня корни	1000	100	300
туркестанский мыльный корень	10 000	200	—
солодки корни очищенные	2000	100	200
солодки корни неочищенные, барбариса корни	5000	100	500
Корни и корневища резаные, дробленые	100	25	100
Корни и корневища порошок	50	15	25
Кора цельная	400	50	100
Кора резаная	100	25	50
Прочее растительное сырье:			
ликоподий	50	25	25
спорыньи рожки	50	25	100
чага	2000	500	100
ламинарии слоевища цельные	3000	500	1000
ламинарии слоевища шинкованные	500	100	300
ламинарии слоевища порошок	100	50	200
Сырье животного происхождения:			
бадяга	50	25	25

Примечание: отбор проб корня женьшеня осуществляется в соответствии с частной ФС.

Аналитическая проба — часть анализируемой средней пробы, представительной отражающей качество сырья предложенной партии. Если при выделении аналитических проб в двух противоположных треугольниках масса сырья окажется меньше или больше указанной в табл. 3, из оставшихся двух треугольников следует отделить сырье по всей толщине слоя или таким же образом удалить его из отобранных треугольников.

Аналитические пробы должны быть взвешены с погрешностью:

- ± 0,01 — при массе пробы до 50 г;
- ± 0,1 — при массе пробы от 100 до 500 г;
- ± 1,0 — при массе пробы от 500 до 1000 г;
- ± 5,0 — при массе пробы более 1000 г.

Пробу для установления степени зараженности амбарными вредителями помещают в плотно закрывающуюся емкость. Среднюю пробу и пробы для определения радионуклидов (табл. 5) и микробиологической чистоты упаковывают каждую в полиэтиленовый или многослойный бумажный пакет. К пакету или емкости прикрепляют этикетку, такую же этикетку вкладывают внутрь мешка или емкости.

Таблица 5

**Масса пробы лекарственного растительного сырья
«ангро» для определения радионуклидов**

Наименование сырья	Масса средней пробы (не менее), г
Листья	600
Трава	600
Цветки	600
Плоды	1000
Семена	1000
Кора	1000
Корни и корневища	1000
Сборы	600
Прочее	1000

При установлении в результате испытаний несоответствия качества сырья требованиям НД проводят его повторную проверку. Для повторного анализа от невскрытых единиц продукции отбирают выборку в соответствии с табл. 4. Результаты повторного анализа являются окончательными и распространяются на всю партию.

7.4.2.2. Отбор проб фасованной продукции

ЛРС и сборы поступают в обращение расфасованными (цельное, измельченное и в виде порошка) и в потребительских упаковках — пачках, пакетах, фильтр-пакетах, в виде брикетов.

Приемку фасованной продукции проводят сериями. Определение серии представлено в разделе 5.11. Единицы продукции в выборку необходимо отбирать случайным образом или методом систематического отбора. Объем выборки зависит от количества транспортных упаковок в серии фасованной продукции (табл. 6).

Таблица 6

Объем выборки фасованной продукции

Количество транспортных упаковок	Объем выборки (транспортных упаковок)	Объем выборки (потребительских упаковок)
1–5	Все транспортные упаковки	По 2 потребительские упаковки при массе фасовки 40 г и более
6–150	5 транспортных упаковок	
151–500	10 транспортных упаковок	По 4 потребительские упаковки при массе фасовки 35 г и менее
501 и более	Рассчитывается по формуле $0,4\sqrt{n}$	

Попавшие в выборку транспортные упаковки продукции вскрывают и из разных мест каждой транспортной упаковки случайным образом или методом систематического отбора отбирают потребительские упаковки в соответствии с табл. 6.

При отборе из серии объемом более 500 транспортных единиц для расчета количества транспортных единиц при вскрытии используют формулу: $0,4\sqrt{n}$, где n – количество упаковочных единиц в одной серии. Полученное в результате подсчета по формуле дробное число округляют в сторону увеличения до целого числа, оно должно быть не менее 3 и не более 30. В случае недостаточного количества упаковочных единиц для проведения испытания повторно отбирают упаковочные единицы, как указано выше.

Отобранные потребительские упаковки составляют объединенную пробу.

Из объединенной пробы выделяется:

- проба для определения допустимых отклонений на промышленное фасование – 10 невскрытых пачек или пакетов, 10 невскрытых контурных ячеюковых упаковок, брикетов, 10 невскрытых пачек с фильтр-пакетами;
- проба для определения микробиологической чистоты – 5 невскрытых потребительских упаковок общей массой не менее 50 г;
- проба для определения радионуклидов в соответствии с табл. 7;
- средняя проба для выделения аналитических проб в соответствии с табл. 3 и 4.

Отобранные упаковки объединенной пробы после выделения проб для определения микробиологической чистоты и отклонения в массе вскрывают, содержимое высыпают на гладкую, чистую, ровную поверхность, тщательно перемешивают и методом квартования выделяют пробы, соответствующие по массе одной из заданных проб (табл. 3, 4, 7).

Таблица 7

Объем выборки фасованного лекарственного растительного сырья для проведения радиационного контроля

Количество потребительских упаковок, шт.	Объем выборки, шт.
От 100	2 (но не менее 70 г)
От 101 до 200	3 (но не менее 70 г)
От 201 до 500	4 (но не менее 70 г)
От 500 и более	5 (но не менее 70 г)

Выборку и отбор проб из серий фасованного «ангро» ЛРС цельного, измельченного и порошка проводят, как указано для ЛРС «ангро» (партия), исключая выделение пробы для установления степени зараженности амбарными вредителями.

Определение допустимых отклонений (табл. 8) на промышленное фасование ЛРС и сборов «ангро», а также в пачках и пакетах проводят в соответствии с ОСТ 64-492–85:

- от каждой серии (партии) готовой продукции отбирают среднюю пробу в количестве 10 упаковок и подвергают испытаниям;
- если точность фасования не соответствует требованиям, испытания повторяют на таком же количестве упаковок, взятых из той же серии (партии);
- при неудовлетворительных результатах повторных испытаний серию (партию) следует считать браком;
- точность фасования по массе устанавливают взвешиванием каждой отобранной на контроль упаковки и проверкой результатов измерения на соответствие установленному допустимому отклонению для одной упаковки;
- из результатов измерений вычисляют среднее арифметическое и проверяют на соответствие допустимым отклонениям для 10 упаковок;
- масса упаковки устанавливается как разность между массой лекарственного средства в упаковке и массой тщательно очищенной от содержимого тары (бумажной, картонной, деревянной).

Таблица 8

**Допустимые отклонения массы содержимого упаковки
при промышленном фасовании лекарственного растительного сырья и сборов
(«ангро», пачки, пакеты, фильтр-пакеты)**

Диапазон измеряемых масс, г	Допустимые отклонения±, %	
	Для одной упаковки	Для десяти упаковок
До 100	5	1,6
Свыше 100 до 200	3	0,9
Свыше 200 до 1000	2	0,6
Свыше 1000 до 10000	1	0,3
Свыше 10 000	0,2	0,06

Анализ ЛРС и сборов в фильтр-пакетах проводят по следующей методике. Для определения допустимых отклонений массы содержимого упаковки при промышленном фасовании вскрывают 10 пачек с фильтр-пакетами, отбирают произвольно 20 фильтр-пакетов, содержимое фильтр-пакетов высыпают и взвешивают с погрешностью $\pm 0,01$ г. Вычисляют среднюю массу содержимого фильтр-пакета и ее отклонение от номинальной. Допустимое отклонение средней массы содержимого фильтр-пакета составляет ± 5 %.

7.5. Методы анализа лекарственного растительного сырья

7.5.1. Листья (*Folia*)

Листьями в фармацевтической практике называют лекарственное сырье, представляющее собой высушенные или свежие листья или отдельные листочки сложного листа. Листья собирают обычно вполне развитые, с черешком или без черешка.

Внешние признаки. При определении внешних признаков мелкие и кожистые листья обычно исследуют сухими; крупные, тонкие листья, которые, как правило, бывают сматыми, предварительно размягчают во влажной камере или путем погружения на несколько минут в горячую воду, после чего раскладывают на стеклянной пластинке, тщательно расправляя. При этом обращают внимание на форму и размеры листовой пластинки и черешка, отмечают опушение листа (обилие и расположение волосков), характер края и жилкование, наличие эфирномасличных железок и других образований на поверхности листа или наличие вместилищ в мезофилле (лупа 10×). Свежие листья исследуют без предварительной обработки.

Размеры — длину и ширину пластинки листа, длину и диаметр черешка — определяют с помощью измерительной линейки. Цвет определяют с обеих сторон листа на сухом материале при дневном освещении, запах — при растирании листа, вкус — пробуя кусочек сухого листа или его отвар (только у неядовитых объектов).

Микроскопия. *Цельное, резаное и дробленое сырье.* Из тонких листьев готовят препараты листа с поверхности; из толстых и кожистых листьев при необходимости готовят поперечные срезы. Для приготовления микропрепарата листа с поверхности мелкие листья используют целиком, от крупных берут отдельные участки с учетом распределения важнейших диагностических элементов: край листа, зубчик по краю листа, участок главной жилки, верхушка листа и основание. При определении резаных листьев выбирают несколько кусочков — с крупной жилкой и краем листа.

При рассматривании микропрепарата листа с поверхности обращают внимание на следующие основные диагностические признаки: строение эпидермиса, тип устьиц, характер трихом (волоски, железки), наличие и форму кристаллических включений, механической ткани, различных вместилищ, млечников, секреторных каналов и т. д.

Эпидермис листьев характеризуется определенной формой клеток — изодиаметрической или удлиненной с прямыми или извилистыми боковыми стенками, с тонкими или утолщенными оболочками, часто встречаются четко видные утолщения боковых (антиклинальных) стенок.

Характерен тип устьиц, определяемый числом и расположением околоустьичных клеток эпидермиса.

У двудольных различают четыре основных типа устьичного комплекса:

— аномоцитный (или ранункулоидный) — устьица окружены неопределенным числом клеток, не отличающихся по форме и размерам от остальных клеток эпидермиса;

— анизокитный (или круцифероидный) — устьица окружены тремя околоустьичными клетками, из которых одна значительно меньше двух других;

— паракитный (или рубиациоидный) — с каждой стороны устьица, вдоль его продольной оси, расположено по одной или более околоустьичных клеток;

— диацитный (или кариофиллоидный) — устьица окружены двумя околоустьичными клетками, смежные стенки которых перпендикулярны устьичной щели.

У однодольных различают 5 типов:

- аперигенный тип — устьица не имеют типичных околоустьичных клеток;
- биперигенный тип — устьица окружены двумя околоустьичными клетками, расположенными латерально по отношению к замыкающим;
- тетраперигенный тип — устьица окружены четырьмя околоустьичными клетками: из них две клетки расположены латерально, а две других — полярно, или все клетки латеральные, по две с каждой стороны;
- гексаперигенный тип — устьица имеют шесть околоустьичных клеток, из них две полярные и четыре латеральные;
- мультиперигенный тип — число околоустьичных клеток больше шести; они расположены вокруг устьица кольцом или без определенного порядка.

Для листьев некоторых растений характерно наличие водяных устьиц, которые отличаются крупным размером и расположены обычно на верхушке листа или зубчика, над гидатодой.

В эпидермисе могут встречаться секреторные клетки или клетки, содержащие цистолиты.

Эпидермальные клетки, окружающие волосок, нередко образуют розетку, что является важным диагностическим признаком. Обращают также внимание и на характер слоя кутикулы, покрывающей поверхность листа. Обычно кутикула лежит тонким ровным слоем, иногда она толстая или местами образует утолщения в виде складок.

Важное диагностическое значение имеют трихомы благодаря большому разнообразию их строения. Наиболее распространенным типом трихом являются волоски. Они подразделяются на одно- и многоклеточные, простые и головчатые (железистые). Простые волоски могут быть однорядными, двухрядными, многорядными, пучковыми, неразветвленными или разветвленными (звездчатые, ветвистые, Т-образные), с тонкими или толстыми стенками. Их поверхность гладкая, бородавчатая или продольно-складчатая, что зависит от особенностей кутикулы, покрывающей волосок. Еще более разнообразны головчатые волоски, которые различаются как строением ножки (одно-, двух- или многоклеточной), так и формой и строением головки (шаровидной, овальной или иной формы, одно-, двух- или многоклеточной, с содержимым или без него).

Другой тип эпидермальных образований (трихом) — железки. Они свойственны многим растениям и целым семействам, характеризуются определенной формой и строением. Как правило, в железках локализуется эфирное масло, но встречаются и другие включения, или железки лишены содержимого.

В диагностике листьев имеют значение различные вместилища с эфирным маслом, слизью, смолами и другими гидрофобными веществами:

- схизогенные или схизолизигенные вместилища, расположенные в мезофилле листа;
- млечники, секреторные каналы, обычно сопровождающие проводящие пучки, жилки и отличающиеся разнообразным составом содержимого.

В листьях встречаются специальные клетки — идиобласты, содержащие кристаллы оксалата кальция, цистолиты и другие кристаллические включения. Кристаллы оксалата кальция могут быть разнообразной формы и размеров: одиночные кристаллы призматической, ромбоэдрической, октаэдрической или иной формы, в виде отдельных длинных игл или мелких иголочек, собранных

пучками (рафиды), сростки кристаллов (друзы, сферокристаллы), скопления мельчайших кристаллов (кристаллический песок). Клетки с кристаллами расположены среди клеток мезофилла или образуют кристаллоносную обкладку вокруг проводящих пучков или группы волокон. Реже встречаются отложения других минеральных веществ — карбоната кальция, кремнезема и др.

Для приготовления поперечного среза выбирают кусочек листа, содержащий главную жилку; мелкие листья берут цельные. Готовят препарат таким образом, чтобы в нем был представлен поперечный срез главной жилки и часть мезофилла. Обращают внимание на форму главной жилки, число, форму и расположение проводящих пучков в жилке. В строении проводящих пучков отмечают расположение флоэмы и ксилемы, наличие механических тканей, кристаллоносной обкладки и др. Отмечают особенности структуры мезофилла — лист дорсовентральный (палисадная ткань расположена с одной стороны, а губчатая — с другой) или изолатеральный (палисадная ткань с обеих сторон); наличие аэренхимы, кристаллов оксалата кальция, вместилищ, секреторных клеток и каналов, млечников и др. На поверхности листа хорошо видны толстая или складчатая кутикула, волоски, железки и др.

Порошок. В микропрепарате порошка видны жилки в продольном сечении. Отдельные фрагменты пластинки листа видны в основном с поверхности; в них можно найти все диагностические элементы, указанные для цельных листьев. Встречаются фрагменты листа в поперечном сечении, где хорошо видны структура мезофилла и особенности строения эпидермиса. В порошке много обрывков тканей и отдельных элементов: волоски и их обрывки, железки, отдельные кристаллы оксалата кальция и фрагменты кристаллоносной обкладки, механические клетки — волокна, склереиды, обрывки секреторных каналов, вместилищ, млечников и др.

Люминесцентная микроскопия. Рассматривают сухой порошок, реже поперечный срез листа, приготовленный из цельного или резаного сырья после предварительного размягчения во влажной камере. Наблюдается собственная (первичная) флюоресценция сырья в ультрафиолетовом свете. Наиболее яркое свечение имеют кутикула, клеточные оболочки механических тканей, элементов ксилемы, волосков, содержимое отдельных клеток или тканей мезофилла, эпидермиса листа в зависимости от их химического состава. Листья некоторых растений характеризуются ярким и специфическим свечением содержимого железок, секреторных каналов и вместилищ в зависимости от химического состава содержимого.

Гистохимические реакции проводят на поперечных срезах и в порошке на наличие эфирного масла, толстой кутикулы, слизи и др. Методика проведения реакций описана в соответствующей НД.

Качественные реакции проводят с извлечением из сырья. Методика проведения реакций указана в соответствующей НД.

Числовые показатели. В сырье определяют:

— содержание действующих веществ, биологическую активность; методы определения указаны в соответствующей нормативно-технической документации;

— влажность;

— содержание золы общей и золы, нерастворимой в 10 % растворе хлористоводородной кислоты;

— измельченность и содержание примесей.

7.5.2. Травы (*Herbae*)

Травами в фармацевтической практике называют ЛРС, представляющее собой высушенные или свежие надземные части травянистых растений. Травы собирают во время цветения, иногда во время бутонизации или плодоношения. Сырье состоит из стеблей с листьями и цветками, отчасти с бутонами и незрелыми плодами. У одних растений собирают только верхушки, у других — всю надземную часть, у третьих — надземную часть вместе с корнями.

Внешние признаки. При определении внешних признаков обращают внимание на строение стеблей, листьев, цветков (плодов), рассматривая невооруженным глазом или с помощью лупы (10×). При необходимости сырье размачивают, погружая его на несколько минут в горячую воду, а затем раскладывают на стекле или другой гладкой поверхности, расправляя стебель, листья, цветки. Если трава измельченная, то для размачивания выбирают куски стебля, листья, цветки.

В строении стебля отмечают его особенности: простой или ветвистый характер ветвления; форму поперечного сечения — стебель цилиндрический, ребристый, четырехгранный и т. д.; опушение; размеры (длину и диаметр у основания); расположение на стебле листьев (очередное, супротивное, мутовчатое); тип соцветия; строение листьев, цветков, плодов.

Цвет определяют на сухом сырье при дневном освещении, запах — при растирании, вкус — пробуя кусочек сухого сырья или его отвар (только у неядовитых объектов).

Микроскопия. *Цельное и резаное сырье.* Готовят микропрепарат листа с поверхности. В некоторых случаях готовят микропрепараты стебля. В препаратах стебля обращают внимание на форму клеток эпидермиса, тип устьиц, наличие различных трихом (волосков, железок) и особенности их строения. Кроме того, обращают внимание на наличие механической ткани, кристаллических включений, вместилищ, секреторных каналов, млечников и т. п. В препаратах поперечного среза стебля отмечают расположение и строение проводящих пучков, наличие других особенностей, имеющих диагностическое значение.

Порошок. В порошке трав, кроме элементов листа, встречаются элементы цветков, обрывки тканей плодов и семян, фрагменты стебля — обрывки проводящих пучков, крупных сосудов, механических волокон и др.

Люминесцентная микроскопия. Рассматривают сухой порошок травы или листа. Наблюдается собственная (первичная) флюоресценция сырья в ультрафиолетовом свете. В порошке, кроме элементов листа, яркая флюоресценция характерна для обрывков проводящих пучков стебля (сосуды ксилемы и механические волокна); хорошо видна пыльца; обрывки эндосперма семени обычно имеют яркое голубое свечение (жирное масло).

Гистохимические реакции проводят на поперечных срезах или в порошке на наличие эфирного масла, толстой кутикулы, слизи и др. Методика проведения реакций описана в соответствующей НД.

Качественные реакции проводят с извлечением из сырья. Методика проведения реакций указана в соответствующей НД.

Числовые показатели. В сырье определяют:

- содержание действующих веществ, биологическую активность; методы определения указаны в соответствующей НД;
- влажность;