

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«БАШКИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
(ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России)

КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ



УЧЕБНОЕ ПОСОБИЕ



Уфа - 2020

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«БАШКИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
(ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России)

КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ
РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

Учебное пособие

Уфа
2020

УДК 615.322 (07):615.014:615.072(07)

ББК 52.821.1я73

К 65

Рецензенты:

Главный научный сотрудник отдела фитохимии и стандартизации ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт лекарственных и ароматических растений», д. фарм. н., профессор *Т.Д. Даргаева*

Заведующий кафедрой химии фармацевтического факультета ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, д. фарм. н., доцент *А.В. Воронин*

К 65 **Контроль качества лекарственных средств растительного происхождения** : учебное пособие / Г.М. Латыпова, В.А. Катаев, К.А. Пупыкина, Е.В. Красюк. — Уфа: ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, 2020. — 122 с.

Учебное пособие подготовлено в соответствии с требованиями профессиональных стандартов и ФГОС ВО по специальностям 33.08.03 – Фармацевтическая химия и фармакогнозия, 33.08.01 Фармацевтическая технология, 33.08.02 – Управление и экономика фармации для изучения дисциплины «Фармацевтическая химия и фармакогнозия» на основании рабочей программы (2020 г.) и действующего учебного плана.

Отражены современные данные о контроле качества лекарственных средств растительного происхождения. Пособие включает материалы для подготовки к практическим и семинарским занятиям по фармакогнозии, методы определения доброкачественности, правила хранения, упаковки, маркировки и транспортирования лекарственных растительных средств, контрольные вопросы, ситуационные задачи, тестовые задания.

Предназначено для ординаторов, обучающихся по специальностям: 33.08.03 – Фармацевтическая химия и фармакогнозия, 33.08.01 Фармацевтическая технология, 33.08.02 – Управление и экономика фармации, и специалистов, обучающихся по программам повышения квалификации.

Рекомендовано в печать Координационным научно-методическим советом и утверждено решением Редакционно-издательского совета ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России.

УДК 615.322 (07):615.014:615.072(07)

ББК 52.821.1я73

© Латыпова Г.М., Катаев В.А.,

Пупыкина К.А., Красюк Е.В., 2020

© ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, 2020

СОДЕРЖАНИЕ

Введение	5
1. Основные термины и понятия	10
2. Контроль качества лекарственных средств в РФ	11
2.1. Контроль качества лекарственных растительных средств ...	13
3. Приемка лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных препаратов	15
3.1. Отбор проб лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных препаратов	15
3.2. Определение подлинности, измельченности и содержания примесей в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах	31
3.3. Определение влажности лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных препаратов	37
3.4. Определение золы общей в лекарственном растительном сырье	38
3.5. Определение содержания экстрактивных веществ в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах	40
3.6. Определение содержания дубильных веществ в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах	44
3.7. Определение микробиологической чистоты в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах	45
3.8. Определение содержания тяжелых металлов и мышьяка в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах	47
3.9. Определение содержания радионуклидов в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах	61
3.10. Определение содержания остаточных пестицидов в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах	83

4. Хранение лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных препаратов	94
5. Упаковка, маркировка и транспортирование лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных препаратов	98
6. Задания для самоконтроля, тестовые задания	103
6.1. Контрольные вопросы	103
6.2. Тестовые задания	104
6.3. Ситуационные задачи	106
6.4. Практические задания	110
6.5. Эталоны ответов к тестовым заданиям, ситуационным задачам, практическим заданиям	112
Рекомендуемая литература	120

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время ассортимент лекарственных средств растительного происхождения, применяемых в практическом здравоохранении, составляет значимую часть, поэтому ведутся широкие исследования, затрагивающие различные аспекты совершенствования контроля качества лекарственных препаратов растительного происхождения. Настоящее учебное пособие по фармацевтической химии и фармакогнозии разработано на основании требований профессиональных стандартов «Провизор-аналитик», «Провизор», «Специалист в области управления фармацевтической деятельностью», «Специалист по промышленной фармации в области производства лекарственных средств» в соответствии с рабочими программами дисциплин в части контроля качества лекарственных средств растительного происхождения для ординаторов, обучающихся по специальностям 33.08.03 – Фармацевтическая химия и фармакогнозия, 33.08.01 – Фармацевтическая технология, 33.08.02 – Управление и экономика фармации, и специалистов, обучающихся по программам повышения квалификации, для подготовки к практическим и семинарским занятиям и выполнению самостоятельной работы.

Учебное пособие содержит материалы по стандартизации, правилам приемочного контроля, товароведческого анализа, отбора проб, определения основных показателей качества, хранения, упаковки, маркировки и транспортирования лекарственных растительных средств в соответствии с требованиями современных нормативных документов и может быть использовано обучающимися в качестве как основной, так и дополнительной литературы.

В процессе изучения дисциплины фармацевтическая химия и фармакогнозия на семинарских и практических занятиях обучающиеся закрепляют теоретические знания, приобретают навыки и умения по контролю качества лекарственных растительных средств, включая определение доброкачественности, установление подлинности и числовых показа-

телей, содержания действующих веществ, а также изучают особенности анализа лекарственных растительных средств.

Для оценки сформированности компетенций пособие также включает контрольные вопросы, тестовые задания и ситуационные задачи.

Материал, представленный в учебном пособии, помогает обучающимся сформировать следующие компетенции:

- по специальности 33.08.03 – Фармацевтическая химия и фармакогнозия:

УК-1 – готовность к абстрактному мышлению, анализу, синтезу;

ПК-1 – готовность к проведению экспертизы лекарственных средств с помощью химических, биологических, физико-химических и иных методов;

ПК-2 – готовность к проведению экспертиз, предусмотренных при государственной регистрации лекарственных препаратов;

ПК-4 – готовность к применению специализированного оборудования, предусмотренного для использования в профессиональной сфере;

ПК-5 – готовность к обеспечению условий хранения и перевозки лекарственных средств;

ПК-6 – готовность к проведению контроля качества лекарственных средств в условиях фармацевтических организаций;

ПК-8 – готовность к организации контроля качества лекарственных средств в условиях фармацевтических организаций;

- по специальности 33.08.01 – Фармацевтическая технология:

УК-1 – готовность к абстрактному мышлению, анализу, синтезу;

ПК-2 – готовность к обеспечению качества лекарственных средств при их производстве и изготовлении.

- по специальности 33.08.02 – Управление и экономика фармации:

УК-1 – готовность к абстрактному мышлению, анализу, синтезу;

ПК-8 – готовность к организации экспертизы лекарственных средств с помощью химических, биологических, физико-химических и иных методов;

ПК-9 – готовность к организации контроля качества лекарственных средств;

- по Профессиональному стандарту «Провизор-аналитик» (Приказ Минтруда России от 22.05.2017 N 427н), ДПП повышения квалификации по специальности «Фармацевтическая химия и фармакогнозия» (144 ч.):

УК-1 – готовность к абстрактному мышлению, анализу, синтезу;

ПК-1 – готовность к мониторингу систем обеспечения качества лекарственных средств в аптечных организациях;

ПК-3 – готовность к проведению внутриаптечного контроля качества лекарственных препаратов, изготовленных в аптечных организациях, и фармацевтических субстанций.

Актуальность. В современной номенклатуре лекарственных средств значительное место занимают средства растительного происхождения.

В настоящее время около 7,8 % от всех зарегистрированных лекарственных средств приходится на долю растительных препаратов и фармацевтических субстанций растительного происхождения (свыше 1,5 тысяч наименований). В государственном реестре лекарственных средств представлено 410 торговых наименований препаратов среди препаратов растительного происхождения. Из них 46,8 % составляют монопрепараты (содержат только один вид лекарственного сырья) и 53,2 % приходится на комбинированные формы (сборы, готовые лекарственные препараты растительного происхождения), из которых 1,0 % – грудные сборы.

Неотъемлемым условием функционирования сферы обращения ЛС является контроль качества фармацевтической продукции и услуг.

В условиях современной международной глобализации рынка фармацевтической продукции актуальным является гармонизация требований, предъявляемых к качеству лекарственных средств отечественного и зарубежного производства и унификация выполняемых испытаний. Кроме того, РФ является членом Евразийского экономического союза (ЕАЭС) и осуществляет работу фармацевтической промышленности в едином экономическом пространстве. С 01.01.2016 лекарственные средства и ме-

дицинские изделия по мере прохождения процедуры регистрации и соответствующей экспертизы по единым правилам находятся в свободном обращении на территории ЕАЭС.

Стандартизация лекарственного растительного сырья (ЛРС) и лекарственных растительных препаратов (ЛРП) гарантирует их качество, обеспечивает безопасность и эффективность их применения. Объектами стандартизации являются лекарственные средства, в том числе лекарственное растительное сырье, фармацевтическая субстанция растительного происхождения, лекарственный растительный препарат.

Качество лекарственного растительного сырья и препаратов на их основе определяется по его соответствию требованиям нормативной документации (фармакопейной статье и др.), а именно числовым показателям, отраженным в них.

На сегодняшний день на территории РФ действуют нормативная документация (НД): ГФ СССР X издания, ГФ СССР XI издания (1,2 том), ГФ РФ XII издания (часть 1), а также ГФ РФ XIII издания (часть 3) и ГФ РФ XIV издания.

За последние 15–20 лет в области фармакогностических исследований получены новые данные в отношении химического состава, биологических свойств лекарственных растений, благодаря использованию современных физико-химических и спектральных методов анализа.

Применение ЯМР ^1H -, ЯМР ^{13}C -спектроскопии; корреляционной спектроскопии ЯМР ^1H - ^1H COSY, ^1H - ^{13}C HSQCED, HMBC, ВЭЖХ, хромато-масс-спектрометрии (ГХ/МС) сделало возможным изучение строения целого ряда биологически активных веществ (БАВ). В связи с внедрением современных методов цифровой микроскопии, тонкослойной хроматографии (ТСХ), высоко-эффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ), газо-жидкостной хроматографии (ГЭЖХ) появились новые перспективы для стандартизации лекарственного растительного сырья и препаратов на их основе. Все это нашло отражение в ГФ РФ XIII и XIV изданий.

В рамках повышения качества отечественных ЛРС/ЛРП и гармонизации требований мировых фармакопейных стандартов в ГФ РФ XIII и XIV изданий появились новые общие фармакопейные статьи (ОФС), например, лекарственное растительное сырье, фармацевтические субстанции растительного происхождения, определение содержания остаточных пестицидов в ЛРС и ЛРП, тяжелых металлов и мышьяка, определение коэффициента водопоглощения и расходного коэффициента ЛРС и прочие.

ОФС отражают основные требования к ЛРС, морфологическим группам и лекарственным формам на его основе; определяют методы и методики анализа основных показателей качества.

Структура ОФС на различные группы ЛРС включает разделы: «Внешние признаки», «Микроскопия», «Люминесцентная микроскопия», «Качественные реакции», «Хроматография», «Спектр (УФ-спектр)», «Числовые показатели», «Масса содержимого упаковки», «Микробиологическая чистота», «Радионуклиды и тяжелые металлы», «Количественное определение», «Упаковка», «Маркировка», «Транспортирование», «Хранение», «Срок годности». Разделы содержат требования для цельного, измельченного сырья и порошка.

В ГФ РФ XIV издания включено 107 фармакопейных статей (ФС) на различные виды лекарственного растительного сырья, 5 ФС – на фармацевтические субстанции растительного происхождения, 14 ФС – на лекарственные препараты на основе субстанций растительного происхождения.

1. ОСНОВНЫЕ ТЕРМИНЫ И ПОНЯТИЯ

ОФС.1.5.1.0001.15 «Лекарственное растительное сырье. Фармацевтические субстанции растительного происхождения» вводит следующие понятия:

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

Фармацевтическая субстанция растительного происхождения (ФСРП) – стандартизованное лекарственное растительное сырье, а также вещество/вещества растительного происхождения и/или их комбинации, продукты первичного и вторичного синтеза растений, в том числе, полученные из культуры растительных клеток, суммы биологически активных веществ растений, продукты, полученные путем экстракции, перегонки, ферментации или другим способом переработки лекарственного растительного сырья, и применяемые для профилактики и лечения заболеваний.

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

ЛРС может быть представлено различными морфологическими группами: листья, трава, цветки, семена, почки, плоды, кора, луковицы, корни, корневища и другие. По измельченности ЛРС может быть: цельное, измельченное, порошок.

ЛРС и ФСРП получают от культивируемых или дикорастущих растений. Для обеспечения качества ЛРС и ФСРП необходимо соблюдать

определенные правила культивирования, заготовки, сушки, измельчения и условий хранения.

ЛРС и ФСРП, используемые для производства и изготовления лекарственных средств, должны соответствовать требованиям нормативной документации, соответствующих фармакопейных статей.

2. КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В РФ

Для обеспечения надлежащего качества лекарственных средств (ЛС) необходимо соблюдать правила приемочного контроля, определенные ГФ РФ XIII и XIV изданий, приказом Минздрава России от 26.10.2015 N 751н "Об утверждении правил изготовления и отпуска ЛП для медицинского применения АО, ИП, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность", приказом МЗ РФ от 16.07.1997 № 214 «О контроле качества лекарственных средств, изготавливаемых в аптечных организациях (аптеках)».

Приемочный контроль заключается в проверке поступающих лекарственных средств на соответствие требованиям по показателям: "Описание", "Упаковка", "Маркировка", а также в проверке правильности оформления сопроводительных документов, включая документы, подтверждающие качество лекарственных средств.

Проверка показателя «описание» включает в себя проверку внешнего вида, агрегатного состояния, цвета, запаха ЛС. В случае возникновения сомнений в качестве ЛС образцы направляются в аккредитованную испытательную лабораторию (центр) для проведения дополнительных испытаний. Такие лекарственные средства с обозначением "Забраковано при приемочном контроле" хранятся в карантинной зоне помещения хранения изолированно от других ЛС.

При проверке показателя «упаковка» особое внимание обращается на ее целостность и соответствие физико-химическим свойствам лекарственных средств.

При определении показателя «маркировка» проверяется соответствие маркировки первичной, вторичной упаковки лекарственного средства требованиям документа в области контроля качества, наличие листовки-вкладыша на русском языке в упаковке (или отдельно в пачке на все количество готовых лекарственных препаратов (ЛП)).

Согласно приказу Минздрава России № 647н от 31.08.2016 г. "Об утверждении Правил надлежащей аптечной практики лекарственных препаратов для медицинского применения" для предупреждения поступления в продажу фальсифицированных, недоброкачественных, контрафактных товаров все ЛС, товары аптечного ассортимента, подвергаются приемочному контролю.

Приемочный контроль проводят путем оценки:

- а) внешнего вида, цвета, запаха;
- б) целостности упаковки;
- в) соответствия маркировки лекарственных препаратов требованиям, установленным законодательством об обращении лекарственных средств;
- г) правильности оформления сопроводительных документов;
- д) наличия реестра деклараций, подтверждающих качество лекарственных средств в соответствии с действующими нормативными документами.

Для проведения приемочного контроля приказом руководителя субъекта розничной торговли создается приемная комиссия. Члены комиссии должны быть ознакомлены со всеми законодательными и иными нормативными правовыми актами РФ, определяющими основные требования к товарам аптечного ассортимента, оформлению сопроводительных документов, их комплектности.

Правила надлежащей аптечной практики лекарственных препаратов предусматривают утверждение руководителем субъекта розничной тор-

говли стандартных операционных процедур (СОП), в том числе порядок приемки лекарственных препаратов и прочих товаров аптечного ассортимента, порядок по организации хранения лекарственных препаратов и прочих товаров аптечного ассортимента

2.1. КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ РАСТИТЕЛЬНЫХ СРЕДСТВ

Определение доброкачественности ЛРС и ЛРП предусматривает изучение внешних и микроскопических признаков сырья, отраженных в разделе «Подлинность», а также установление числовых показателей (теперь по ГФ РФ XIV издания – «Испытания»), в частности содержание действующих веществ, и методы их определения. В ГФ РФ XIV издания представлены основные показатели качества для цельного, измельченного и порошкованного сырья.

К обязательным показателям качества ЛРС, ФСРП относятся: измельченность, влажность, зола общая, зола, нерастворимая в хлористоводородной кислоте, органическая и минеральная примесь, зараженность вредителями запасов, тяжелые металлы, радионуклиды, остаточные количества пестицидов, микробиологическая чистота.

В соответствии с требованиями ОФС на морфологическую группу сырья и ОФС «Техника микроскопического и микрохимического исследования лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных препаратов» ЛРС идентифицируют по макроскопическим (внешним) и микроскопическим (анатомическим) признакам.

Немаловажное значение имеет раздел «Микроскопические признаки».

Результаты микроскопических исследований широко используются для определения качества ЛРС, т.к. не только позволяют определить особенности анатомического строения, но и локализацию, и природу действующих веществ в сочетании с гистохимическими реакциями. Важно отметить, что в ФС на ЛРС, представленных в ГФ РФ XIII и XIV изданий,

в соответствующих разделах включены иллюстрации, полученные методом цифровой микроскопии.

С использованием современных методов физико-химического, химического, гистохимического и микрохимического анализа в анализируемых видах ЛРС, ФСРП, ЛРП определяют наличие основных групп БАВ, подтверждающих его подлинность.

Необходимо отметить, что в частных ФС на ЛРС в разделе «Подлинность» с целью определения основных БАВ успешно применяются такие методы, как хроматография в тонком слое сорбента, ВЭЖХ, причем применение ТСХ является обязательным.

В связи с тем, что ЛРС содержит широкое разнообразие БАВ, назрела необходимость стандартизации сырья по нескольким группам БАВ – по сумме веществ в пересчете на индивидуальное вещество, по индивидуальному соединению, по содержанию экстрактивных веществ.

Поэтому в рамках ГФ РФ XIII и XIV изданий критически пересмотрены методики количественного определения БАВ, обоснованы числовые показатели, а особенно значения нижнего предела содержания действующих БАВ.

Количественное определение содержания БАВ проводят методами, указанными в фармакопейной статье или нормативной документации. Методики, применяемые для количественного определения основных групп БАВ должны быть валидированы. Важным является тот факт, что ГФ РФ XIV издания предполагает определение не одной, а двух и более групп действующих БАВ.

В современной фармакопее широко представлены методы определения действующих веществ с использованием спектральных методов анализа, ВЭЖХ, характеризующиеся точностью, избирательностью, позволяющие оценивать качество ЛРС и ЛРП на более высоком уровне.

Определение всех показателей качества ЛРС, ФСРП проводят в соответствии с ОФС, представленными в ГФ. Однако, частные ФС на некоторые виды ЛРС, сборы и ЛФ на их основе, являются собственностью предприятий и информация о показателях качества недоступна.

3. ПРИЕМКА ЛЕКАРСТВЕННОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ И ЛЕКАРСТВЕННЫХ РАСТИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Приемка ЛРС/ЛРП включает в себя следующие уровни системы контроля качества:

- товароведческий анализ в аптеках;
- анализ на полное соответствие требованиям НД на аптечных складах;
- анализ на соответствие требованиям НД на фармацевтических фабриках, промышленных предприятиях.

Товароведческий анализ – проверка подлинности сырья по внешним признакам, качественным реакциям в соответствии с требованиями НД.

3.1. ОТБОР ПРОБ ЛЕКАРСТВЕННОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ И ЛЕКАРСТВЕННЫХ РАСТИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ

В связи с появлением в ГФ РФ XIII и XIV изданий новых требований к качеству ЛРС по показателям содержания тяжелых металлов, остаточных пестицидов, радионуклидов, микробиологическая чистота актуальным является ОФС.1.1.0005.15 «Отбор проб лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных препаратов».

ОФС.1.1.0005.15 регламентирует единые требования к отбору проб ЛРС и ЛРП с целью определения соответствия качества требованиям НД.

Основные термины и определения по ОФС.1.1.0005.15

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

Выборочная единица – определённое количество ЛРС и ЛРП, образующее единство и взятое из одного места в одно время для формирования части выборки.

Генеральная совокупность – контролируемая партия/серия.

Готовая продукция (готовый продукт, конечный продукт) – ЛС, прошедшее все этапы технологического процесса, в том числе окончательную упаковку.

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

Контроль качества – проведение испытаний на соответствие требованиям НД.

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

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

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

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

Объем выборки – число выборочных единиц в выборке.

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

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

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

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

Промежуточная продукция из ЛРС – продукция, полученная путем переработки ЛРС, например, экстракцией, перегонкой, отжимом, разделением на фракции, очисткой, концентрацией или ферментацией.

К промежуточной продукции относятся измельченное или превращенное в порошок растительное сырье, настойки, экстракты, эфирные масла и вещества, выделенные в процессе переработки.

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

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

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

Тара транспортная – тара, предназначенная для упаковки, хранения и транспортирования ЛРС/ЛРП, образующая самостоятельную транспортную единицу. Для ЛРП тара транспортная обеспечивает транспортирование определённого количества ЛРП в потребительской или групповой упаковке.

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

Упаковка – средство или комплекс средств, обеспечивающих защиту ЛРП/ЛРС от повреждения и потерь, окружающей среды, загрязнений, а также обеспечивающих процесс обращения ЛС.

Различают **первичную и вторичную упаковку** в зависимости от непосредственного контакта с лекарственным средством.

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

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

Упаковочная единица – упаковка, содержащая определённое количество готовой продукции.

Отбор проб – совокупность операции для взятия определенного количества ЛРС.

Отбору проб подлежит:

- лекарственное растительное сырьё (партия);
- лекарственные растительные препараты (серия);
- промежуточная продукция на критических стадиях процесса производства/изготовления ЛРП.

Перед отбором проб необходимо произвести внешний осмотр каждой транспортной/упаковочной единицы всей партии/серии. При осмотре необходимо обратить внимание на соответствие упаковки и её маркировки требованиям НД, установить количество транспортных единиц, це-

лостность и наличие пломб на упаковке, правильность оформления сопроводительной документации (Схема 1).



Схема. 1. Методы отбора проб

Отбор проб ЛРС (партия)

Отбор проб от партии ЛРС должен быть проведен в соответствии с порядком, представленным на схеме 2.

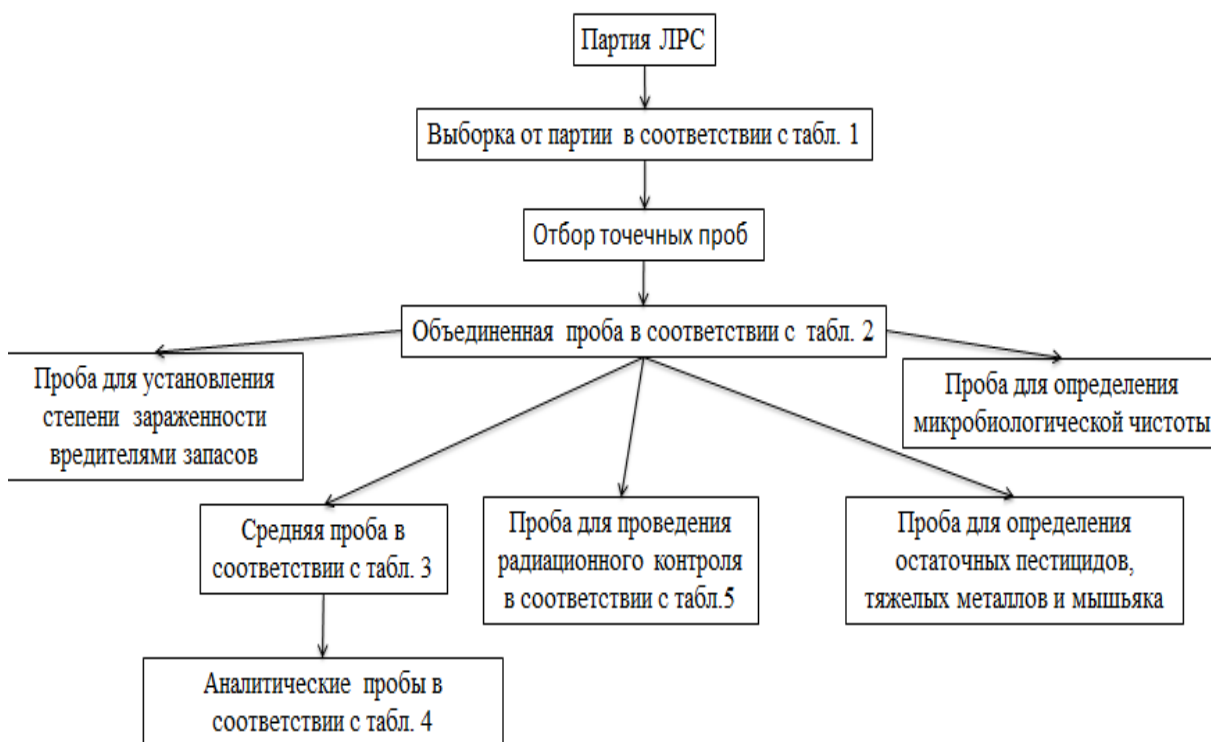


Схема 2. Порядок отбора проб от партии лекарственного растительного сырья

Для проверки соответствия качества ЛРС требованиям НД отбирают методом случайного или систематического отбора и составляют выборку из неповрежденных транспортных единиц (Согласно табл. 1). Проверку качества ЛРС в поврежденных транспортных единицах производят отдельно от неповрежденных, вскрывая каждую единицу.

Таблица 1

Объем выборки партии ЛРС/серии ЛРП

Количество транспортных единиц в партии/серии, шт.	Объем выборки, шт.
От 1 до 5	Все единицы
От 6 до 50	5 единиц
Свыше 50	Одна транспортная единица от каждых 10 единиц, составляющих партию/серию

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

Попавшие в выборку транспортные единицы вскрывают, внешне осматривают и определяют однородность по способу подготовки, по цвету, по запаху, засоренности; наличие плесени, гнили, устойчивого постороннего запаха, не исчезающего при проветривании; засоренности ядовитыми растениями и посторонними примесями (камни, стекло, помет грызунов и птиц); наличие вредителей запасов (невооруженным глазом и с помощью лупы (5-10×).

При установлении (при внешнем осмотре) неоднородности ЛРС, наличия плесени и гнили, засоренности посторонними растениями в количествах, явно превышающих допустимые пределы содержания 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.*

Из каждой транспортной единицы, попавшей в выборку, берут, избегая измельчения, 3 точечные пробы: сверху, снизу и из середины. Точечные пробы должны быть примерно одинаковыми по массе. Из всех точечных проб, осторожно перемешивая, составляют объединенную пробу.

Масса объединенной пробы должна быть не менее массы, указанной в таблице 2. В случае если масса объединенной пробы недостаточна для проведения испытаний, отбор точечных проб повторяют.

Таблица 2

Масса объединенной пробы ЛРС

Наименование сырья	Масса пробы не менее, г
1	2
Березы почки	1500
Сосны почки	1600
Листья цельные, кроме нижеперечисленных:	1700
– сенны листья	1500
– толокнянки листья, брусники листья	1400
– листья резаные, обмолоченные, измельченные, порошок	1500
Цветки цельные, измельченные, порошок, кроме нижеперечисленных:	1600
– полыни цитварной цветки	1400
– ноготков цветки, кукурузы столбики с рыльцами	1500
– бузины черной цветки	1300
– ромашки аптечной цветки	1500
– ромашки далматской цветки	1700
Трава цельная, побеги, кроме нижеперечисленных:	1900
– анабазиса побеги	1500
Трава, побеги резаные, обмолоченные, измельченные, порошок	1500
Сочные плоды цельные, измельченные, порошок, кроме нижеперечисленных:	1900
– шиповника плоды, боярышника плоды	2000
– стручкового перца плоды	2200

1	2
Сухие плоды и семена цельные, измельченные, порошок, кроме нижеперечисленных:	2000
– дурмана индийского, термопсиса, семена льна, хмеля соплодия, фасоли створки плодов	1900
– амми плоды, джута семена	1800
– ольхи соплодия	1900
Клубни, корни и корневища цельные, кроме нижеперечисленных:	2800
– марены корневища и корни, лапчатки корневища	2100
– салеп клубни	1900
– девясила корневища и корни	3200
– папоротника мужского корневища, ревеня корни	3700
– туркестанский мыльный корень	12500
– солодки корни очищенные	4700
– солодки корни неочищенные, барбариса корни, элеутерококка колючего корневища и корни	8200
Корни и корневища резаные, дробленные, измельченные	1900
Корни и корневища порошок	1800
Кора цельная	2800
Кора резаная, измельченная, порошок	1900
Прочее растительное сырье:	
– ликоподий	800
– спорыньи рожки	900
– чага цельная	5300
– чага измельченная	2100
– ламинарии слоевища цельные	7200
– ламинарии слоевища шинкованные	2700
– ламинарии слоевища порошок	2100
– сборы измельченные, порошок	250
	150
Сырье животного происхождения:	
– бадяга	300

Формирование проб для проведения испытаний

Из **объединенной пробы** методом квартования (Рис. 1) выделяют следующие пробы в приведенной ниже последовательности:

- пробу для **определения микробиологической чистоты** массой 50 г, исключение составляют цельные корни и корневища – 100 г, чага – 200 г;
- пробу для **определения степени зараженности вредителями запасов** массой 500 г для мелких видов ЛРС и массой 1000 г для крупных видов ЛРС;
- **среднюю пробу** (для выделения аналитических проб) в соответствии с указаниями таблице 3;
- пробу для **проведения радиационного контроля** в соответствии с указаниями таблице 5;
- пробу для **определения содержания остаточных пестицидов, тяжелых металлов и мышьяка** массой 50 г.

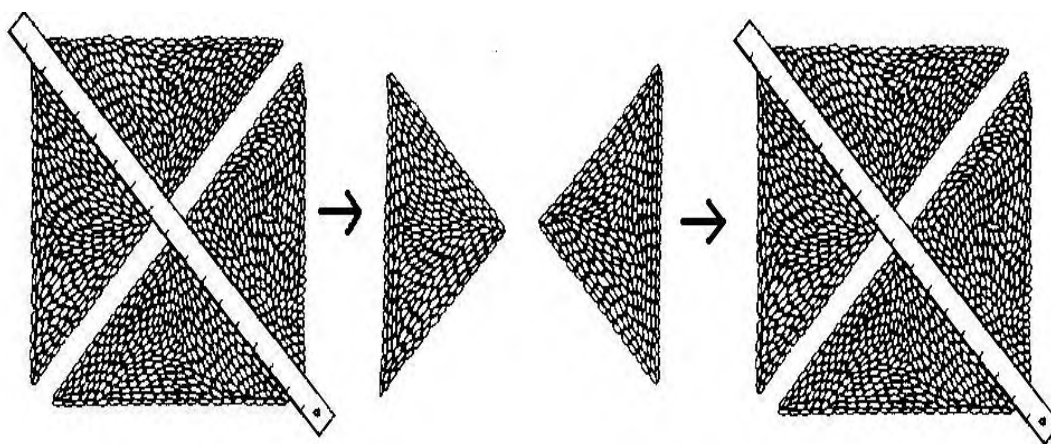


Рис. 1. Метод квартования (www.gendocs.ru)

Таблица 3

Масса средней пробы лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных препаратов

Наименование ЛРС/ЛРП	Масса средней пробы, г
1	2
Березы почки	200
Сосны почки	350
Листья цельные, кроме нижеперечисленных:	400
– сенны листья	200
– толокнянки листья, брусники листья	150
– листья резаные, обмолоченные, измельченные, порошок	200
Цветки цельные, измельченные, порошок, кроме нижеперечисленных:	300
– полыни цитварной цветки	150
– ноготков цветки, кукурузы столбики с рыльцами	200
– бузины черной цветки	75
– ромашки аптечной цветки	200
– ромашки далматской цветки	400
Трава цельная, побеги, кроме нижеперечисленных:	600
– анабазиса побеги	200
Трава, побеги резаные, обмолоченные, измельченные, порошок	200
Сочные плоды цельные, измельченные, порошок, кроме нижеперечисленных:	200
– шиповника плоды, боярышника плоды	300
– стручкового перца плоды	550
Сухие плоды и семена цельные, измельченные, порошок, кроме нижеперечисленных:	300
– дурмана индийского, термопсиса, семена льна, хмеля соплодия, фасоли створки плодов	200
– амми плоды, джута семена	150
– ольхи соплодия	250
Клубни, корни и корневища цельные, кроме нижеперечисленных:	600
– марены корневища и корни, лапчатки корневища	400
– салепы клубни	200
– девясила корневища и корни	1000
– папоротника мужского корневища, ревеня корни	1500
– туркестанский мыльный корень	10300

1	2
– солодки корни очищенные	2500
– солодки корни неочищенные, барбариса корни, элеутерококка колючего корневища и корни	6000
Корни и корневища резаные, дробленные, измельченные	250
Корни и корневища порошок	150
Кора цельная	600
Кора резаная, измельченная, порошок	200
Прочее растительное сырье:	
– ликоподий	100
– спорыньи рожки	200
– чага цельная	3000
– чага измельченная	450
– ламинарии слоевища цельные	5000
– ламинарии слоевища шинкованные	1000
– ламинарии слоевища порошок	400
– сборы измельченные, порошок	250
Сырье животного происхождения:	
– бадяга	150

Формирование аналитических проб

Из средней пробы методом квартования выделяют аналитические пробы для определения:

- **внешних признаков, микроскопии, качественных реакций, измельченности и содержания примесей;**
- **влажности** (аналитическую пробу для определения влажности отделяют сразу же после отбора средней пробы и упаковывают герметически);
- **содержания золы и действующих веществ.**

Масса аналитических проб должна соответствовать массе, указанной в таблице 4.

**Масса аналитических проб лекарственного растительного сырья
и лекарственных растительных препаратов**

Наименование ЛРС/ЛРП	Масса аналитической пробы, г, для определения		
	внешних признаков, микроскопии, качественных реакций, измельченности, примесей	влажности	Содержания золы и действующих веществ
1	2	3	4
Березы почки	50	25	100
Сосны почки	200	25	100
Листья цельные, кроме нижеперечисленных:	200	25	150
сенны листья	100	15	50
толокнянки листья, брусники листья	50	25	50
листья резаные, обмолоченные, измельченные, порошок	50	25	100
Цветки цельные, измельченные, порошок, 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	25
ромашки аптечной цветки	50	25	100
ромашки далматской цветки	300	25	50
Трава цельная, побеги, кроме нижеперечисленных:	300	50	200
анабазиса побеги	50	25	100
трава, побеги резаные, обмолоченные, измельченные, порошок	50	25	100
Сочные плоды цельные, измельченные, порошок, кроме нижеперечисленных:	100	50	50
шиповника плоды, боярышника плоды	200	25	50

1	2	3	4
стручкового перца плоды	300	25	150
Сухие плоды и семена цельные, измельченные, порошок, кроме нижеперечисленных:	200	25	50
дурмана индейского, термопсиса, семена льна, хмеля соплодия, фасоли створки плодов	50	25	100
амми плоды, джута семена	10	25	100
ольхи соплодия	100	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, ревеня корни	1000	100	300
туркестанский мыльный корень	10000	200	—
солодки корни очищенные	2000	100	200
солодки корни неочищенные, барбариса корни, элеутерококка колючего корневища и корни	5000	100	500
Корни и корневища резаные, дробленные, измельченные	100	25	100
Корни и корневища порошок	50	15	50
Кора цельная	400	50	100
Кора резаная, измельченная, порошок	100	25	50
Прочее растительное сырье:			
ликоподий	50	25	25
спорыньи рожки	50	25	100
чага цельная	2000	500	500
чага измельченная	200	25	200
ламинарии слоевища цельные	3000	500	1000
ламинарии слоевища шинкованные	500	100	300

Окончание табл. 4

1	2	3	4
ламинарии слоевища порошок	100	50	200
Сборы измельченные, порошок	100	25	100
Сырье животного происхождения:			
бадяга	50	25	2

Таблица 5

Масса пробы лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных препаратов для проведения радиационного контроля

Морфологическая группа ЛРС/ЛРП	Масса пробы не менее, г
Листья	600
Трава	600
Цветки	600
Плоды	1000
Семена	1000
Кора	1000
Корни и корневища	1000
Почки	600
Прочее	1000

Отбор проб ЛРП (серия)

Отбор проб от серии ЛРП должен быть проведен в соответствии с порядком, представленным на схеме 3.

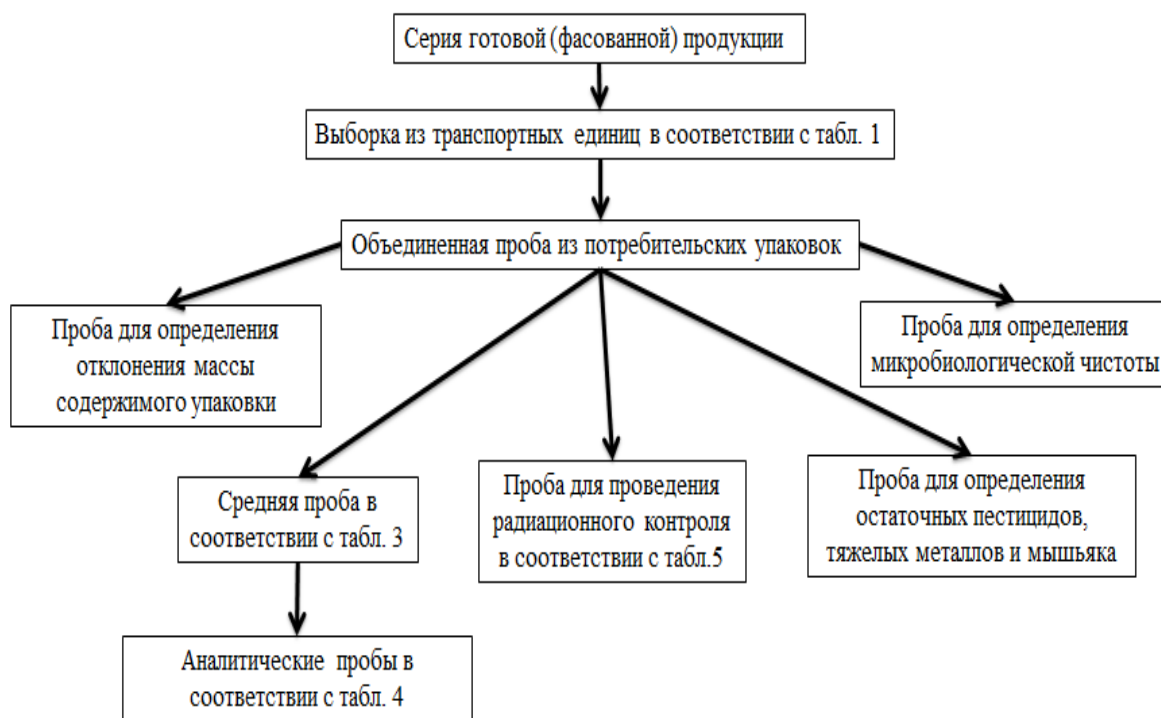


Схема 3. Порядок отбора проб от серии ЛРП

Таблица 6

**Допустимые отклонения массы содержимого упаковки ЛРП,
помещенного в пачку с внутренним пакетом**

Номинальная масса, г	Допустимые отклонения для одной упаковки, ± %
До 50	7,5
От 51 до 100	5
От 101 до 200	3

Маркировка отобранных проб

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

- наименование ЛРС/ЛРП;
- поставщик/производитель;
- номер партии ЛРС/серии ЛРП, присвоенный на предприятии;
- номер записи в журнале регистрации отбора проб (присваивается и наносится на этикетку при поступлении образца в лабораторию);
- дата отбора пробы;

- количество отобранной пробы;
- указание, для какого вида анализа предназначена проба (заполняется при необходимости);
- Ф.И.О. и подпись сотрудника, ответственного за отбор проб.

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

- «Проба отобрана»;
- дата отбора пробы;
- Ф.И.О. и подпись сотрудника, ответственного за отбор проб.

Процедура отбора проб оформляется записью в журнале регистрации отбора проб и актом отбора проб.

Акт отбора пробы (оформляется в 2-х экземплярах: один остается в организации, второй сопровождает образец):

- ФИО, должности отобравших пробы;
- дата и место отбора;
- наименование ЛРС;
- производитель;
- № серии;
- объем поставки;
- количество проб;
- срок годности.

Журнал регистрации отбора проб:

- название ЛРС;
- производитель;
- дата поступления ЛРС;
- количество транспортных единиц, из которых отобрана проба;
- дата отбора;
- масса пробы;
- общие замечания;
- ФИО.

3.2. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОДЛИННОСТИ, ИЗМЕЛЬЧЕННОСТИ И СОДЕРЖАНИЯ ПРИМЕСЕЙ В ЛЕКАРСТВЕННОМ РАСТИТЕЛЬНОМ СЫРЬЕ И ЛЕКАРСТВЕННЫХ РАСТИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТАХ

ОФС.1.5.3.0004.15 Определение подлинности, измельченности и содержания примесей в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах устанавливает единые требования к определению подлинности, измельченности и содержания примесей в ЛРС и ЛРП.

Определение подлинности, измельченности и содержания примесей в ЛРС и ЛРП проводят в одной из 3 аналитических проб, полученной из средней пробы методом квартования в соответствии с требованиями ОФС «Отбор проб лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных препаратов».

Подлинность ЛРС/ЛРП – это соответствие сырья/препарата тому наименованию, под которым оно поступило на анализ. Является важным критерием оценки качества ЛРС и ЛРП, в фармакопеях некоторых стран называются «Идентификация». Данный показатель подтверждают, проводя макроскопический и микроскопический анализы, определяя морфологические и анатомо-диагностические признаки сырья. Также для его определения используют качественные реакции, спектральные и хроматографические характеристики, а также другие методы физико-химического анализа в соответствии с требованиями ФС или НД на ЛРС и ЛРП.

Методы установления подлинности ЛРС различных морфологических групп приведены в соответствующих ОФС («Травы», «Листья», «Цветки», «Кора» и др.) ГФ РФ XIV издания.

Не менее важным показателем качества ЛРС и ЛРП является измельченность. Степень измельченности ЛРС, наряду с морфолого-анатомическими признаками и химическим составом, характеризует процесс выделения БАВ.

Измельченность ЛРС/ЛРП – показатель качества лекарственного растительного сырья/препарата (цельного, измельченного, порошка), ко-

торый характеризует количество лекарственного растительного сырья/препарата, имеющего больший или меньший размер частиц в сравнении с установленным фармакопейной статьей для соответствующего вида лекарственного растительного сырья или препарата, и выражается в процентах.

Измельченность ЛРС/ЛРП определяют методом ситового анализа.

Для **цельного ЛРС/ЛРП**, обычно нормируют **значение частиц меньшего размера**, определяемое с помощью сита. Размер отверстий сита и допустимая норма содержания частиц меньшего размера указаны в соответствующей ФС или НД на ЛРС/ЛРП. В зависимости от морфологических особенностей и размеров цельного сырья для просеивания используют сита с размером отверстий 3, 2, 1 и 0,5 мм. Для названного вида сырья количество частиц, проходящих сквозь сито с указанным размером отверстий, не должно превышать 5%, если иное не указано в ФС или НД.

Для **измельченного ЛРС/ЛРП** и порошка в ФС или НД приводятся **допустимые значения содержания частиц большего и меньшего размера**, определяемые с помощью 2 сит, размер отверстий которых указан в соответствующей ФС или НД.

В зависимости от морфологической группы измельченное ЛРС, как правило, имеет размер частиц не более 7, 5 или 3 мм. Обычно для просеивания измельченного сырья применяют верхние сита с размером отверстий 7, 5 или 3 мм и нижнее сито – 0,5 мм. Для отдельных хрупких видов сырья (мяты перечной листья, ромашки цветки и др.) используют нижние сита с размером отверстий 0,18 мм.

Порошок – это ЛРС, измельченное до частиц размером не более 2 мм. Для его просеивания обычно используют верхнее сито с размером отверстий 2 мм и нижнее сито с размером отверстий 0,18 мм.

Для цельного сырья количество частиц, проходящих сквозь сито с указанным размером отверстий, не должно превышать 5%, если иное не указано в ФС или НД. Для измельченного ЛРС и порошка сырья количество частиц, не проходящих сквозь верхнее сито с указанным размером отверстий, не должно превышать 5%; количество частиц, проходящих

сквозь нижнее сито с указанным размером отверстий, не должно превышать 5%, если иное не указано в ФС или НД.

Методика определения измельченности. Часть аналитической пробы лекарственного растительного сырья или лекарственного растительного препарата помещают на сито (Рис. 2), указанное в соответствующей фармакопейной статье или нормативной документации на лекарственное растительное сырье/препарат, и осторожно, плавными вращательными движениями просеивают, не допуская дополнительного измельчения. Просеивание измельченных частей считается законченным, если количество сырья/препарата, прошедшего сквозь сито при дополнительном просеве в течение 1 мин, составляет менее 1 % сырья/препарата, оставшегося на сите.

Для цельного сырья частицы, прошедшие сквозь сито, взвешивают и вычисляют их процентное содержание к массе аналитической навески. Для просеивания измельченного лекарственного растительного сырья/препарата и порошка берут 2 сита. Часть аналитической пробы сырья/препарата помещают на верхнее сито и просеивают. Затем отдельно взвешивают сырье/препарат, оставшееся на верхнем сите и прошедшее сквозь нижнее сито, и вычисляют процентное содержание частиц, не прошедших сквозь верхнее сито, и содержание частиц, прошедших сквозь нижнее сито, к массе аналитической навески. Взвешивание проводят с погрешностью $\pm 0,1$ г при массе аналитической навески свыше 100 г и $\pm 0,05$ г при массе аналитической навески 100 г и менее.

Допустимая норма содержания измельченных частиц для каждого вида лекарственного растительного сырья/препарата должна быть указана в фармакопейной статье или нормативной документации.



Рис. 2. Оборудование для определения измельченности ЛРС
(www.electrolab-rus.ru)

Определение содержания примесей

Согласно ГФ РФ XIV издания для всех видов ЛРС/ЛРП нормируются показатели безопасности, характеризующие загрязненность сырья экотоксикантами. К ним принадлежат: «радионуклиды», «остаточные количества пестицидов» (появившиеся в ГФ РФ XIII издания впервые), «тяжелые металлы», «микробиологическая чистота».

Содержание примесей – показатель качества лекарственного растительного сырья/препарата (цельного, измельченного, порошка), характеризующий содержание в сырье/препарате допустимых примесей, попавших в сырье в процессе его заготовки, и выражающийся в процентах.

К допустимым примесям ЛРС/ЛРП относят:

- части сырья, изменившие окраску, присущую данному виду ЛРС/ЛРП (выцветшие, побуревшие, почерневшие, и т. д.);
- другие части растения, не соответствующие описанию сырья;
- органическую примесь (части других неядовитых растений);
- минеральную примесь (земля, песок, камешки).

К недопустимым примесям относят: части ядовитых растений, помет грызунов и птиц, стекло, металлические предметы, части растений, примесь других похожих растений, утратившие свою окраску (с указанием в ФС или НД их недопустимой окраски).

Часть аналитической пробы цельного и измельченного лекарственного растительного сырья/препарата, оставшаяся после определения подлинности и измельченности, взвешивают с погрешностью $\pm 0,01$ г, затем помещают на чистую гладкую поверхность и лопаточкой или пинцетом выделяют примеси, указанные в фармакопейной статье или нормативной документации на лекарственное растительное сырье или лекарственный растительный препарат.

Для порошка, как правило, определяют только минеральную примесь, так как определение других допустимых примесей затруднено.

Одновременно обращают внимание на наличие вредителей запасов в соответствии с требованиями ОФС «Определение степени зараженности лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных препаратов вредителями запасов».

Каждый вид примеси взвешивают отдельно с погрешностью $\pm 0,1$ г при массе аналитической навески более 100 г и погрешностью $\pm 0,05$ г при массе аналитической навески 100 г и менее.

Содержание каждого вида примеси в процентах (X) вычисляют по формуле:

$$x = \frac{m_1 \cdot 100}{m_2},$$

где m_1 – масса примеси, г;

m_2 – навеска лекарственного растительного сырья/препарата, г.

Для допустимых примесей устанавливаются следующие нормы: органическая примесь должна составлять не более 1 %; минеральная примесь – не более 1 %; части сырья, утратившие окраску, присущую данному виду сырья, не более 3 %; другие части растения, не соответствующие установленному описанию сырья, – не более 2 %, если иное не указано в фармакопейной статье или нормативной документации.

Для определения содержания минеральной примеси, имеющей размеры менее 2 мм, анализируемую пробу цельного и измельченного лекарственного растительного сырья/препарата просеивают сквозь сито с размером отверстий 2 мм.

Частицы, прошедшие сквозь сито, помещают в стеклянный стакан вместимостью 1000 мл и далее используют метод определения содержания минеральной примеси в порошке.

Массу минеральной примеси, полученную в отсеве, присоединяют к массе минеральной примеси, отобранной механическим способом с помощью пинцета, и рассчитывают её суммарное содержание по формуле, указанной выше.

Для определения содержания минеральной примеси в порошке лекарственного растительного сырья/препарата часть аналитической пробы взвешивают с погрешностью $\pm 0,01$ г, затем помещают в стеклянный стакан вместимостью 1000 мл, прибавляют 200 мл воды. Чтобы устранить комочки из слипшихся частиц, содержимое размешивают до полного смачивания сырья /препарата, равномерно распределяя в объёме раствора. Выдерживают 3–5 мин. После оседания минеральной примеси воду со взвешенными частицами быстро (не давая разбухнуть частицам сырья) сливают с осадка. Осадок в стакане несколько раз промывают водой до полного удаления взвешенных частиц сырья.

По окончании промывания в стакане должен остаться осадок минеральной примеси с минимальным количеством воды. Стакан с осадком помещают в сушильный шкаф и сушат при температуре около 100–105 °С до приобретения осадком сыпучести. Высушенный осадок (минеральную примесь) охлаждают и взвешивают с погрешностью $\pm 0,01$ г. Содержание минеральной примеси рассчитывают по формуле (1).

Степени зараженности вредителями запасов:

I степень – не более 20 клещей, 5 крупных насекомых на 1 кг сырья.

II степень – более 20 клещей, свободно передвигающихся и не образующих масс, 6–10 крупных насекомых на 1 кг сырья.

III степень – большое количество клещей, образующих войлочные массы, более 10 крупных насекомых на 1 кг сырья.

3.3. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ВЛАЖНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ И ЛЕКАРСТВЕННЫХ РАСТИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Определение влажности лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных препаратов проводят методом, приведенным в ОФС.1.5.3.0007.15. Под влажностью понимают потерю в массе при высушивании за счет удаления гигроскопической влаги и летучих веществ, которую определяют в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах при высушивании до постоянной массы.

Аналитическую пробу подсушенного лекарственного растительного сырья, с целью установления влажности, заранее измельчают различным оптимальным методом до размера частиц не более 10 мм, в зависимости от морфологической категории лекарственного растительного сырья.

Аналитическую пробу лекарственного растительного препарата либо измельченного подсушенного лекарственного растительного сырья перемешивают, далее берут две навески по 3,0–5,0 г, взвешенные с ошибкой $\pm 0,01$ г. Каждую навеску подсушенного ЛРС/ЛРП помещают в заранее сухой до вплоть до стабильной массы, взвешенный бюкс с крышкой и устанавливают в сушильный шкаф, прогретый вплоть до 100–105 °С. В присутствии данной температуры, реализовывают сушку навесок.

Сушение ЛРС/ЛРП выполняют при открытых бюксах совместно со снятыми крышками. При взвешивании бюксы обязаны быть закрыты. Первое взвешивание, после охлаждения в эксикаторе рассматриваемых образцов, представленных листьями, травами, цветками и порошком из ЛРС/ЛРП, выполняют через два часа; исследуемых образцов, представленных корнями, корневищами, корой, плодами, семенами и другими морфологическими группами ЛРС и ЛРП, – через три часа.

Сушение ЛРС/ЛРП выполняют вплоть до стабильной массы. Стабильная масса считается достигнутой, в случае, когда отличие между двумя последовательными взвешиваниями уже после тридцати минут дополнительного высушивания и тридцать минут остывания в эксикаторе не превосходит $\pm 0,01$ г.

При установление абсолютной влажности, значение которой применяется в формулах подсчета количества действующих веществ в сушеном ЛРС/ЛРП, определение проводят в навесках 1–2 г (точная навеска), взятых из аналитической пробы, предназначенной для количественного определения действующих веществ и золы, вышеописанным способом, однако присутствие разности между взвешиваниями, ни как не превышающей $\pm 0,0005$ г.

Влажность (W) лекарственного растительного сырья/препарата в процентах рассчитывают по формуле:

$$W = \frac{(m - m_1) \cdot 100}{m},$$

где m – масса до высушивания, г;

m_1 – масса после высушивания, г.

3.4. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЗОЛЫ ОБЩЕЙ В ЛЕКАРСТВЕННОМ РАСТИТЕЛЬНОМ СЫРЬЕ

Определение содержания золы общей выполняют в соответствии с ОФС. 1.2.2.2.0013.15. Условия метода, описанного в общей фармакопейной статье, распространяются на метод определения золы общей в лекарственных средствах (ЛС), лекарственном растительном сырье (свежем и высушенном) (ЛРС) и лекарственных растительных препаратах.

Установление общей золы выполняют с измельченным опытным образцом. Если необходимо, то лекарственное средство размельчают в ступке перед началом взвешивания навески. Подсушенное и так же свежее ЛРС дробят с помощью соответствующего оснащения и устройствами (ножницы, мельницы различных типов, ступки и др.). Подсушенное ЛРС мельчат до размера частиц не более 2 мм.

Платиновый, фарфоровый либо кварцевый тигель нагревают вплоть до алого каления (550–650 °С) на протяжении 30 мин, потом остужают в эксикаторе и далее взвешивают. Обжиг тигля выполняют до стабильной массы.

Один грамм (точная навеска) лекарственного средства либо 3,0–5,0 г (точная навеска) подсушенного ЛРС, либо 5,0–25,0 г (точная навес-

ка) свежего ЛРС, либо 2,0–3,0 г (точная навеска) ЛРП помещают в приготовленный тигель, одинаково распределяя изучаемую навеску по дну тигля. Исследуемый образец в тигле аккуратно греют при 100–105 °С на протяжении одного часа, затем выполняют сжигание с дальнейшим прокаливанием остатка при температуре 550–650 °С. Анализируемый образец ЛРС свежего аккуратно греют в тигле, не позволяя анализируемому образцу разбрызгивания. Тигель остужают в эксикаторе и далее взвешивают. Обжиг повторяют вплоть до стабильной массы, избегая сплавления полученной золы и спекания её со стенок тигля. В процессе сжигания никак не должно произойти возникновения пламени. В случае если уже после продолжительного прокаливании зола все ещё имеет черные частички, её обрабатывают теплой водой, процеживают посредством беззольного бумажного фильтра, осадок так же и фильтр сжигают, далее объединяют фильтрат и золу, аккуратно упаривают насухо, далее сжигают, уже после чего тигель с золой остужают в эксикаторе, далее взвешивают. Процесс сжигания повторяется вплоть до установления стабильной массы зольного остатка.

Содержание общей золы (X) в процентах в лекарственном средстве, свежем и высушенном ЛРС/ЛРП вычисляют согласно формуле:

$$x = \frac{m_1 \cdot 100}{m_2},$$

где, m_1 – масса золы, г;

m_2 – масса лекарственного средства или ЛРС/ЛРП, г.

Зола, нерастворимая в хлористоводородной кислоте. Определение содержания золы, нерастворимой в хлористоводородной кислоте проводят методом, приведенным в ОФС 1.2.2.2.0013.15. Зола, нерастворимая в хлористоводородной кислоте – это остаток после обрабатывания хлористоводородной кислотой золы общей и так же состоит в основном из кремнезёма.

В тигель, включающий в себя остаток после определения общей золы, добавляют 25 мл хлористоводородной кислоты разведенной 10 %, далее тигель прикрывают часовым стеклом и далее греют на кипящей водя-

ной бане либо на плитке вплоть до закипания смеси, потом подогревают на протяжении 10 минут. Уже после остывания, содержимое тигля процеживают посредством беззольного фильтра, внося на него осадок, также обмывая часовое стекло теплой водой. Фильтр с полученным осадком промывают теплой водой вплоть до нейтральной реакции промывных вод согласно универсальной индикаторной бумаге, перемещают его в этот же тигель, сушат, далее прокаливают до присутствия красном калении (550 — 650 °С), остужают в эксикаторе и взвешивают. Обжиг выполняют вплоть до постоянной массы остатка.

$$x = \frac{m_1 \cdot 100}{m_2},$$

где m_1 – масса золы, г;

m – масса золы фильтра, г (если золы последнего более 0,002 г);

m_2 – масса сырья/препарата, г.

3.5. ОПРЕДЕЛЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ ЭКСТРАКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ В ЛЕКАРСТВЕННОМ РАСТИТЕЛЬНОМ СЫРЬЕ И ЛЕКАРСТВЕННЫХ РАСТИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТАХ

Показатель «экстрактивные вещества» характеризует содержание в ЛРС/ЛРП всей суммы биологически активных и балластных веществ, извлекаемых экстрагентом. Образец экстрагента приводится в фармакопейной статье либо нормативной документации на ЛРС/ЛРП.

Определение содержания экстрактивных веществ проводят гравиметрически одним из описанных методов предложенных в ОФС.1.5.3.0006.15 ГФ РФ XIV издания. Содержания экстрактивных веществ определяют гравиметрически одним из приведенным ниже методов. При отсутствии определенных предписаний в фармакопейной статье либо нормативной документации применяют метод 1.

Метод 1. Однократная экстракция. Около 1 г (точная навеска) измельченного ЛРС/ЛРП, прошедшего через сито с отверстиями величиной 1 мм, помещают в коническую колбу вместительностью 250 мл, добавляют 50 мл растворителя, показанного в подходящей фармакопейной

статье либо нормативной документации на ЛРС/ЛРП, колбу накрывают пробкой, взвешивают (с погрешностью $\pm 0,01$ г) далее оставляют на один час. Потом колбу соединяют с обратным холодильником, нагревают, поддерживая низкое кипение на протяжении 2 ч. Уже после остывания колбу с содержимым вновь накрывают этой же пробкой и взвешивают на весах. Потерю в массе содержимого колбы возмещают тем же растворителем. Экстракт, находящейся в колбе основательно перемешивают и процеживают посредством применяя сухой бумажный фильтр в сухую колбу объемом 150–200 мл. 25,0 мл приобретенного фильтрата пипеткой перемещаем в заранее подсушенную при температуре от 100 до 105 °С до стандартной массы и четко взвешенную фарфоровую чашку диаметром 7–9 см и выпаривают экстракт на водяной бане до испарения воды. Чашку с высушим остатком сушат при температуре от 100 до 105 °С до стандартной массы, остужают в протяжении 30 мин в эксикаторе, на дне которого располагается соль кальция хлорид безводный, и незамедлительно взвешивают.

Расчет содержание экстрактивных веществ в сухом лекарственном растительном сырье/препарате в процентах (X) проводят по формуле:

$$X = \frac{m \cdot 100 \cdot 100 \cdot V}{a \cdot (100 - W) \cdot 25},$$

где m – масса сухого остатка, г;

a – навеска лекарственного растительного сырья/препарата, г;

W – влажность лекарственного растительного сырья/препарата, %;

V – объем экстрагента.

Метод 2. Многократная экстракция (подразумевает поочередную обработку сырья одним и этим же экстрагентом с дальнейшим получением суммарного экстракта).

Около 1 г (точная навеска) измельченного ЛРС/ЛРП, прошедшего через сито с отверстиями величиной 1 мм, помещают в коническую колбу вместительностью 250 мл, добавляют 50 мл растворителя, показанного в подходящей ФС либо нормативной документации на ЛРС/ЛРП, колбу накрывают пробкой, вешают (с ошибкой $\pm 0,01$ г) далее оставляют на один

час. Потом колбу соединяют с обратным холодильником, нагревают, поддерживая низкое кипение на протяжении 2 ч. Уже после остывания колбу с содержимым вновь накрывают этой же пробкой и взвешивают на весах. Потерю в массе содержимого колбы возмещают тем же растворителем. Экстракт, находящейся в колбе основательно перемешивают и процеживают посредством применяя сухой бумажный фильтр в сухую колбу объемом 150–200 мл. Фильтр с навеской вновь помещают в начальную колбу и так же повторяют данную процедуру в согласовании с числом экстракций сырья, нужном при получении экстракта (2-, 3- и наиболее кратном), каждый раз добавляя фильтрат в эту же колбу. 25,0 мл приобретенного фильтрата пипеткой перемещаем в заранее подсушенную при температуре от 100 до 105 °С до стандартной массы и четко взвешенную фарфоровую чашку диаметром 7–9 см и выпаривают экстракт на водяной бане до испарения воды. Чашку с высохшим остатком сушат при температуре от 100 до 105 °С до стандартной массы, остужают в протяжении 30 мин в эксикаторе, на дне которого располагается соль кальция хлорид безводный, и незамедлительно взвешивают.

Содержание экстрактивных веществ в абсолютно сухом лекарственном растительном сырье-препарате в процентах (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{m \cdot 100 \cdot 100 \cdot (V \cdot n)}{a \cdot (100 - W) \cdot 25},$$

где m – масса сухого остатка, г;

a – навеска ЛРС/ЛРП, г;

W – влажность ЛРС/ЛРП, %;

n – число экстракций;

V – объем экстрагента, используемый при однократной обработке ЛРС/ЛРП, мл.

Метод 3. Последовательная экстракция (подразумевает поочередную обработку сырья разными экстрагентами с расчетом содержания экстрактивных веществ в каждой фракции).

Около 1 г (точная навеска) измельченного лекарственного растительного сырья/препарата, прошедшего через сито с отверстиями величиной 1 мм, помещают в коническую колбу вместительностью 250 мл, добавляют 50 мл растворителя, показанного в подходящей фармакопейной статье либо НД на ЛРС/ЛРП, колбу накрывают пробкой, вешают (с ошибкой $\pm 0,01$ г) далее оставляют на один час. Потом колбу объединяют обратным холодильником, нагревают, поддерживая низкое кипение на протяжении 2 ч. Уже после остывания колбу с содержимым вновь накрывают этой же пробкой и взвешивают на весах. Утрату в массе содержимого колбы возмещают тем же растворителем. Экстракт, находящейся в колбе основательно перемешивают и процеживают посредством применяя сухой бумажный фильтр в сухую колбу объемом 150–200 мл.

Фильтр с навеской помещают в очищенную колбу и повторяют операцию с растворителем, показанным в соответствующей фармакопейной статье либо нормативной документации на ЛРС/ЛРП, фильтруя всякий раз в новые колбы. Из каждой полученной фракции 25,0 мл фильтрата пипеткой перемещают в отдельные фарфоровые чашки и выпаривают экстракт на водяной бане насуха. Высохшие остатки досушивают до стабильной массы и далее вновь взвешивают.

Содержание экстрактивных веществ в каждой фракции в абсолютно сухом лекарственном растительном сырье-препарате в процентах (X) вычисляют по формуле:

$$X = \frac{m \cdot 100 \cdot 100 \cdot V}{a \cdot (100 - W) \cdot 25},$$

где m – масса сухого остатка, г;

a – навеска ЛРС/ЛРП, г;

W – влажность ЛРС/ЛРП, %;

V – объем экстрагента, используемый при однократной обработке ЛРС/ЛРП, мл.

3.6. ОПРЕДЕЛЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ ДУБИЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ В ЛЕКАРСТВЕННОМ РАСТИТЕЛЬНОМ СЫРЬЕ И ЛЕКАРСТВЕННЫХ РАСТИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТАХ

Определение содержания дубильных веществ в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах проводят согласно ОФС.1.5.3.0008.18 титриметрическим либо спектрофотометрическими методами. Титриметрический способ состоит в установлении суммы дубильных веществ в пересчете на танин, а спектрофотометрический способ дает возможность устанавливать сумму дубильных веществ в пересчете на пирогаллол либо (+)-катехин в зависимости от группы дубильных веществ (гидролизуемые либо конденсируемые), в случае если в фармакопейной статье не показан иной стандартный образец.

Установление суммы дубильных веществ в пересчете на танин. Приблизительно два грамма (точная навеска) измельченного ЛРС/ЛРП, просеянного через сито с отверстиями размером 3 мм, помещают в коническую колбу вместительностью 500 мл, заполняют 250 мл подогретой воды и кипятят с обратным холодильником на плитке на протяжении 30 минут при периодическом размешивании. Полученное извлечение остужают до комнатной температуры так же процеживают посредством ваты в измерительную колбу объемом 250 мл, чтобы частички сырья/препарата не попали в колбу, доводят объем извлечения водой до метки и мешают. 25,0 мл полученного водного извлечения помещают в колбу на один литр, добавляют 500 мл воды, 25 мл раствора индигосульфокислоты и титруют при постоянном взбалтывании калия перманганата раствором 0,02 М вплоть до золотисто-желтого окрашивания.

Одновременно выполняют контрольный опыт: в коническую колбу емкостью 1000 мл наливают 525 мл воды, 25 мл раствора индигосульфокислоты и титруют при постоянном взбалтывании калия перманганата раствором 0,02 М вплоть до золотисто-желтого окрашивания.

Сумму дубильных веществ в пересчете на танин в абсолютно сухом сырье в процентах (X) рассчитывают по формуле:

$$X = \frac{(V - V_1 \cdot 0.004157 \cdot 250 \cdot 100 \cdot 100)}{a \cdot 25 \cdot (100 - W)},$$

где V – объем, израсходованного на титрование водного извлечения, мл;

V_1 – объем, израсходованного на титрование в контрольном опыте, мл;

a – навеска ЛРС/ЛРП, г;

W – влажность ЛРС/ЛРП, %.

3.7. ОПРЕДЕЛЕНИЕ МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОЙ ЧИСТОТЫ В ЛЕКАРСТВЕННОМ РАСТИТЕЛЬНОМ СЫРЬЕ И ЛЕКАРСТВЕННЫХ РАСТИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТАХ

Включает количественное определение жизнеспособных бактерий и грибов, а также выявляет определенные виды микроорганизмов, присутствие которых недопустимо в нестерильных лекарственных формах.

От каждой контролируемой серии лекарственного растительного препарата отбирают объединенную пробу, из которой выделяют образец для определения микробиологической чистоты — минимум 5 невскрытых потребительских упаковок общей массой не менее 50 г.

Перед испытанием потребительские упаковки вскрывают с помощью стерильных инструментов, отбирают из них пробу в равных количествах, перемешивают и переносят в стерильную емкость.

Для количественного определения аэробных микроорганизмов и грибов образец массой 10,0 г (плоды, кора, корни и корневища, почки и др.) или 2,0 г (трава, листья, цветки и другие с большим коэффициентом водопоглощения) переносят в стерильную колбу. При массе образца 10,0 г в колбу помещают 100 мл стерильного 0,9 % раствора натрия хлорида. Колбу с исследуемым образцом встряхивают на качалке или аппарате для встряхивания в течение не менее 15 мин. Полученный смыв считают разведением 1:10. При массе образца 2,0 г в колбу добавляют 200 мл стерильного 0,9 % раствора натрия хлорида. Полученный смыв считают разведением 1:100.

Если образец плохо смачивается, в колбу прибавляют поверхностно-активное вещество – стерильный твин-80 в количестве 0,1 % от объема раствора.

Из полученных смывов ЛРП, соответствующих разведениям 1:10 или 1:100, готовят последовательные десятикратные разведения в том же разбавителе. Количественное определение аэробных бактерий и грибов проводят чашечным агаровым методом, как указано в разделе 5.

Испытание на отсутствие *E. coli*, *Salmonella* и энтеробактерий, устойчивых к желчи, выполняют в соответствии с методами, приведенных в ОФС.1.2.4.0002.18 «Микробиологическая чистота» (Табл. 7).

Таблица 7

Микробиологическая чистота лекарственных растительных препаратов и лекарственного растительного сырья

Категория	Препараты	Рекомендуемые требования
4	А. Применяемые в виде настоев и отваров, приготовленных с использованием кипящей воды	<ul style="list-style-type: none"> • общее число аэробных микроорганизмов – не более 10^7 КОЕ в 1 г • общее число дрожжевых и плесневых грибов – не более 10^5 КОЕ в 1 г • <i>escherichia coli</i> – не более 10^2 КОЕ в 1 г • отсутствие бактерий рода <i>Salmonella</i> в 25 г
	Б. Приготовленные без использования кипящей воды	<ul style="list-style-type: none"> • общее число аэробных микроорганизмов – не более 10^5 КОЕ в 1 г • общее число дрожжевых и плесневых грибов – не более 10^4 КОЕ в 1 г • энтеробактерий, устойчивых к желчи – не более 10^3 КОЕ в 1 г • отсутствие <i>Escherichia coli</i> – в 1 г • Отсутствие бактерий рода <i>Salmonella</i> в 25 г

3.8. ОПРЕДЕЛЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ ТЯЖЕЛЫХ МЕТАЛЛОВ И МЫШЬЯКА В ЛЕКАРСТВЕННОМ РАСТИТЕЛЬНОМ СЫРЬЕ И ЛЕКАРСТВЕННЫХ РАСТИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТАХ

Для всех видов ЛРС и ЛРП ГФ РФ XIII и XIV издания нормирует такие показатели безопасности, как содержание тяжелых металлов, остаточного количества пестицидов, радионуклидов, микробиологическая чистота.

Определение содержания тяжелых металлов и мышьяка в ЛРС/ЛРП (ОФС.1.5.3.0009.15) вводится впервые.

Требования ОФС распространяются на методы количественного определения тяжелых металлов: свинца, кадмия, ртути и мышьяка в ЛРС и ЛРП.

Определение содержания тяжелых металлов и мышьяка в ЛРС и ЛРП проводят с использованием одного из следующих методов:

- атомно-абсорбционной спектрометрии;
- атомно-эмиссионной спектрометрии с индуктивно связанной плазмой;
- масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой.

Результаты, полученные при определении содержания тяжелых металлов и мышьяка в ЛРС, распространяются на ЛРП, произведенный из данной партии ЛРС.

ЛРП подвергаются выборочному контролю на содержание тяжелых металлов и мышьяка не реже одного раза в год (одна серия каждого наименования).

Процедура определения содержания тяжелых металлов и мышьяка в ЛРС и ЛРП состоит из следующих основных этапов:

1. Отбор пробы для определения остаточных пестицидов, тяжелых металлов и мышьяка. Отбор пробы проводится в соответствии с требованиями ОФС «Отбор проб лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных препаратов» в условиях, исключающих дополнительное загрязнение сырья.
2. Подготовка пробы.

3. Определение содержания тяжелых металлов и мышьяка в испытуемых пробах.
4. Определение соответствия сырья допустимым нормам.

Оборудование, реактивы, растворы

Для определения содержания тяжелых металлов и мышьяка в ЛРС/ЛРП используют оборудование, отвечающее требованиям ОФС на соответствующие методы анализа.

При выполнении исследований используют реактивы, предназначенные для спектральных методов анализа или марки «ос. ч.».

Приготовление растворов осуществляют в мерной посуде класса А или 1 класса точности, а их хранение – в пластиковой посуде (PMP, PFA, PP).

Используемая вода должна быть деионизованной (деионизированной) на ионнообменных смолах и соответствовать требованиям, предъявляемым к воде очищенной.

Определение содержания тяжелых металлов

и мышьяка методом атомно-абсорбционной спектроскопии

Аппаратура для метода атомно-абсорбционной спектроскопии

Определение содержания тяжелых металлов и мышьяка в ЛРС и ЛРП проводят на атомно-абсорбционном спектрометре с различными атомизаторами пробы (пламенный, электротермический), а также методом «холодного пара» и генерации гидридов (Рис. 3, 4).

Подготовка лабораторной посуды включает следующие последовательные этапы: обычная мойка посуды с раствором моющего средства, тщательное ополаскивание проточной водой питьевой, затем замачивание в натрия гидроксида растворе 1 % и водорода пероксиде, ополаскивание проточной водой питьевой с последующим замачиванием в течение 1 ч в хлористоводородной кислоты растворе 10 %, либо обработка посуды азотной кислоты раствором 1 %, ополаскивание водой для хроматографии 3–4 раза, сушка.



Рис. 3. Атомно-абсорбционный спектрометр с электротермическим атомизатором (www.analit-spb.ru)



Рис. 4. Атомно-абсорбционный спектрометр с пламенным атомизатором (www.laborant.net)

Приготовление стандартных растворов тяжелых металлов и мышьяка осуществляют в лабораторных условиях или используют готовые растворы стандартных образцов.

Подготовка проб к анализу

Пробоподготовка включает в себя предварительное измельчение пробы для определения остаточных пестицидов, тяжелых металлов и мышьяка с целью приготовления однородного образца и последующего взятия не менее двух параллельных навесок, деструкцию органической матрицы для перевода ионов металлов и мышьяка в раствор.

При отборе проб следует избегать контакта лекарственного растительного сырья и препаратов с предметами, содержащими определяемые металлы. Загрязнение лабораторной посуды железом, хромом и никелем может происходить при контакте с нержавеющей сталью, свинцом – с резиной, кадмием – с некоторыми видами пластмасс. Эти загрязнения контрольным опытом не учитываются и могут давать заметное завышение результатов.

Пробу сырья предварительно измельчают с помощью ножа или ножниц, затем в специальных лабораторных дробилках или мельницах-измельчителях и просеивают сквозь сито с размером отверстий 1 мм (ОФС «Оборудование»). ЛРС, расфасованные в пачки, дополнительно измельчают и просеивают сквозь сито с размером отверстий 1 мм.

ЛРП, расфасованные в фильтр-пакеты, дополнительно измельчают и просеивают сквозь сито с размером отверстий 1 мм.

Для дальнейшей подготовки к анализу рекомендуется использовать два метода подготовки пробы:

- сухая минерализация;
- мокрая минерализация.

Пробоподготовка сырья и препаратов к анализу заключается в деструкции органической основы пробы методами «сухой» (термической) минерализации, «мокрой» (кислотной) минерализации с последующим растворением остатка в водных растворах кислот или кислотной экстракции (неполной минерализации). При недостаточной чувствительности проводят концентрирование токсичных элементов с последующим атомно-абсорбционным определением их в органических растворах.

Метод «сухой» минерализации основан на полном разложении органических веществ путем сжигания анализируемой пробы в муфельной печи при контролируемом температурном режиме (Рис. 5).



Рис. 5. Муфельная печь (www.exiton-test.ru/equipment/laboratornyie-pechi)

Метод «мокрой» минерализации основан на полном разложении органических веществ пробы при нагревании в смеси концентрированных кислот. Проведение «мокрой» минерализации возможно в открытых системах (колбах Кьельдаля (Рис. 6), стеклянных стаканах), либо в закрытых системах (например, автоклав (Рис. 7), микроволновая система для пробоподготовки).

Метод пробоподготовки ЛРС и ЛРП к анализу выбирают в соответствии с аппаратным оснащением аналитической лаборатории. Для арбитражного контроля используют метод «мокрой» минерализации (с использованием микроволновой системы для пробоподготовки). Параллельно проводят холостой опыт.

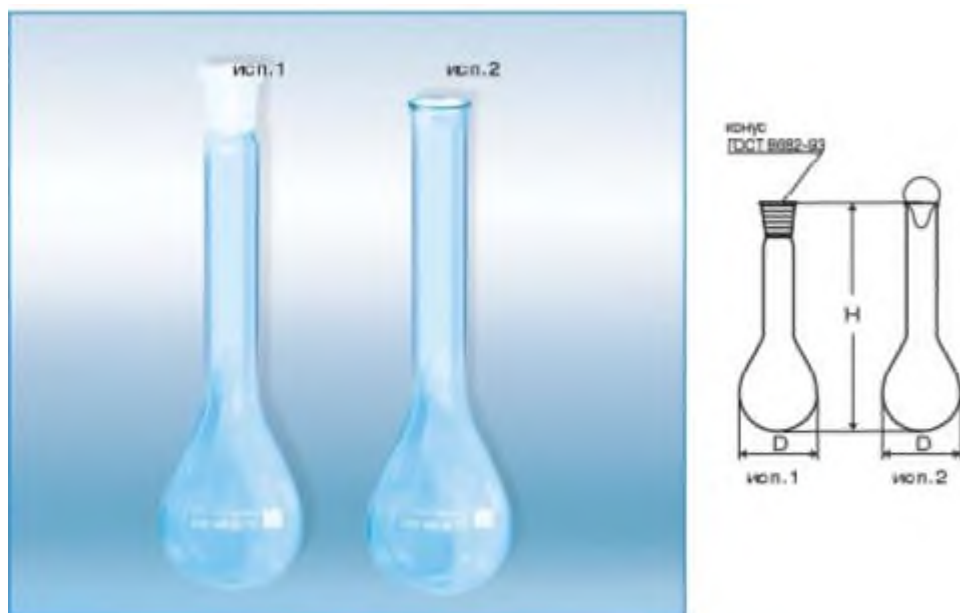


Рис. 6. Колбы Кьельдаля: 1 – с взаимозаменяемыми конусами;
2 – с цилиндрической горловиной (www.vilitek.ru)



Рис. 7. Автоклав (www.belvedor.com)

Метод 1а («сухая» минерализация, РЬ, Сd). Около 2,5 г (точная навеска) ЛРС/ЛРП помещают в фарфоровый, стеклоуглеродный, кварцевый или другой тигель и ставят в холодную муфельную печь. Озолнение образцов проводят постепенно, поднимая температуру печи на 50°С каждые 30 мин (во избежание воспламенения) до 480°С, выдерживают в печи

до полного озоления образца. После охлаждения пробу переносят во фторопластовый стакан, прибавляют 5 мл азотной кислоты концентрированной, свободной от свинца и кадмия, и оставляют на ночь. Затем нагревают пробу на электрической плитке и выпаривают до сухого остатка, после чего добавляют 1 мл фтористоводородной кислоты концентрированной и при сильном нагреве выпаривают досуха. Остаток охлаждают и обрабатывают 10 мл хлористоводородной кислоты разведенной (1:1) и упаривают до «влажных солей». Остаток доводят хлористоводородной кислоты раствором 2,5% до объема 10 мл.

Метод 1 б («сухая» минерализация, РЬ, Сd). Около 0,5-1,0 г (точная навеска) ЛРС/ЛРП помещают в тигель (из стеклоуглерода марки С-200, разрешается использование кварцевых и платиновых тиглей, фарфоровых с неповрежденной внутренней поверхностью), смачивают 0,5–1,5 мл серной кислоты концентрированной и осторожно нагревают на пламени газовой горелки, электрической плитке и др. до полного обугливания. Затем тигель охлаждают до комнатной температуры и прибавляют к его содержимому 1 мл азотной кислоты концентрированной и 5 капель серной кислоты концентрированной. После этого осторожно нагревают на электрической плитке до исчезновения бурых паров, избегая разбрызгивания, потом усиливают нагрев до исчезновения плотных белых паров. Затем тигель помещают в муфельную печь и прокаливают при температуре около 500 °С до получения зольного остатка. После чего тигель охлаждают до комнатной температуры и к его содержимому прибавляют 4 мл хлористоводородной кислоты раствора 6 М, закрывают крышкой и нагревают на кипящей водяной бане 15 мин. Затем крышку снимают и осторожно упаривают содержимое тигля до «влажных солей», после чего прибавляют 1 каплю хлористоводородной кислоты концентрированной и 5 мл горячей воды и нагревают в течение 2 мин. Полученный остаток количественно (трехкратно) переносят небольшими порциями при помощи воды для хроматографии в мерную колбу вместимостью 25 или 50 мл, фильтруя через беззольный фильтр, промытый хлористоводородной кис-

лоты раствором 0,1 М, и доводят водой для хроматографии до метки и перемешивают.

Метод 2а («мокрая» минерализация, РЬ, Сd). Около 1,0 г (точная навеска) ЛРС/ЛРП помещают в колбу Кьельдаля вместимостью 100 мл, прибавляют 7 мл азотной кислоты концентрированной, перемешивают до полного смачивания пробы. После этого к содержимому прибавляют 4 мл хлорной кислоты концентрированной и перемешивают. Колбу закрепляют под углом 45°С на песчаной бане, осторожно нагревают до появления бурых паров азота оксида и нагрев отключают. После полного прекращения выделения бурых паров температуру повышают до появления плотных белых паров и получения кислотного остатка 1–2 мл, колбу снимают с песчаной бани, охлаждают и количественно при помощи воды для хроматографии переносят ее содержимое в мерную колбу вместимостью 50 или 100 мл, фильтруя содержимое через беззольный фильтр (промытый хлористоводородной кислоты раствором 0,1 М), доводят объем раствора водой до метки и перемешивают.

Метод 2б («мокрая» минерализация, Нg). Около 0,5 г (точная навеска) ЛРС/ЛРП помещают в стеклянный стакан вместимостью 50 мл, смачивают водой, приливают 6 мл серной кислоты концентрированной и 3 мл азотной кислоты концентрированной. Перемешивают, стакан накрывают крышкой из стеклоглерида и оставляют в водяной бане на 1 сут. При температуре около 10–20 °С, затем переносят на водяную баню и нагревают при температуре 50–60 °С в течение 2 ч. После этого стакан охлаждают до комнатной температуры, снимают крышки из стеклоглерида и прибавляют 5 мл аммония персульфата раствора 5 %. Смесь перемешивают и оставляют в стакане на ночь при комнатной температуре. На следующий день содержимое стакана переносят в мерную колбу вместимостью 200 или 250 мл и проводят дальнейшее определение.

Метод 2в («мокрая» минерализация, Нg). Около 1,0 г (точная навеска) ЛРС/ЛРП помещают во фторопластовый стакан металлического тубуса, смачивают 6 мл смеси серной кислоты концентрированной и азотной кислоты концентрированной в соотношении 1:5. Стакан, закры-

тый фторопластовой крышкой, помещают в металлический тубус. Металлический тубус закрывают, помещают в сушильный шкаф, нагревают до 100 °С и выдерживают при этой температуре в течение 4 ч, далее его вынимают, охлаждают, вскрывают и количественно переносят содержимое фторопластового стакана в мерную колбу вместимостью 200 или 250 мл, и проводят определение.

Метод 2г («мокрая» минерализация, РЬ, Cd, As). Около 1,0 г (точная навеска) ЛРС/ЛРП помещают во фторопластовый стакан автоклава, смачивают 10 мл смеси хлористоводородной кислоты концентрированной и азотной кислоты концентрированной в соотношении 1:1. Стакан, закрытый фторопластовой крышкой, помещают в автоклав. Автоклав закрывают, помещают в сушильный шкаф, нагревают до 200⁰С и выдерживают при этой температуре 2 ч. Далее автоклав вынимают, охлаждают, вскрывают и количественно переносят содержимое фторопластового стакана в мерную колбу вместимостью 50 мл, фильтруя содержимое через беззольный фильтр, промытый хлористоводородной кислоты раствором 0,1М, доводят объем раствора водой до метки и перемешивают.

Метод 2д («мокрая» минерализация, РЬ, Cd, Hg, As). Мокрую минерализацию проводят в системе микроволнового разложения. Разложение в микроволновой системе возможно в различном аппаратурном исполнении при использовании различных кислот и реагентов. При использовании таких систем нужно придерживаться рекомендаций фирмы-изготовителя. Необходимо валидировать методику разложения ЛРС и ЛРП.

В качестве примера приводится следующая методика.

Около 0,5 г (точная навеска) измельченного ЛРС/ЛРП помещают в сосуд для микроволнового разложения, приливают 3 мл воды и 5 мл азотной кислоты концентрированной, осторожно перемешивают до полного смачивания и выдерживают в течение 5–10 мин. Сосуд герметично закрывают, помещают его в защитный кожух и затем в ротор микроволновой системы. Далее проводят обработку по программе, приведенной в таблице 8.

Программа обработки образцов лекарственного растительного сырья/препарата в системе микроволнового разложения

Этап	Время, мин	Температура, °С	Мощность излучения, Вт
1	5	80	до 350
2	3,5	160	до 800
3	4,5	190	до 1000
4	12	190	до 800

В конце цикла сосуды охлаждают на воздухе, открывают и полученный прозрачный или с небольшим осадком раствор количественно переносят в мерную колбу вместимостью 25 мл, фильтруя через беззольный фильтр, промытый хлористоводородной кислоты раствором 0,1 М, затем доводят объем раствора водой до метки и перемешивают.

Допускается проведение пробоподготовки с использованием систем для минерализации проб (микроволновые, автоклавные и т.д.) с валидацией по образцам с известным содержанием элементов.

Проведение измерений

Измерения проводят различными вариантами метода атомно-абсорбционной спектроскопии с разными способами атомизации пробы. Чувствительность измерения в атомно-абсорбционном анализе для пламенного метода составляет 0,01–10 мкг/мл, для непламенных — 0,0001–0,1 мкг/мл. Ртуть определяют методом атомно-абсорбционной спектроскопии с применением техники «холодных паров».

Анализ проб на содержание свинца и кадмия осуществляют пламенным вариантом (Табл. 9), свинца, кадмия и мышьяка с использованием электротермического атомизатора (Табл. 10); ртути — на ртутном анализаторе или с использованием ртутно-гидридной приставки к атомно-абсорбционному спектрометру, мышьяка — с использованием ртутно-гидридной приставки к атомно-абсорбционному спектрометру в соответствии с условиями анализа элементов (Табл. 9).

**Ориентировочные параметры определения тяжелых металлов
и мышьяка методом атомно-абсорбционной спектрометрии
(пламенный вариант)**

Металл	Длина волны, нм	Ширина щели, нм	Тип пламени	Чувствительность, мкг/мл
Кадмий	228,8	0,3	В-А	0,025
Свинец	283,3	0,4	В-А	0,50
Ртуть	253,7	0,7	"холодный пар"	0,002
Мышьяк	193,7	0,5		0,002

Примечание: тип пламени: В – воздух, А – ацетилен в соответствии с требованиями инструкции по эксплуатации фирмы изготовителя.

Обработку полученного аналитического сигнала для ртути и мышьяка осуществляют по высоте пика.

Стадия высушивания зависит от кислотного, органического, минерального состава пробы и конструктивных особенностей прибора.

Обработку полученного аналитического сигнала для кадмия, свинца и мышьяка осуществляют по площади пика.

Параметры определения тяжелых металлов и мышьяка со стадиями высушивания, озоления (пиролиза), атомизации и отжига (очистки) исследуемых проб отрабатываются для конкретных приборов в соответствии с инструкцией по эксплуатации прибора.

Таблица 10.

**Ориентировочные параметры определения тяжелых металлов
и мышьяка методом атомно-абсорбционной спектрометрии
(электротермический вариант)**

Металл	Длина волны, нм	Ширина щели, нм	Стадия озоления (пиролиза)		Стадия атомизации		
			T, °C	tсек, с	T, °C	tсек, с	t _{инт} , с
Кадмий	228,8	0,20-0,5	300-600	8-25	1300-1700	3-5	3-5
Свинец	283,3	0,20-0,5	500-800	8-25	1600-2000	3-5	3-5
Мышьяк*	193,7	0,20-0,5	800-1400	8-15	2200-2600	3-5	3-5

Примечание: T, °C – температура озоления, атомизации; tсек, с – время озоления, атомизации; тинт, с – время интегрирования; * – при использовании коректора Зеемана

Для уменьшения влияния минерального состава лекарственного растительного сырья или препарата на исследуемые элементы используют:

1. Кювету с пластиной (платформой).
2. Модификаторы матрицы.
3. Разбавление анализируемого раствора.

Подготовку атомно-абсорбционного спектрометра к работе осуществляют в соответствии с инструкцией по эксплуатации прибора с учетом особенности измерения низких концентраций элементов.

Результатом измерений является величина атомного поглощения элемента, полученная в абсорбционном режиме с доверительной вероятностью $P=0,95$.

Обработка результатов измерений и определение соответствия тяжелых металлов в сырье допустимым нормам

Обработку результатов проводят с использованием компьютерных программ. При ручной обработке данных строят график зависимости абсорбции от концентрации. Допускается применять линейную, кусочно-линейную или сглаженную нелинейную аппроксимацию градуировочной функции с коэффициентом корреляции не менее 0,990. В расчетах используют среднее арифметическое значение 3 параллельных измерений.

Результаты определения содержания тяжелых металлов в испытуемом образце (С) следует считать как среднее арифметическое 3 параллельных определений с точностью до 0,001 мкг.

Содержание металла в испытуемом ЛРС/ЛРП (X) в мкг/г вычисляют по формуле:

$$X = \frac{C_x}{a} - C_k \cdot V_k,$$

где C_x – концентрация металла в испытуемом растворе, мкг/мл;

V – разведение, мл;

C_k – концентрация металла в контрольном опыте, мкг/мл;

V_k – объем контрольной пробы, мл;

a – навеска сырья/препарата, г.

Методики определения тяжелых металлов и мышьяка в ЛРС и ЛРП должны быть валидированы. Выбор методики измерения аналитического сигнала (по градуировочной кривой или методом «стандартных добавок») для конкретных объектов исследования определяется в ходе валидации методики.

Альтернативные способы пробоподготовки и проведения результатов измерений

При проведении определения содержания тяжелых металлов в ЛРС и ЛРП методами атомно-абсорбционной спектрометрии; атомно-эмиссионной спектрометрии с индуктивно связанной плазмой; масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой; рентгенофлуоресцентной спектрометрии могут быть использованы способы пробоподготовки и проведения результатов измерений, приведенные ниже.

Метод 1 (сухая минерализация). Метод соответствует методу 1б («сухая» минерализация, РЬ, Cd), приведенному в разделе «Подготовка проб к анализу» для атомно-адсорбционной спектрометрии.

Метод 2 (мокрая минерализация). Метод соответствует методу 2д («мокрая» минерализация, РЬ, Cd, Hg, As), приведенному в разделе «Подготовка проб к анализу» для атомно-адсорбционной спектрометрии.

Проведение измерений

Определение содержания кадмия, ртути, мышьяка, свинца проводят методом калибровочной кривой. Для этого из стандартных образцов элементов с концентрацией 1000 мг/дм³ готовят серию градуировочных растворов, содержащих заявленные элементы в концентрациях (Табл. 11).

Таблица 11

Градуировочный раствор	Концентрация, мг/дм³
№1	0,003
№2	0,01
№3	0,03
№4	1,0
№5	4,0
№6	10

Приготовление градуировочных растворов.

Для приготовления градуировочных растворов используют готовые растворы стандартных образцов (ГСО) состава ионов металлов отечественного или зарубежного производства (CRM) с концентрацией элементов 1000 мг/дм^3 в азотной или хлористоводородной кислоте с массовой долей кислоты не менее 1 %.

Измерения для каждого градуировочного раствора выполняют не менее 5 раз. С помощью программы обработки данных полученные результаты для каждого градуировочного раствора усредняют и строят линейную градуировочную характеристику (калибровочную кривую) зависимости выходного сигнала от концентрации определяемых элементов в градуировочном растворе (мг/дм^3).

Градуировочная характеристика должна быть линейной во всем диапазоне измеряемых концентраций с коэффициентом корреляции не менее 0,990, который определяется автоматически, без вмешательства оператора.

По значению выходного сигнала испытуемого раствора с использованием градуировочной характеристики и программы обработки данных находят концентрацию определяемых элементов в анализируемом растворе (мг/дм^3).

За результат измерений принимают среднее арифметическое 3 параллельных определений одной пробы.

Предельно допустимое содержание тяжелых металлов не должно превышать значений, приведенных в таблице 12.

Таблица 12

Предельно допустимое содержание тяжелых металлов и мышьяка в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах

Металл	Предельно допустимое содержание, мг/кг
Свинец	6,0
Кадмий	1,0
Ртуть	0,1
Мышьяк	0,5

Примечание: в соответствии с требованиями безопасности, принятыми в Российской Федерации.

Методы определения содержания тяжелых металлов и мышьяка в ЛРС и ЛРП проводят по ОФС.1.5.3.0009.15.

Предельно допустимое содержание тяжелых металлов не должно превышать значений, приведенных в ОФС.1.5.3.0009.15, в соответствии с требованиями безопасности, принятыми в Российской Федерации.

3.9. ОПРЕДЕЛЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ РАДИОНУКЛИДОВ В ЛЕКАРСТВЕННОМ РАСТИТЕЛЬНОМ СЫРЬЕ И ЛЕКАРСТВЕННЫХ РАСТИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТАХ

Определение содержания радионуклидов в ЛРС и ЛРП проводят в соответствии с ОФС.1.5.3.0001.15.

Государственному контролю на радиационную безопасность подлежат ЛРС/ЛРП, выпускаемые предприятиями различных форм собственности на территории Российской Федерации и ввозимые на территорию Российской Федерации.

Радиационный контроль проводится в отношении ЛРС и ЛРП, независимо от формы выпуска, на этапах разработки и постановки на производство лекарственных средств, при переработке, производстве, хранении, транспортировании, закупке, ввозе в страну, сертификации и реализации (далее обращение лекарственного растительного сырья/препаратов).

Термины и определения

В настоящей общей фармакопейной статье применяются следующие термины и определения:

Счетный образец – аналитическая проба – определенное количество пробы, выделенной методом квартования из объединенной пробы, для измерения её радиационных параметров.

Радиоактивность – свойство некоторых радионуклидов подвергаться радиоактивному распаду.

Активность радионуклида число ядерных превращений (N), происходящих в данном количестве вещества, в промежуток времени (t), отнесенное к этому промежутку времени:

$$A = - dN/dt$$

Единица активности в СИ – Беккерель (Бк) – одно ядерное превращение в секунду.

Зиверт (Зв) – единица эквивалентной дозы, соответствующей определенному виду излучения (α , β , γ), т.е. количество излучения, которое проникло внутрь с учетом тканевого сопротивления.

$$1 \text{ Зв} : 1000 = 1 \text{ мЗв (миллизиверт)}$$

Удельная активность радионуклида (a) – активность вещества (A), отнесенная к массе (т) испытуемой пробы:

$$a = A/t \text{ (Бк/кг)}$$

Концентрирование удельной активности – процедура приготовления счетного образца путем высушивания, обугливания, озоления или химического концентрирования.

Средства измерения включают в себя необходимые для определения удельной активности радионуклидов цезия-137 и стронция -90:

- радиометрическую установку с приспособлениями для экспонирования счетных образцов;
- методики выполнения измерений на данной радиометрической установке;
- методики приготовления счетных образцов вместе с необходимыми устройствами, приспособлениями и инструментами.

Радиационный контроль – применение средств измерений для определения соответствия испытуемых образцов требованиям нормативов радиационной безопасности.

Общие положения

Настоящая общая фармакопейная статья рассматривает вопросы радиационного контроля ЛРС и ЛРП, в том числе и сборов из ЛРС, применяемых в сфере обращения лекарственных средств.

Радиационный контроль лекарственных средств проводится в соответствии с требованиями закона «О радиационной безопасности населения» и «Правил сертификации лекарственных средств». Радиационный контроль лекарственных средств отечественного и зарубежного произ-

водства на территории Российской Федерации осуществляется уполномоченными на это органами.

При проведении радиационного контроля ЛРС и ЛРП выполняются следующие основные процедуры:

- отбор проб из партии ЛРС/серии ЛРП;
- приготовление счетных образцов с концентрированием удельной активности в случае необходимости;
- измерение активности стронция-90 и цезия-137 в счетных образцах;
- расчет результатов измерений и погрешности исследований;
- определение соответствия ЛРС/ЛРП критериям радиационной безопасности.

Отбор проб для радиационного контроля проводят в соответствии с требованиями ОФС «Отбор проб лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных препаратов».

Подготовку счетных образцов ЛРС/ЛРП для определения удельной активности Sr-90 и Cs-137 проводят на основании настоящей общей фармакопейной статьи.

Метрологические характеристики средств измерений должны подтверждаться поверкой органами Государственной метрологической службы в установленные сроки с выдачей свидетельства о поверке.

Персонал, осуществляющий радиационный контроль ЛРС/ЛРП, должен пройти соответствующее обучение для работы на радиометрических установках, освоить методики приготовления счетных образцов и методики выполнения измерений.

Результатом измерения активности радионуклидов в счетном образце является интервал значений активности от $(A - \Delta A)$ до $(A + \Delta A)$, в котором с вероятностью $P=0,95$ находится значение измеряемой величины A (Бк):

$$A - \Delta A < A \leq A + \Delta A$$

где A – значение измеренной активности радионуклида на данной радиометрической установке, Бк;

ΔA – значение погрешности при измерении A на данной радиометрической установке, Бк.

Пример. При измерении активности радионуклида получены следующие значения: $A=75$ Бк; $\Delta A=20$ Бк.

$$75 - 20 < 75 \leq 75 + 20 \rightarrow 55 < 75 \leq 95$$

С вероятностью $P=0,95$ значение измеряемой величины A (Бк) находится в интервале от 55 до 95 Бк.

Если часть интервала от $(A - \Delta A)$ до A или $\{(A - \Delta A) - A\}$ находится в области отрицательных значений, то следует считать, что с вероятностью $P=0,95$ значение величины A находится в интервале:

$$\text{от } 0 \text{ до } (A + \Delta A) \text{ или } \{0 - (A + \Delta A)\}$$

Пример. При измерении активности радионуклида получены следующие значения: $A=15$ Бк; $\Delta A = 20$ Бк.

$$15 - 20 < 15 \leq 15 + 20 \quad (1) \rightarrow 0 < 15 \leq 35$$

С вероятностью $P=0,95$ значение измеряемой величины A (Бк) находится в интервале от 0 до 35 Бк.

Если значение измеренной активности $A < 0$, то следует считать, что значение величины A находится в интервале от 0 до M или $(0 - \Delta A)$.

Пример. При измерении активности радионуклида получены следующие значения:

$$A = -5 \text{ Бк}; \Delta A = 20 \text{ Бк, т.к. } A < 0 - 5 < 0 \rightarrow 0 - 20$$

С вероятностью $P=0,95$ значение измеряемой величины A (Бк) находится в интервале от 0 до 20 Бк.

Результатом определения удельной активности радионуклидов (a) в ЛРС/ЛРП является интервал, характеризуемый соотношением:

$$a - \Delta a < a \leq a + \Delta a,$$

где a – значение удельной активности радионуклида в исследуемом ЛРС/ЛРП, Бк/кг;

Δa – значение погрешности, Бк/кг.

Порядок отбора проб ЛРС/ЛРП

Порядок отбора проб ЛРС/ЛРП включает выделение однородной по радиационному составу пробы для приготовления счетных образцов.

Отбор проб проводят в соответствии с требованиями ОФС «Отбор проб лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных препаратов».

Отбор пробы для радиационного контроля от партии ЛРС и от серии ЛРП имеют разные схемы отбора проб и разный объем выборки.

Отбор проб от партии представлен на схеме 3, отбор проб от серии ЛРП – на схеме 4.

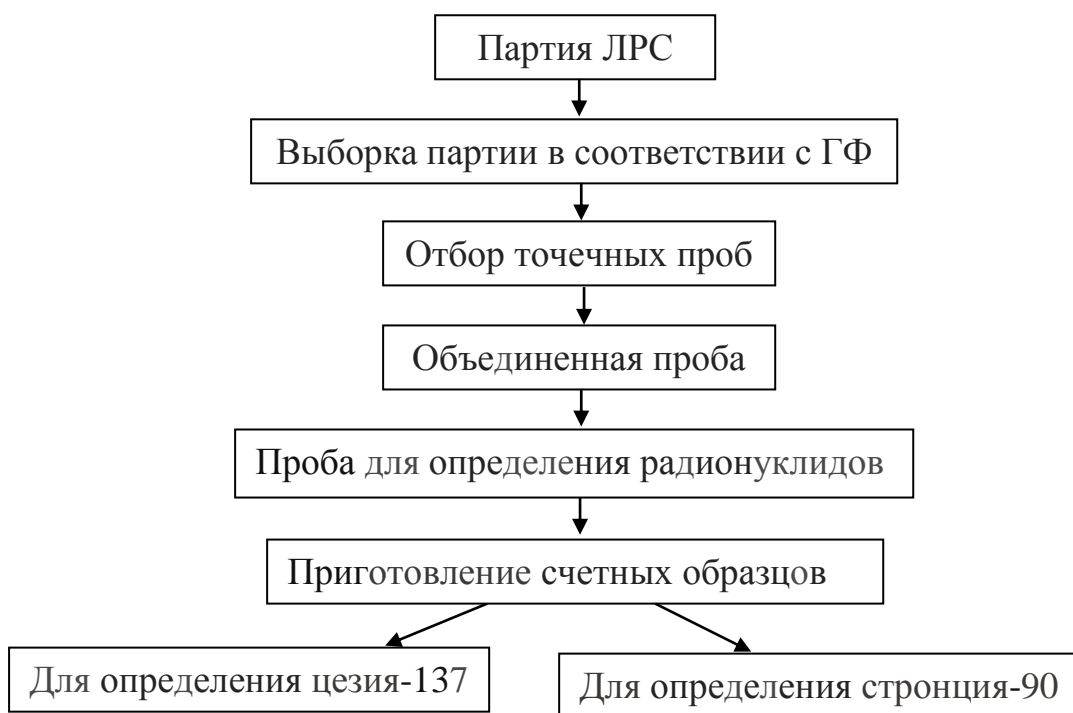


Схема 3. Порядок отбора проб от партии ЛРС для радиационного контроля и определения содержания радионуклидов 1

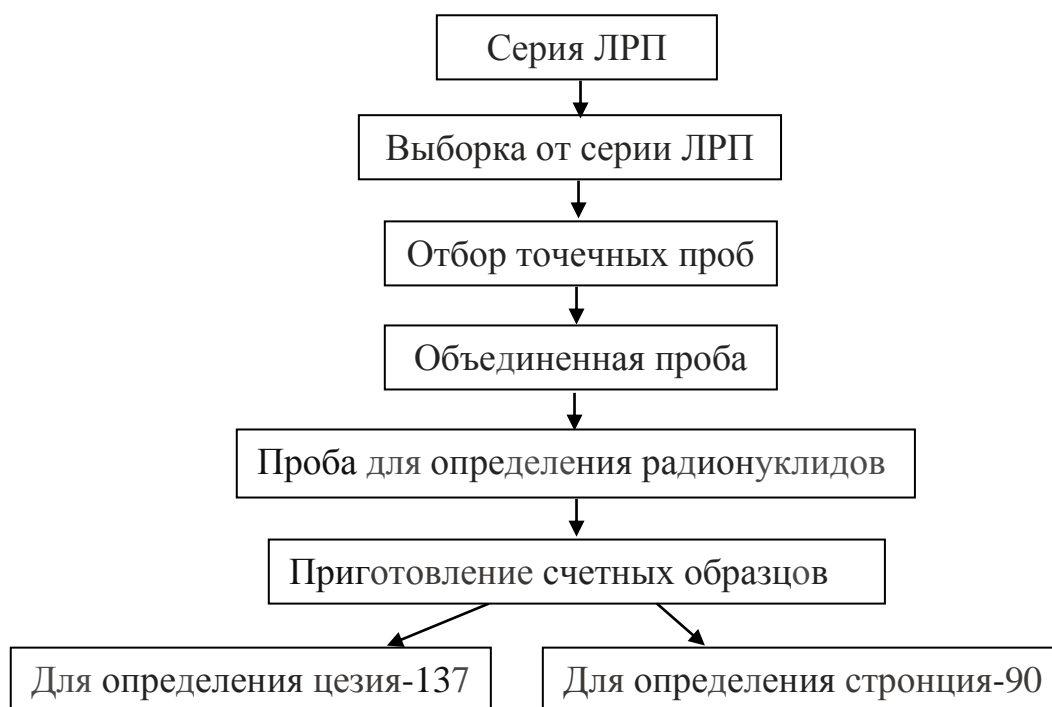


Схема 4. Порядок отбора проб от серии ЛРП для определения содержания радионуклидов

Определение удельной активности цезия-137 и стронция-90 в ЛРС/ЛРП

Для измерения удельной активности цезия-137 и стронция-90 в ЛРС/ЛРП и определения соответствия ЛРС/ЛРП критериям радиационной безопасности при оптимальных затратах времени и средств предложены три варианта подготовки счетных образцов.

В таблице 13 приведены массы ЛРС в зависимости от используемого варианта измерений. В случае отсутствия указаний в таблице 13, следует руководствоваться данными, приведенными в таблице 14. В таблице 14 приведены массы ЛРС/ЛРП в зависимости от морфологической группы и используемого варианта измерений.

Масса ЛРС/ЛРП в зависимости от используемого варианта измерений

№	Наименование ЛРС/ЛРП	Масса ЛРС/ЛРП (не менее), г					
		определение Cs-137			определение Sr-90		
		вариант измерений			вариант измерений		
		1-й	2-й	3-й	1-й	2-й	3-й
1	2	3	4	5	6	7	8
1.	Аллея корни	40	280	400	10	30	90
2.	Аниса плоды	40	400	600	10	30	90
3.	Аира корневища	45	300	600	8	30	90
4.	Березы почки	50	450	600	8	30	90
5.	Бессмертника цветки	15	150	250	4	30	90
6.	Боярышника плоды	50	350	600	15	40	90
7.	Брусники листья	30	170	350	8	40	90
8.	Багульника по- беги	30	225	350	5	40	90
9.	Валерианы корне- вища с корнями	40	300	450	9	30	90
10.	Девясила корне- вища с корнями	50	350	650	10	30	90
11.	Донника трава	25	150	300	6	30	90
12.	Дуба кора	50	300	500	8	30	90
13.	Душицы трава	25	200	300	6	30	90
14.	Зверобоя трава	30	170	350	8	30	90
15.	Крушины кора	25	300	400	8	30	90
16.	Кукурузы стол- бики с рыльцами	26	150	250	8	30	90
17.	Липы цветки	30	200	450	8	30	90
18.	Лопуха корни	40	350	500	8	30	90
19.	Льна семена	60	600	800	10	30	90
20.	Мать и мачехи листья	30	200	350	7	30	90
21.	Мелиссы трава	25	180	250	6	30	90
22.	Можжевельника плоды	50	400	600	12	30	90
23.	Ламинарии слоевища	40	600	800	15	30	90
24.	Мяты листья	25	180	250	8	30	90
25.	Ноготков цветки	16	180	270	6	30	90
26.	Ортосифона ли- стья (почечный чай)	30	260	400	8	30	90

1	2	3	4	5	6	7	8
27.	Пижмы цветки	25	220	350	5	30	90
28.	Подорожника листья	35	280	400	6	30	90
29.	Пустырника трава	20	180	300	5	30	90
30.	Расторопши плоды	50	800	800	12	30	90
31.	Родиолы корне- вища и корни	30	400	400	5	30	90
32.	Рябины плоды	60	600	600	12	30	90
33.	Сенны листья	40	250	250	8	30	90
34.	Спорыша трава	25	350	350	5	30	90
35.	Солодки корни	30	400	400	10	30	90
36.	Сосны почки	25	300	300	5	30	90
37.	Тмина плоды	45	500	500	10	30	90
38.	Толокнянки листья	35	450	450	8	30	90
39.	Тысячелистника трава	15	300	300	4	30	90
40.	Укропа плоды	40	500	500	9	30	90
41.	Фасоли створки	20	280	280	6	30	90
42.	Фенхеля плоды	40	500	500	9	30	90
43.	Фиалки трава	25	300	300	6	30	90
44.	Хвоща трава	25	280	280	8	30	90
45.	Хмеля шишки	20	300	300	4	30	90
46.	Чабреца трава	30	300	300	6	30	90
47.	Чага	25	400	400	6	30	90
48.	Череды трава	25	28	28	4	30	90
49.	Черники побеги	25	300	300	8	30	90
50.	Чистотела трава	30	300	300	6	30	90
51.	Шалфея листья	35	350	350	7	30	90
52.	Шиповника плоды	50	600	600	13	30	90
53.	Эвкалипта листья	30	400	400	9	30	90
54.	Элеутерококка корневища и корни	40	600	600	9	30	90
55.	Эрвы шерсти- стой трава	25	350	350	5	30	90

**Масса ЛРС/ЛРП в зависимости от морфологической группы
и используемого варианта измерений**

№	Наименование ЛРС/ЛРП	Масса * ЛРС/ЛРП (не менее), г					
		Определение Cs-137			Определение Sr-90		
		Вариант измерений			Вариант измерений		
		1-й	2-й	3-й	1-й	2-й	3-й
1.	Побеги	30	200	340	6	30	90
2.	Почки	40	300	450	7	30	90
3.	Цветки	25	200	300	6	30	90
4.	Плоды	50	400	600	10	30	90
5.	Листья	30	200	320	8	30	90
6.	Трава	30	200	300	6	30	90
7.	Кора	35	250	400	7	30	90
8.	Семена	60	600	800	10	30	90
9.	Корни	40	330	500	10	30	90
10.	Корневища	40	360	600	8	30	90
11.	Корневища с корнями	40	300	450	9	30	90

* Приведенные массы являются усредненными

**Определение Cs-137 при времени экспонирования
счетного образца 1800 с (30 мин)**

1-й вариант измерений предполагает использование аттестованной геометрии – чашки Петри, измельчение указанной массы до размера частиц, проходящих сквозь сито с отверстиями размером 2 мм (содержимое фильтр-пакетов может использоваться без дополнительного измельчения).

2-й вариант измерений предполагает использование аттестованной геометрии – сосуда Маринелли объемом 1 л, ЛРС/ЛРП категории «измельченное» (как правило, проходящее сквозь сито отверстиями размером 7 мм); допускается без измельчения анализировать цельное сырье/препарат, например, боярышника плоды, шиповника плоды, льна семена и т. д., при достаточной насыпной массе.

3-й вариант измерений предполагает использование аттестованной геометрии – сосуда Маринелли объемом 1 л (Рис. 8), измельчение

указанной массы ЛРС/ЛРП до размера частиц, проходящих сквозь сито с отверстиями размером 2 мм.

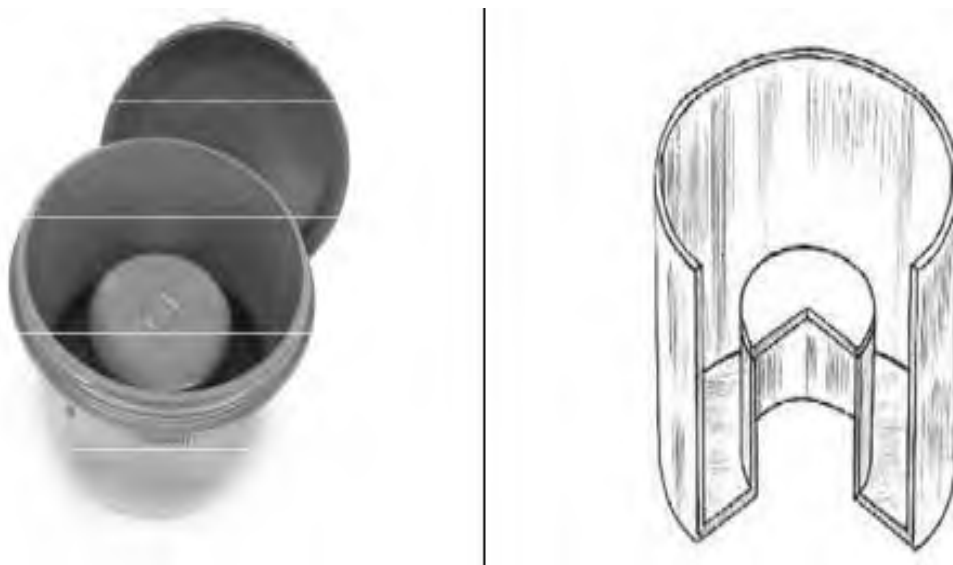


Рис. 8. Сосуд Маринелли – 1 литр (диаметр 80мм) (www.biolight.ru)

Определение Sr-90 при времени экспонирования счетного образца 1800 с (30 мин)

1-й вариант измерений предполагает использование аттестованной геометрии – кюветы, измельчение указанной массы до размера частиц, проходящих сквозь сито с отверстиями размером 1 мм.

2-й вариант измерений предполагает использование аттестованной геометрии - кюветы, измельчение с последующим озолением указанной массы.

3-й вариант измерений предполагает использование аттестованной геометрии кюветы, измельчение с последующим радиохимическим концентрированием.

Приготовление счетных образцов и измерение активности Sr-90 и Cs-137 в пробах ЛРС/ЛРП.

Подготовка проб к измерениям

Подготовка проб к измерениям заключается в отборе пробы, предварительном измельчении ЛРС/ЛРП с целью приготовления однородного счетного образца в соответствии с выбранным вариантом измерения, вы-

боре измерительной кюветы, определении объема ее заполнения, определении схемы анализа.

Пробу ЛРС/ЛРП предварительно измельчают с помощью ножа, секатора, мясорубки, терки, а затем в специальных лабораторных измельчителях, дробилках и мельницах, возможно использование кофемолки.

В зависимости от выбранного варианта измерения радиологическому испытанию подвергают ЛРС/ЛРП, измельченное до размера частиц, проходящих сквозь сито с отверстиями размером 7 мм, 2 мм и 1 мм.

Навеску для радиологического испытания определяют для каждого вида ЛРС/ЛРП с учетом выбора аттестованной геометрии, которая не может быть меньше указанной в таблице 13.

Приготовление счетного образца для измерения Cs-137 и Sr-90 зависит от измельченности поступившего на анализ сырья/препарата, используемого метода измерения и чувствительности используемой радиометрической установки (Рис. 9, 10, 11). Выбор аттестованных геометрий (гамма-спектрометр, сосуд Маринелли 1 л, чашка Петри; бета-спектрометр- измерительная кювета) зависит от результатов, полученных в процессе анализа (см. варианты измерений).



Рис. 9. Гамма-спектрометр со сцинтиляционным детектором (www.pribory-si.ru)



Рис. 10. Гамма-спектрометр с полупроводниковым детектором (www.theseuslab.by)

Измерение удельной активности Sr-90. Для измерения удельной активности Sr-90 используют бета-спектрометры с детектором, находящиеся в свинцовой защите. Минимальная измеряемая активность бета-спектрометров должна составлять 0,1–1,0 Бк (Рис. 12).



Рис. 11. Бета-спектрометры с детектором (www.deal.by)

Приготовление счетного образца для определения удельной активности Cs-137

Пробу измельчают и просеивают сквозь сито с отверстиями размером 2 мм для аттестованной геометрии – чашки Петри (1-й вариант измерений), 7 мм (2-й вариант измерений) или 2 мм (3-й вариант измерений) для сосуда Маринелли. Измельченное ЛРС/ЛРП помещают в сосуд Маринелли или в чашку Петри, масса сырья/препарата не может быть меньше указанной в таблице 12, и измеряют активность Cs-137.

Для определения массы измеряемого счетного образца сосуд взвешивают до и после его заполнения.

При получении отрицательного результата в чашке Петри (т.е. сырье/препарат относится ко второй или третьей группе радиационной безопасности) увеличивают массу счетного образца (2-й вариант измерений) и повторно проводят измерение активности цезия-137 в сосуде Маринелли. При получении результатов, соответствующих третьей груп-

пе по критериям радиационной безопасности, продолжают исследование по 3-му варианту измерений. Схема проведения радиационного контроля приведена на схеме 3.

Приготовление счетного образца для определения удельной активности Sr-90

Данная методика определения удельной активности Sr-90 рассчитана на равномерное распределение радионуклида по объему пробы, поэтому проба должна быть тщательно измельчена и перемешана:

а) отобранную пробу измельчают и просеивают сквозь сито с отверстиями размером 1 мм;

б) измельченное и просеянное ЛРС/ЛРП помещают в измерительную кювету; масса счетного образца должна быть не меньше указанной в таблице 12. Для определения массы измеряемого образца измерительную кювету взвешивают до и после заполнения;

в) измельченное и просеянное ЛРС/ЛРП помещают в измерительную кювету, тщательно перемешивают шпателем и уплотняют в ней специальным приспособлением; высота слоя счетного образца не должна превышать глубины кюветы;

г) проводят определение активности счетного образца на бета-спектрометре в соответствии с инструкцией к данному спектрометрическому комплексу. Как правило, при анализе ЛРС/ЛРП требуется 2-й вариант измерений.

С целью уменьшения погрешности измерения (да) допускаются методы термического и радиохимического концентрирования. Первоначально проводят термическое концентрирование, основанное на озолении массы счетного образца согласно данным таблицы 12.

Если по результатам 2-го варианта измерений $a - да < H$, то необходимо использовать 3-й вариант измерений с извещением контролирующей организации производителя или дистрибьютора оптовой сети. Если на основании повторного исследования вновь нельзя сделать однозначного вывода, то для дальнейшего концентрирования используют радиохимические методики.

При необходимости увеличения чувствительности применяемых методов измерения возможно использование утвержденных в установленном порядке методов термохимического концентрирования или частичного, или полного радиохимического выделения определяемого радионуклида. Допускается также использование методов концентрирования и радиохимического выделения, не указанных в приложениях, при условии их метрологической аттестации в РФ.

Термическое концентрирование

Термическое концентрирование основано на озолении порошка счетного образца ЛРС/ЛРП. Основным требованием является наличие достаточного объема пробы для получения от 3 до 7 г золы. Необходимо учитывать, что при озолении происходит концентрирование в среднем в 10 раз. Таким образом, навеска для озоления может составлять от 30 (2-й вариант измерений) до 90 г в случае необходимости увеличения массы счетного образца в 3-ем варианте измерений.

Измельченное и просеянное ЛРС/ЛРП переносят в предварительно взвешенные тигли. Для определения массы образца заполненные тигли вновь взвешивают и помещают в муфельную печь для озоления при температуре 600–800 °С. После окончания концентрирования золу переносят в измерительную кювету, выравнивают и уплотняют в ней с помощью специального приспособления. Проводят определение массы зольного остатка (с точностью до 0,01 г) по разнице между массой чистой и заполненной кюветы. Масса золы в кювете должна составлять от 3 до 7 г в случае проведения дополнительных измерений, необходимость которых указана в разделе «Измерение активности радионуклидов».

К термическому концентрированию относится также сушка при поступлении на испытание свежесобранного сырья.

Методики радиохимического концентрирования проб для бета-спектрометрического определения Sr-90 в ЛРС/ЛРП

I. *Используемые вещества:* хлористоводородная кислота концентрированная, азотная кислота концентрированная, аммиака раствор концентрированный 32 %, насыщенные растворы щавелевой кислоты и ам-

мония карбоната, натрия гидроксида раствор 20 %, «универсальная» индикаторная бумага, растворы носителей иттрия 50 мг/мл и стронция 50 мг/мл в пересчете на металлы, спирт и диэтиловый эфир.

II. *Приготовление раствора носителя иттрия*: Растворяют 21,6 г иттрия нитрата гексагидрата в 100 мл воды дистиллированной. Раствор фильтруют от возможных примесей через бумажный фильтр с синей полосой и отбирают параллельно три пробы по 1 мл. Каждую пробу разбавляют водой до 5 мл. Отобранные пробы нагревают до 80–90 °С и к каждой прибавляют 5 мл насыщенного раствора щавелевой кислоты. Осадок выдерживают в растворе в течение 2–3 ч и фильтруют через пористый фильтр N₂, 4, промывают 2 раза водой, спиртом и диэтиловым эфиром (по 2–3 мл). Осадок высушивают до постоянной массы при 45–50 °С. Весовая форма для пересчета-иттрия оксалат нанагидрат – $Y_2(C_2O_4)_3 \cdot 9 H_2O$. Коэффициент пересчета на металл- 0,295.

III. *Приготовление раствора носителя стронция*. Растворяют 12,1 г стронция нитрата в 100 мл воды дистиллированной. Раствор фильтруют, отбирают три пробы по 1 мл и разбавляют каждую до 5 мл водой. Пробы нагревают до 80–90 °С и прибавляют при перемешивании 2 мл насыщенного раствора аммония карбоната. Осадок выдерживают в течение 1 ч и фильтруют через пористый фильтр N₂ 4. Промывают по два раза водой, спиртом и диэтиловым эфиром (2–3 мл), высушивают до постоянной массы при 110–120 °С. Весовая форма для пересчета – стронция карбонат – SrCO₃. Коэффициент пересчета на металл 0,594.

IV. *Ход анализа*. Перед проведением анализа осадок носителей смыывают с фильтров минимальным количеством хлористоводородной кислоты раствора 6 М и собирают в отдельном стаканчике (т.е. по 50 мг стронция и иттрия в пересчете на металл).

1. К навеске озоленного ЛРС/ЛРП прибавляют раствор, содержащий носители. Нагревают на песчаной бане и постепенно прибавляют смесь концентрированных хлористоводородной и азотной кислот в объемном соотношении 3:1 ("царская водка") до растворения основной массы озоленного сырья/препарата (приблизительно 200 мл).

2. Осадок декантируют и промывают «царской водкой». Промывной раствор прибавляют к фильтрату. Осадок промывают водой и высушивают в сушильном шкафу при 80–90 °С, охлаждают и проводят регистрацию активности осадка на бета-спектрометре (как правило, активность подобных осадков находится на уровне фона).

3. Фильтрат осторожно нейтрализуют натрия гидроксида раствором 20 % при постоянном перемешивании до рН 3-4, используя универсальную индикаторную бумагу. Затем к раствору приливают при перемешивании аммиака раствор концентрированный 25 % до рН 8 и 5 мл насыщенного раствора аммония карбоната.

4. Выпавший осадок выдерживают в течение 30 мин в равновесии с раствором и фильтруют на воронке Бунзена, размером чуть меньше размера счетной кюветы, через двойной бумажный фильтр с синей полосой.

5. Осадок промывают 2–3 раза водой по 3–5 мл, спиртом и подсушивают (промыванием диэтиловым эфиром).

6. Фильтр с осадком осторожно снимают с воронки и помещают в счетную кювету.

7. Сушат при температуре 40–45 °С и измеряют активность образца на бета-спектрометре без учета удельной активности калия.

Примечания:

- при проведении концентрирования необходимо добавлять по 1 порции каждого раствора носителя на 2– г золы ЛРС/ЛРП;
- методика гарантирует выделение более 90 % равновесных стронция-90 и иттрия-90.

Измерение активности радионуклидов

Измерение удельной активности Cs-137. Для измерения удельной активности Cs-137 используют гамма-спектрометры со сцинтилляционными и полупроводниковыми детекторами, находящиеся в свинцовой защите, толщина которой должна быть не менее 50 мм. Минимальная измеряемая активность гамма-спектрометров должна составлять 3–10 Бк.

Установленная настоящей общей фармакопейной статьей масса анализируемой пробы в зависимости от выбранного варианта измере-

ния обеспечивает приемлемую погрешность получаемого результата при измерении в стандартной геометрии — чашка Петри или сосуд Маринелли (1 л).

Первоначально измерение активности проводят в аттестованной геометрии — чашке Петри; если по 1-му варианту измерений чувствительности гамма-спектрометра не хватает для получения достоверного результата, увеличивают массу счетного образца и в качестве измерительного сосуда используют сосуд Маринелли (2-й или 3-й вариант измерений).

Измерение активности проводят в соответствии с инструкцией к используемому гамма-спектрометру и настоящей общей фармакопейной статьей.

Последовательность проведения радиационного контроля на содержание Cs-137 приведена на схеме 5.

Примечание: допускается использование компьютеризованных гамма-, бета-спектрометрических комплексов с программным обеспечением.

Измерение удельной активности Sr-90. Для измерения удельной активности Sr-90 используют бета-спектрометры с детектором, находящиеся в свинцовой защите. Минимальная измеряемая активность бета-спектрометров должна составлять 0,1–1,0 Бк.

Приготовленный счетный образец в соответствии с вариантом измерения помещают в свинцовую защиту под детектор и проводят определение активности радионуклида.

Первоначально проводят измерение исходного (неозоленного) ЛРС/ЛРП в виде порошка с размером частиц, проходящих сквозь сито с отверстиями размером 1 мм (1-й вариант измерений). В случаях, когда чувствительности бета-спектрометра не хватает для измерения активности радионуклида, сначала проводят термическое концентрирование (озоление) – 2-й вариант измерений; если при этом не происходит уменьшение погрешности измерения, то увеличивают навеску для последующего озоления. Если полученный результат попадает в третью группу согласно

критериям радиационной безопасности, то радиационный контроль продолжают, проводят радиохимическое концентрирование.

Последовательность проведения радиационного контроля на содержание Sr-90 приведена на схеме 5.

Измерение проб нулевой активности

Как правило, активность большинства испытуемых образцов ЛРС/ЛРП не превышает 1 % от нормативного показателя. Такие счетные образцы называются образцами с «нулевой» активностью. При радиационном контроле основной задачей становится проверка соответствия счетного образца следующему уравнению:

$$Mnp Sr-90 = \frac{(A_0 \sqrt{H})_{Sr-90} \cdot \sqrt{t_0/t_{изм}}}{1 - (A_0 \sqrt{m_{пр} \cdot H})_{Cs-137} \cdot \sqrt{t_0/t_{изм}}},$$

где H – допустимый уровень удельной активности радионуклида в испытуемом веществе;

$m_{пр}$ – масса счетного образца для определения удельной активности Sr-90 или Cs-137, кг;

$t_0 = 3600$ с – время измерения, соответствующее определению минимальной измеряемой активности A_0 ;

$t_{изм}$ – время измерения данного счетного образца, которое не должно превышать 3600 с, в секундах;

$A_{0 Sr-90}$ – минимальная измеряемая активность Sr-90 по алгоритму «с учетом 40К», в данном случае $A_{0 Sr-90} = 0,6$ Бк, а при использовании алгоритма без учета 40К $A_{0 Sr-90} = 1,0$ Бк;

$A_{0 Cs-137}$ – минимальная измеряемая активность Cs-137; для сосуда Мари-нелли 1л эта величина равна 3,4 Бк, а при использовании чашки Петри – 1,7 Бк.

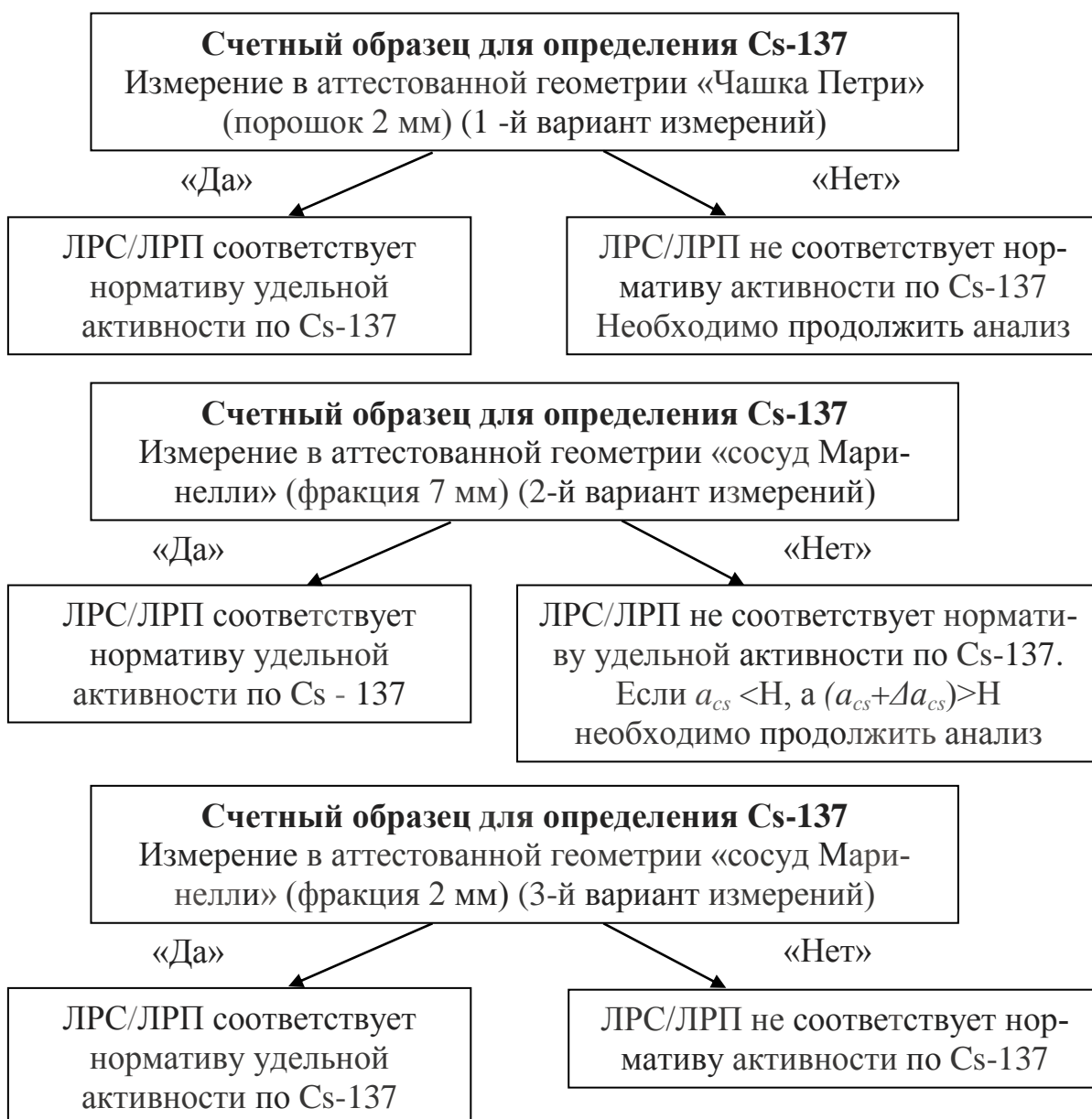


Схема 5. Схема проведения радиационного контроля на содержание Cs-137

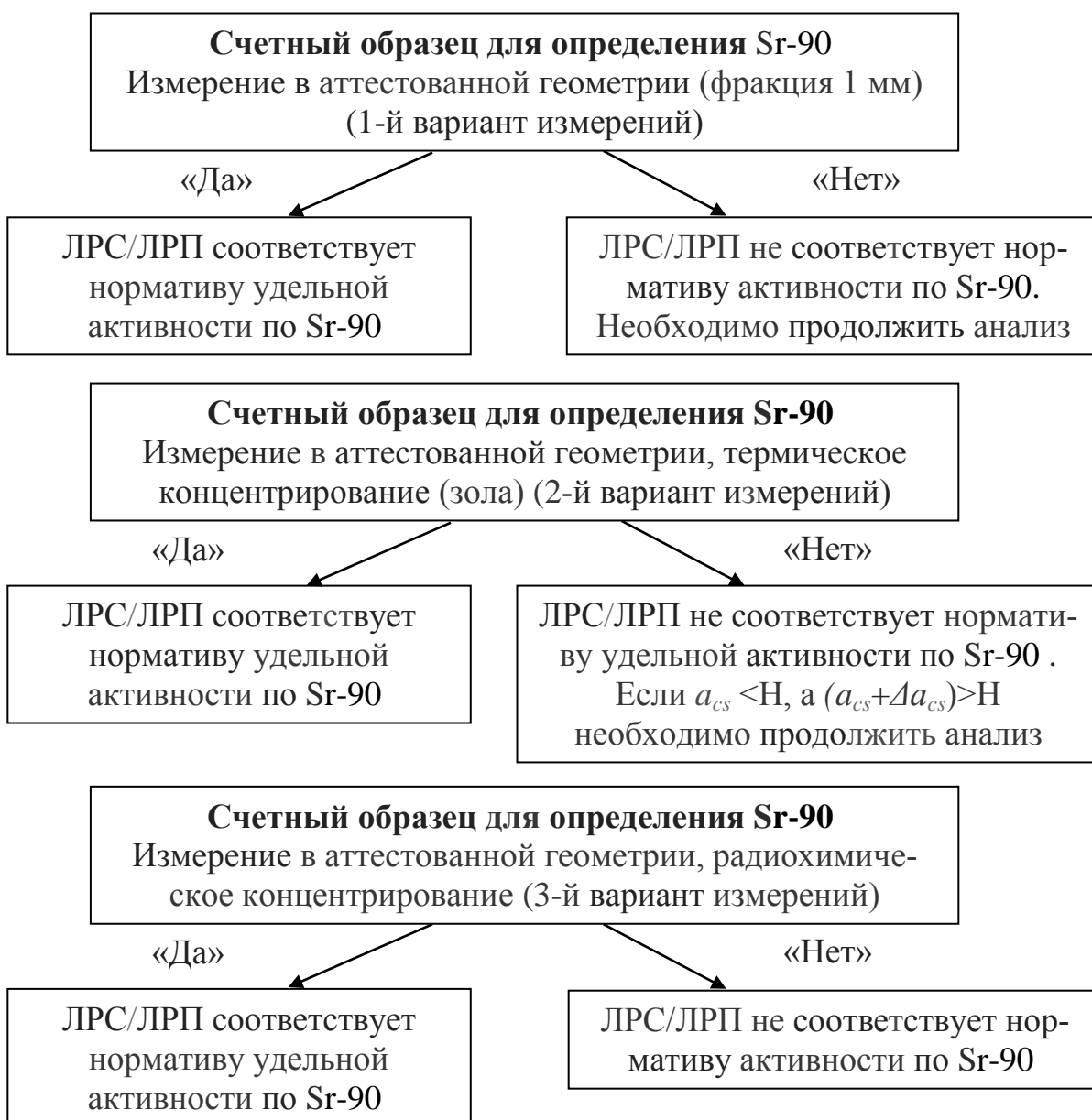


Схема 6. Схема проведения радиационного контроля на содержание Sr-90

В схемах под утвердительным ответом «Да» подразумевается олу-
ченного результата нормативу удельной активности Cs-137 и Sr-90 в
ЛРС/ЛРП. Ответ «Нет» – если ЛРС/ЛРП относится ко второй или третьей
группе (по критериям радиационной безопасности).

Измерение активных проб

Если по итогам проведенного радиационного контроля сырье/препарат по критериям радиационной безопасности относится к третьей группе, то окончательный вывод можно сделать только при соблюдении условия точности $\Delta B < 0,3$.

При измерении «активных проб» используют следующее уравнение:

$$\frac{(A_0)_{Sr90}}{(m_{пр} \cdot H)_{Sr90}} + \frac{(A_0)_{Cs137}}{(m_{пр} \cdot H)_{Cs137}} = 0,3$$

Исходя из него, можно вычислить массу счетного образца по следующему выражению:

$$m_{пр Sr90} = \frac{1}{0,3 - (A_0/m_{пр} \cdot H)_{Cs137}} \cdot \frac{(A_0)_{Sr90}}{(H)_{Sr90}}$$

Определение соответствия ЛРС/ЛРП требованиям радиационной безопасности. Для определения соответствия ЛРС/ЛРП критериям радиационной безопасности используют показатель соответствия B и погрешность его определения ΔB , значения которых рассчитывают по результатам измерений удельной активности Sr-90 и Cs-137 в пробе:

$$B = (a/H)_{Sr} + (a/H)_{Cs},$$
$$\Delta B = \sqrt{(\Delta a/H)_{Sr}^2} + \sqrt{(\Delta a/H)_{Cs}^2},$$

где a – измеренное значение удельной активности радионуклида в пробе;
 H – допустимый уровень удельной активности радионуклида в испытуемом веществе;

Δa – абсолютная доверительная ($P=0,95$) погрешность измерения удельной активности. ЛРС/ЛРП считается соответствующим критерию радиационной безопасности (первая группа), если:

$$B + \Delta B \leq 1$$

ЛРС/ЛРП должно признаваться несоответствующим критерию радиационной безопасности (вторая группа), если:

$$B - \Delta B > 1.$$

Переход на 2-й и 3-й вариант измерений проводится с одновременным извещением производителя или дистрибьютора розничной сети.

Если величина $(B + \Delta B) > 1$, а $(B - \Delta B) \leq 1$ (третья группа), то прежде чем принять решение по растительному сырью/препарату следует иметь в виду, что при проведении более точных измерений существует вероятность уменьшения ΔB и перенос отнесения ЛРС/ЛРП из третьей группы в первую. В подобной ситуации рекомендуется:

- при измерении удельной активности Cs-137 увеличить массу счетного образца, используя для измерения вместо чашки Петри сосуд Маринелли (1,0л);
- при измерении удельной активности Sr-90 первоначально озолить сырье/препарат и провести повторное измерение, если при этом растительное сырье/препарат остается в третьей группе, необходимо увеличить навеску растительного сырья/препарата для озоления с 30 до 70 г или использовать метод радиохимического концентрирования, или увеличить время экспозиции до 360° С.

Результаты измерений удельной активности радионуклидов в пробе должны удовлетворять условию точности:

$$\Delta B < 0,3.$$

Для определения соответствия ЛРС/ЛРП критериям радиационной безопасности используют нормативы, приведенные в таблице 15.

Таблица 15

Пределы допустимого содержания радионуклидов в лекарственном растительном сырье/ лекарственном растительном препарате

Радионуклиды	Допустимая удельная активность радионуклида, Бк/кг, не более
Cs-137	400
Sr-90	200

Радиационный контроль ЛРС и ЛРП имеют право проводить уполномоченные на это организации.

Метрологические характеристики средств измерений должны подтверждаться поверкой органами Государственной метрологической службы в установленные сроки с выдачей свидетельства о поверке.

Персонал, осуществляющий радиационный контроль ЛРС/ЛРП, должен пройти соответствующее обучение для работы на радиометрических установках, освоить методики приготовления счетных образцов и методики выполнения измерений.

Для определения соответствия ЛРС/ЛРП критериям радиационной безопасности используют нормативы, приведенные в ОФС.1.5.3.0001.15.

ЛРС/ЛРП, качество которого не соответствует установленным нормативам, изымается из обращения.

3.10. ОПРЕДЕЛЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ ОСТАТОЧНЫХ ПЕСТИЦИДОВ В ЛЕКАРСТВЕННОМ РАСТИТЕЛЬНОМ СЫРЬЕ И ЛЕКАРСТВЕННЫХ РАСТИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТАХ

Определение данного показателя является обязательным для ЛРС и ЛРП, получаемых от культивируемых лекарственных растений, независимо от формы выпуска, на этапах переработки ЛРС, при производстве ЛРП, закупке, ввозе в страну, хранении, транспортировании, сертификации и реализации.

Определение содержания остаточных пестицидов в ЛРС и ЛРП ОФС.1.5.3.0011.15 вводится впервые.

Содержание остаточных пестицидов, как правило, определяют в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах, получаемых от культивируемых лекарственных растений.

Термины и определения

В настоящей общей фармакопейной статье использованы следующие определения.

Пестициды – химические или биологические препараты, используемые для борьбы с вредителями и болезнями растений, сорными растениями, вредителями хранящейся сельскохозяйственной продукции, бытовыми вредителями и внешними паразитами животных, а также для регу-

лирования роста растений, предуборочного удаления листьев (дефолианты), предуборочного подсушивания растений (десиканты).

Остаточные пестициды – вещества, включающие в себя остаточное количество пестицидов и любые производные пестицидов (продукты конверсий, реакций, метаболиты, примеси).

Проба для определения остаточных пестицидов и тяжелых металлов – определенное количество пробы, выделенной методом квартования из объединенной пробы.

Единицы измерения – мг/кг – количество мг пестицида в 1 кг лекарственного растительного сырья или лекарственного растительного препарата.

Средства измерений включают необходимые для определения содержания пестицидов приборы и методики выполнения измерений, имеющие нормированные метрологические характеристики.

Контроль на содержание остаточных количеств пестицидов – определение соответствия исследуемых объектов требованиям нормативной документации.

Общие положения

Для обеспечения достоверности анализируемое на содержание остаточных полученных результатов пестицидов ЛРС/ЛРП, как правило, должно иметь влажность не более 15 %.

В ЛРС и ЛРП определяют содержание остаточных пестицидов, в том числе хлорсодержащих: гексахлорциклогексана (ГХЦГ) и его изомеров (α -, β -, γ - ГХЦГ), дихлордифенилтрихлорметилметана (ДДТ) и его метаболитов (ДДД – дихлордифенилдихлорметилметана, ДДЕ дихлордифенилхлорэтилена), гексахлорбензол (ГХБ), алдрин, гептахлор и других.

Основные этапы определения содержания остаточных пестицидов в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах:

- отбор пробы для определения остаточных пестицидов, тяжелых металлов и мышьяка (ОФС «Отбор проб лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных препаратов»);

- подготовка пробы к определению;
- определение содержания остаточных пестицидов в испытуемых образцах;
- обработка результатов измерений;
- определение соответствия сырья допустимым нормам.

Пробы должны анализироваться немедленно, во избежание возможного разрушения остатков пестицидов. Если это невозможно, пробы сохраняют в герметичных контейнерах, пригодных для контакта с пищевыми продуктами, при температуре ниже 0⁰С в защищенном от света месте.

Все реактивы и растворители не должны содержать примесей, особенно пестицидов, которые могут влиять на результаты анализа.

Используемые аналитические методы должны удовлетворять требованиям ОФС «Валидация аналитических методик» и следующим критериям:

- выбранный метод является подходящим для комбинации остаточный пестицид/ лекарственное растительное сырье;
- при интерпретации результатов необходимо учитывать влияние некоторых компонентов (например, влияние дисульфида у растений семейства Крестоцветных);
- концентрации испытуемого раствора и раствора сравнения, а также настройки аппаратуры должны быть такими, чтобы аналитический сигнал, используемый для количественного анализа пестицидов, находился в пределах линейного диапазона используемого детектора;
- каждый пестицид извлекается в диапазоне 70–110 %;
- повторяемость и воспроизводимость метода: относительное стандартное отклонение (%) не должно превышать значений, указанных в таблице 16.

Для определения содержания пестицидов в пробе используется газовая (ГХ/МС) или жидкостная (ВЭЖХ/МС) хроматография с масс-спектрометрическим детектором. При отсутствии масс-спектрометрического

детектора можно использовать электронно-захватный или другие селективные детекторы. Определение проводится в соответствии с требованиями ОФС «Хроматография», «Газовая хроматография», «Высокоэффективная жидкостная хроматография» и «Масс-спектрометрия».

Таблица 16

**Аналитические характеристические параметры
в различных диапазонах концентрации вещества**

Диапазон концентрации вещества, мг/кг	Повторяемость (относительное стандартное отклонение, %)	Воспроизводимость (относительное стандартное отклонение, %)
0,001–0,01	30	60
>0,01–0,1	20	40
>0,1–1	15	30
>1	10	20

Лекарственные растительные препараты получают из лекарственного растительного сырья, которое соответствует по содержанию остаточных пестицидов требованиям настоящей общей фармакопейной статьи. Определение содержания остаточных пестицидов в лекарственных растительных препаратах проводят в случае обоснованных претензий.

Поставщик лекарственного растительного сырья должен предоставить протокол анализа на поставляемую партию лекарственного растительного сырья, в котором указываются использованные пестициды и содержание остаточных пестицидов.

Порядок отбора проб

Отбор проб от партии сырья/серии препарата проводят в соответствии с требованиями ОФС «Отбор проб лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных препаратов» и настоящей статьей.

Отбор проб для проведения испытаний осуществляют в соответствии с действующими санитарно-гигиеническими правилами и условиями, исключающими дополнительное загрязнение сырья.

Определение остаточных пестицидов (хлорсодержащих)

Подготовка проб к анализу

Пробы ЛРС/ЛРП измельчают и просеивают через сито с размером отверстий 0,5 мм. Затем около 5 г сырья/препарата (точная навеска) помещают в коническую колбу вместимостью 100 мл, прибавляют 100 мкл стандартного раствора внутреннего стандарта с общей концентрацией 1 мкг/мл и 50 мл перегнанного гексана, перемешивают на магнитной мешалке в течение 1 ч при нагревании с использованием обратного холодильника. Затем полученное извлечение отфильтровывают через стекловату и проводят повторную экстракцию 30 мл гексана. Остаток на фильтре промывают 30 мл гексана и промывную жидкость объединяют с полученными извлечениями. К объединенному извлечению добавляют натрия сульфат безводный в соотношении 1:10 и выдерживают 1–1,5 ч, а затем упаривают на роторном вакуумном испарителе до объема 10–15 мл.

В делительную воронку вместимостью 100мл помещают 10–15 мл полученного объединенного извлечения и прибавляют 20–25 мл серной кислоты концентрированной. Содержимое делительной воронки осторожно встряхивают 5–10 раз и оставляют до расслоения фаз, после чего нижний слой (кислотный) отбрасывают. Очистку повторяют несколько раз до получения бесцветного слоя серной кислоты. Очищенные извлечения нейтрализуют натрия гидракарбоната раствором 0,5 М и промывают водой очищенной до нейтральной реакции промывных вод, после чего извлечения пропускают через колонку (длиной 10 см и диаметром 1 см), последовательно заполненную алюминия оксидом (высота слоя 3 см) и натрия сульфатом безводным (высота слоя 3 см). Колонку промывают 20 мл метилхлорида. Полученное очищенное извлечение упаривают на роторном вакуумном испарителе досуха. Сухой остаток растворяют в 1 мл ацетона.

Альтернативный способ пробоподготовки

Для проведения анализа может быть использован альтернативный способ пробоподготовки.

Измельчают около 50 г ЛРС или ЛРП (проба для определения остаточных пестицидов, тяжелых металлов и мышьяка) и просеивают через сито с размером отверстий 0,5 мм. Затем помещают 10 г (точная навеска) измельченного образца в тefлоновую пробирку для центрифугирования вместимостью 50 мл, добавляют 10 мл ацетонитрила для хроматографии, тщательно встряхивают в течение 1 мин, добавляют 4 г безводного магния сульфата, 1 г натрия хлорида, тщательно встряхивают в течение 1 мин. Затем экстракт центрифугируют в течение 3 мин при 5000 об/мин. После центрифугирования из пробирки из верхнего слоя переносят аликвоту объемом 6 мл в тefлоновую пробирку для центрифугирования вместимостью 15 мл, содержащую 150 мг сорбента, представляющего собой смесь первичных и вторичных аминов, и 950 мг магния сульфата безводного, и снова центрифугируют в течение 3 мин при 5000 об/мин. Полученную надосадочную жидкость фильтруют через фильтр с размером пор 0,45 мкм. 1,5 мл полученного фильтрата переносят в хроматографическую ванну, содержащую 15 мкл муравьиной кислоты раствора 5% в ацетонитриле (для стабилизации экстракта). Проводят определение содержания остаточных пестицидов методом ГХ/МС или ВЭЖХ/МС.

В качестве внутреннего стандарта может быть использован трифенилфосфат. Его добавляют в начальной стадии пробоподготовки одновременно с ацетонитрилом в концентрации 1 мкг/мл для ВЭЖХ/МС или 10 мкг/мл для ГХ/МС.

Могут быть использованы другие методики пробоподготовки при условии их валидации.

Проведение измерений

Хроматомасс-спектрометрический анализ полученных растворов проводят на газовом хроматографе с масс-селективным детектором с использованием стандартных веществ (стандартный образец состава: α -гексахлорциклогексан, γ -гексахлорциклогексан, ДДТ, ДДЕ, ДДД, альдрин, гептахлор), а также внутреннего стандарта – 4,4'-дибромдифенила.

Для анализа используют 30 м кварцевую капиллярную колонку HP-5MS (сополимер 5 % дифенила и 95 % диметилсилоксана) с внутренним

диаметром 0,25 мм и толщиной пленки неподвижной фазы 0,3 мкм или любую аналогичную. Анализ осуществляют при условиях, указанных в таблице 17.

Масс-спектры регистрируют при ионизации электронным ударом с энергией ионизации 70 эВ. Скорость сканирования должна составлять 1 скан/с при диапазоне сканирования 40–600 а.е.м.

Таблица 17

Условия хроматомасс-спектрометрического анализа остаточных пестицидов (хлорсодержащих) на колонке HP-5MS

$T_{нач.}, ^\circ C$	$v, ^\circ C/мин$	$T_{конеч.}, ^\circ C$	$T_{исп.}, ^\circ C$	$T_{инт.}, ^\circ C$	$V, мкл$
70	10	300	280	280	1

Примечание: $T_{нач.}$ – начальная температура термостата колонки (выдержка 4 мин.); v – скорость линейного нагрева колонки; $T_{конеч.}$ – конечная температура колонки (выдержка 5 мин.); $T_{исп.}$ – температура испарителя; $T_{инт.}$ – температура интерфейса; $V, мкл$ – объем вводимой пробы.

Хроматомасс-спектрометрический анализ проводят в режиме селективного детектирования индивидуальных ионов с идентификацией пестицидов по характеристическим ионам и времени удерживания с использованием растворов стандартных образцов (Табл. 18).

Таблица 18

Хроматографические и масс-спектрометрические данные анализа растворов стандартных образцов хлорорганических пестицидов (ХОП) и полихлорбифенилов (ПХБ)

Наименование ХОП или ПХБ	Время удерживания, мин	Характеристические ионы, m/z	Относительное время удерживания
а-ГХЦГ	17,26	219, 183, 217, 181	0,848
β-ГХЦГ	17,82		0,874
γ-ГХЦГ	17,96		0,881
ДДТ	23,49	235, 237, 165	1,152
ДДД	22,80		1,118
ДДЕ	22,02	318, 246, 248	1,080
Альдрин	20,14	263, 298, 66	0,988
Гептахлор	19,45	272, 274, 339, 237	0,954
4,4' -Дибром-дифенил	20,39	312, 310, 314, 152	1,000

Примечание: Данные представлены для колонки HP-5MS.

Критериями идентификации являются:

- времена удерживания, которые не должны отличаться более чем на 0,5 мин от времени удерживания стандартного вещества;
- относительные интенсивности пиков характеристических ионов на реконструированной хроматограмме не должны отличаться более чем на 20 % от относительной интенсивности этих пиков в масс-спектре стандартного вещества, полученного на данной хроматомасс-спектрометрической системе;
- синхронность максимумов пиков характеристических ионов;
- соотношение сигнал/шум, которое должно быть не менее 3:1.

Условия проведения измерений могут быть иными при использовании других детекторов, при этом методика должна быть валидирована.

Обработка результатов измерений

Содержание пестицидов в лекарственном растительном сырье/препарате ЛРС/ЛРП рассчитывают методом внешнего стандарта, в качестве которого используют растворы стандартных веществ определяемых соединений. Для количественной оценки используют пробы, извлечение из которых внутренних стандартов составляет 70–110 %. Рассчитывают среднее значение из трех измерений площадей пиков анализируемых веществ.

Количество определяемого компонента ($C_{исп}$) в нг/г или нг/мл вычисляют по формуле:

$$C_{исп} = \frac{S}{S_{ст} \cdot P(V)} \cdot C_{ст} - C_{контр} ,$$

где $C_{контр}$ – концентрация определяемого соединения в контрольной пробе, нг/г или нг/мл;

S – площадь пика определяемого соединения на хроматограмме испытуемого раствора;

$C_{ст}$ – концентрация определяемого соединения в стандартном растворе;

$S_{ст}$ – площадь пика определяемого соединения на хроматограмме стандартного раствора;

$P(V)$ – навеска в г или объем пробы в мл.

Для перевода концентрации в мг/кг полученное значение следует разделить на 1000.

**Определение соответствия остаточных пестицидов
в лекарственном растительном сырье и лекарственных
растительных препаратах допустимым нормам**

Пределы допустимого содержания остаточных хлорсодержащих пестицидов в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах не должны превышать значения, указанные в таблице 19.

Таблица 19

**Пределы допустимого содержания остаточных пестицидов
(хлорсодержащих) в лекарственном растительном сырье
и лекарственных растительных препаратах**

Вещество	Пределы допустимого содержания, мг/кг
Гексахлорциклогексан и его изомеры (в сумме)	0,1
ДДТ и его метаболиты (в сумме)	0,1
Алдрин	Не допускается
Гептахлор	Не допускается

Если нет других указаний в фармакопейной статье, количество других остаточных пестицидов не должно превышать значений предельно допустимого содержания, указанных в таблице 20.

Таблица 21

**Пределы допустимого содержания остаточных пестицидов
в лекарственном растительном сырье и лекарственных
растительных препаратах**

N п/п	Вещество	Пределы допустимого содержания, мг/кг
1	2	3
1.	Азинфос-метил	1,0
2.	Азинфос-этил	0,1
3.	Алахлор	0,002
4.	Ацефат	0,1

1	2	3
5.	Бромид, неорганический (в пересчете на бромид ион)	50
6.	Бромофос-метил	0,05
7.	Бромофос-этил	0,05
8.	Бромпропилат	3,0
9.	Винклозолин	0,4
10.	Гексахлорбензол	0,1
11.	Дельтаметрин	0,5
12.	Д.назион	0,5
13.	Дихлофлуанид	0,1
14.	Дихлорфос	1,0
15.	Дикофол	0,5
16.	Диметоат и ометоат (в сумме)	0,1
17.	Дитиокарбаматы (в пересчете на CS ₂)	2,0
18.	Квиналфос	0,05
19.	Квинтоцеп (в сумме с пентахлоранилином и метилпептахлорфенилсульфидом)	1,0
20.	Малатион (в сумме с малаоксоном)	1,0
21.	Мекарбам	0,05
22.	Метакрифос	0,05
23.	Метамидофос	0,05
24.	Метидатион	0,2
25.	Метоксихлор	0,05
26.	Мирекс	0,01
27.	Монокротофос	0,1
28.	Паратион-метил и параокеон-метил (в сумме)	0,2
29.	Паратион-этил и параокеон-этил (в сумме)	0,5
30.	Пелдиметалин	0,1
31.	Пентахлоранизол	0,01
32.	Перметрин и изомеры (в сумме)	1,0
33.	Пиперонилбутоксид	3,0
34.	Пиретрум (цинерин I, цинерин II, джасмолин I, джасмолин II, пиретрин I и пиретрин II в сумме)	3,0
35.	Пиримифос-метил и с N-дезэтил-пиримифос-метил в сумме	4,0
36.	Пиримифос-этил	0,05
37.	Протиофос	0,05
38.	Профенофос	0,1
39.	Процимидон	0,1

1	2	3
40.	С-421	0,02
41.	Теклазен	0,05
42.	Тетрадифон	0,3
43.	Фенвалерат	1,5
44.	Фенитротиион	0,5
45.	Фенпропатрин	0,03
46.	Фенсульфатион (в сумме)	0,05
47.	Фентион (в сумме)	0,05
48.	Фенхлорофос (сумма фенхлорофоса и фенхлорофосаксона)	0,1
49.	т-Флувалинат	0,05
50.	Флуцитринат	0,05
51.	Фонофос	0,05
52.	Фозалон	0,1
53.	Фосмет	0,05
54.	Хлордан (сумма цис-, транс- и оксихлордана) 0,1	0,05
55.	Хлорпирифас-метил	0,1
56.	Хлорпирифас-этил	0,2
57.	Хлортал-диметил	0,01
58.	Хлорфенвинфо	0,5
59.	γ-Цигалотрин	1,0
60.	Циперметрин и изомеры (в сумме)	1,0
61.	Цифлутрин (в сумме)	0,1
62.	Эндосульфан (изомеры и эндосульфана сульфат в сумме)	3,0
63.	Эндрин	0,05
64.	Этион	2,0
65.	Этримфос	0,05

Значение пределов допустимого содержания остаточных пестицидов в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах (ПДСОП_{ЛРС}), не включенных в таблице 19, рассчитывают по формуле с учетом значения уровня допустимого суточного потребления вещества, рекомендованного ФАО/ВОЗ, и величины дозы суточного потребления лекарственного растительного сырья/препарата:

$$\text{ПДСОП}_{\text{ЛРС}} = \frac{\text{ДСП} \cdot \text{М}}{\text{МСД} 100},$$

где ДСП – допустимое суточное потребление вещества* в мг на кг массы тела;

М – масса тела, кг (60 кг);

МСД – суточная доза лекарственного растительного сырья, кг;

100 – фактор потребления **;

Э – фактор экстракции определяется экспериментально, как соотношение между количеством сырья и количеством полученного препарата;

МСДП – суточная доза лекарственного растительного препарата в кг.

Примечания: * – как опубликовано Организацией по продовольствию и сельскому хозяйству ВОЗ; ** – относится к требованию ВОЗ о том, что количество остаточных пестицидов, потребляемых из ЛРС, не должно превышать 1% от общего количества потребляемых пестицидов.

Если в ходе анализа установлено превышение допустимых норм остаточных пестицидов, организация, проводившая анализ, должна поставить в известность производителя готовой продукции и оптовое или розничное предприятие, через которое данное ЛРС или ЛРП поступил на реализацию.

4. ХРАНЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ И ЛЕКАРСТВЕННЫХ РАСТИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Хранение лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных препаратов осуществляется в соответствии с ОФС.1.1.0011.15.

Включает в себя требования и условия хранения лекарственных растительных препаратов.

Условия хранения ЛРС и ЛРП в складских помещениях должны обеспечивать сохранность сырья и препаратов по показателям качества,

которые могут изменяться в процессе хранения в течение установленных в фармакопейных статьях или нормативной документации сроков.

Лекарственное растительное сырье должно храниться в специально оборудованных складских помещениях, имеющих ряд зон:

- приемное отделение для оформления документов, проверки качества упаковки и маркировки, отбора проб для анализа;
- помещение для временного хранения лекарственного растительного сырья, зараженного вредителями запасов (изолятор);
- зону для временного хранения нестандартного сырья;
- зону для основного хранения сырья;
- зоны для раздельного хранения различных групп лекарственного растительного сырья.

Складские помещения, в которых хранятся лекарственные растительные препараты и лекарственное растительное сырье, должны отвечать следующим требованиям:

1. Лекарственное растительное сырье и лекарственные растительные препараты должны храниться таким образом, чтобы избежать перекрестной контаминации.

2. Помещения для хранения должны быть чистыми и хорошо проветриваемыми, и, при необходимости, подвергаться дезинфекции, должны быть защищены от проникновения в них насекомых и животных, особенно грызунов.

При этом если для хранения ЛРС и ЛРП требуются особые условия в отношении влажности, температуры и защиты от света, такие условия необходимо обеспечивать и контролировать.

Для контроля температуры и влажности в помещениях для хранения ЛРС должны быть предусмотрены соответствующие средства измерения: термометр и психрометр (Рис. 12). Лекарственное растительное сырье, требующее хранения при температуре, отличной от комнатной, должны иметь соответствующую маркировку.



Рис. 12. Измерительные приборы (www.msever.ru)

ЛРС и ЛРП не должны подвергаться длительному воздействию прямого или яркого рассеянного солнечного света. Лекарственные растительные средства, требующие защиты от света, должны храниться в защищенном от света месте и/или в светозащитной упаковке.

Лекарственное растительное сырье и лекарственные растительные препараты следует хранить при относительной влажности воздуха не более 60 ± 5 % в зависимости от соответствующей климатической зоны (I, II, III и IVA) и физико-химических свойств ЛРС/ЛРП и биологически активных веществ, входящих в его состав, в упакованном виде в соответствии с ОФС «Упаковка, маркировка и транспортирование лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных препаратов».

Основная масса лекарственного растительного сырья хранится в зонах для основного хранения сырья. Изолированно от других видов сырья следует хранить:

- плоды и семена в отдельной зоне для хранения;
- эфирномасличное сырье, обладающее запахом, в хорошо укупованной таре (в том числе плотно укупованные мешки, тюки, кипы тканевые);
- ядовитое и сильнодействующее сырье (в отдельном помещении или в отдельном шкафу под замком).

Хранение лекарственного растительного сырья, содержащего сердечные гликозиды, осуществляется с соблюдением требований ГФ, в

частности, требований о повторном контроле на биологическую активность.

Упакованное лекарственное растительное сырье хранят в штабелях с использованием поддонов, на стеллажах, в интейнерах: контейнерах стеллажного типа (Рис. 13).



Рис. 13. Интейнеры

На каждый штабель или интейнер прикрепляется этикетка с указанием:

- наименования сырья;
- названия поставщика/заготовителя;
- номера партии/серии;
- года и месяца сбора/заготовки;
- даты поступления;
- срока хранения.

Лекарственное растительное сырье должно храниться таким образом, чтобы не препятствовать свободной циркуляции воздуха в помещении.

Лекарственное растительное сырье при хранении необходимо ежегодно перекладывать, обращая внимание на наличие вредителей запасов и на соответствие длительности хранения сроку годности, указанному в фармакопейной статье или нормативной документации.

Лекарственные растительные препараты должны храниться в упаковке в соответствии с требованиями фармакопейных статей или нормативной документации с соблюдением условий, указанных в маркировке. Вторичная (и/или первичная) упаковка и (или) транспортная тара лекарственных растительных препаратов должна обеспечивать защиту от воздействия влаги и солнечного света.

Лекарственные растительные препараты следует хранить на стеллажах или в шкафах.

Лекарственное растительное сырье и лекарственные растительные препараты должны подвергаться ежегодному контролю на соответствие требованиям фармакопейных статей или нормативной документации по показателям качества, которые могут изменяться в процессе хранения. По результатам проверки ЛРС и ЛРП, не соответствующее требованиям фармакопейных статей или нормативной документации, бракуют.

5. УПАКОВКА, МАРКИРОВКА И ТРАНСПОРТИРОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ И ЛЕКАРСТВЕННЫХ РАСТИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Требования к упаковке, маркировке и транспортированию лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных препаратов представлены в ОФС.1.1.0019.15

Упаковка должна обеспечивать защиту ЛРС и ЛРП в процессе хранения и транспортирования от повреждений, потерь, отрицательного действия факторов окружающей среды (температура, влажность, свет), а также сохранность и неизменность свойств ЛРС и ЛРП в течение установленного срока его годности.

Упаковка должна быть изготовлена в соответствии с действующими в РФ требованиями к данному виду упаковки из материалов, разрешенных к применению в РФ. При этом она должна быть однородной по типу для каждой партии сырья; чистой, сухой, без посторонних запахов. Мате-

риалы, из которых изготавливается упаковка, должны быть прочными, легкими, химически и физически индифферентными при контакте с ЛРС/ЛРП.

Для высушенного лекарственного растительного сырья используют следующие виды упаковки:

1. Мешки тканевые, мешки из химических волокон и мешки льно-джуто-кенафные. При упаковывании сырья в двойные мешки предварительно один мешок вкладывают в другой (Рис. 14, 15).

Масса сырья, упакованного в мешок, должна быть не более 40 кг.

2. Мешки бумажные многослойные, пакеты бумажные двойные или одинарные (Рис. 16).

Масса сырья, упакованного в бумажный многослойный мешок, должна быть не более 25 кг, в одинарный или двойной пакет — не более 5 кг.

3. Полиэтиленовые мешки (Рис. 17).

Масса сырья, упакованного в полиэтиленовый мешок, должна быть не более 15 кг.

Мешки используют для упаковки плодов, семян, измельченных коры, корней и корневищ. В двойные мешки упаковывают тяжеловесное, гигроскопичное и сыпучее сырье (цветки полыни, корни алтея, соплодия ольхи, сырье в виде порошка, сборы).

4. Тюки продолговатой формы, изготовленные из тканей.

5. Тюки, имеющие форму ящика, — это тюки специального пошива, имеющие форму шестигранника, сшитые из одного или нескольких кусков упаковочной ткани специального кроя.

Масса сырья, упакованного в тюки, должна быть не более 50 кг.

В тюки обычно упаковывают лекарственное растительное сырье, которое не может подвергаться прессованию (например, листья толокнянки, трава чабреца, соплодия ольхи и др.).

6. Кипы, обшитые тканью, получают прессованием сырья и обтягиванием кипы тканью.

Кипы, не обшитые тканью*, получают прессованием сырья и обтягиванием кипы поперек в 4 местах стальной упаковочной лентой.

Масса сырья, упакованного в кипы, должна быть не более 200 кг.

Кипы используют для упаковки коры, корней, корневищ, листьев и трав.

7. Ящики из гофрированного картона и листовых древесных материалов (Рис. 18).

Масса сырья, упакованного в ящики из гофрированного картона, должна быть не более 25 кг, в ящики из листовых древесных материалов – не более 30 кг.

В ящики упаковывают хрупкие и сыпучие виды лекарственного растительного сырья.

8. Мягкие контейнеры.



Рис. 14. Мешок тканевый



Рис. 15. Льно-джуто-кенафная ткань и мешок из нее



Рис. 16. Мешки бумажные
(www.russcarton.ru)



Рис. 17. Полиэтиленовые мешки
(www.propac.md)



Рис. 18. Ящики из гофрированного картона (www.prostanki.com)

Для упаковки лекарственных растительных препаратов (фасованной продукции) используют пачки картонные с внутренним пакетом, пакеты бумажные, фильтр-пакеты бумажные и др.

Лекарственные растительные средства, требующие защиты от света, должны храниться в защищенном от света месте и/или в светозащитной упаковке.

Светозащитная упаковка – упаковка, которая защищает содержимое от действия световой энергии за счет материала упаковки. Светозащитная упаковка может быть как первичной, так и вторичной (потребительской). В отдельных случаях может быть использована или первичная или вторичная светозащитная упаковка.

Для лекарственных растительных препаратов может использоваться вторичная светозащитная упаковка из картона, плотность которого не менее 230 г/м^2 .

Для упаковки лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных препаратов могут быть использованы другие виды упаковки, соответствующие требованиям настоящей ОФС.

Виды упаковки и масса лекарственного растительного сырья, упакованного в тару, устанавливаются нормативной документацией на конкретные виды лекарственного растительного сырья.

Маркировка лекарственного растительного сырья

Каждая упаковочная единица с лекарственным растительным сырьем должна быть промаркирована путем нанесения информации непосредственно на упаковку несмываемой краской либо путем прикрепления

этикетки (маркировочного ярлыка). Наносимая информация должна соответствовать требованиям действующего законодательства РФ. Если наименование поставщика лекарственного растительного сырья не совпадает с наименованием производителя, на упаковке дополнительно приводится информация о производителе.

Маркировка лекарственных растительных препаратов

Маркировку наносят на вторичную упаковку лекарственных растительных препаратов. Наносимая информация должна соответствовать требованиям действующего законодательства РФ. Дополнительно на упаковке с фильтр-пакетами указывают массу 1 фильтр-пакета, количество фильтр-пакетов.

Транспортирование лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных препаратов

ЛРС и ЛРП должны транспортироваться в сухих, чистых, не имеющих постороннего запаха, крытых транспортных средствах, либо в контейнерах.

Укладка упакованного ЛРС и ЛРП в транспортное средство/контейнер должна исключать повреждение упаковки в процессе транспортирования.

Отдельно от других видов лекарственного растительного сырья (в отдельной транспортной таре) транспортируется сырье, подлежащие раздельному хранению, согласно ОФС «Хранение лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных препаратов» (например, эфиромасличное сырье в отдельной транспортной таре, предохраняющей от распространения запаха).

Если нет других указаний, то во время транспортирования лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных препаратов допускаются кратковременные отклонения от рекомендуемых условий хранения.

6. ЗАДАНИЯ ДЛЯ САМОКОНТРОЛЯ

6.1. КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ

1. Требования ОФС.1.5.1.0001.15 Лекарственное растительное сырье. Фармацевтические субстанции растительного происхождения.
2. Требования ОФС.1.1.0004.15 Отбор проб, ОФС. 1.1.0005.15 Отбор проб лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных препаратов.
3. Требования ОФС.1.5.3.0004.15 Определение подлинности, измельченности и содержания примесей в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах.
4. Требования ОФС.1.5.3.0007.15 Определение влажности лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных препаратов.
5. Требования ОФС. 1.2.2.2.0013.15 Определение содержания золы общей, золы, нерастворимой в хлористоводородной кислоте.
6. Требования ОФС.1.5.3.0006.15 Определение содержания экстрактивных веществ в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах.
7. Требования ОФС.1.5.3.0008.18 Определение содержания дубильных веществ в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах.
8. Требования ОФС.1.2.4.0002.18 Микробиологическая чистота.
9. Требования ОФС.1.5.3.0009.15 Определение содержания тяжелых металлов и мышьяка в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах.
10. Требования ОФС.1.5.3.0001.15 Определение содержания радионуклидов в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах.
11. Требования ОФС.1.5.3.0011.15 Определение содержания остаточных пестицидов в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах.

12. Требования ОФС.1.1.0011.15 Хранение лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных препаратов.

13. Требования ОФС.1.1.0019.15 Упаковка, маркировка и транспортирование лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных препаратов.

6.2. ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

Для оценки сформированности компетенций: УК-1, ПК-1, ПК-2, ПК-3, ПК-6, ПК-7, ПК-8, ПК-9.

Из предлагаемых вариантов выберите ответы на следующие вопросы.

1. НАЗОВИТЕ ОСНОВНОЙ ДОКУМЕНТ, РЕГЛАМЕНТИРУЮЩИЙ ПРИЕМКУ ЛРС И ЛРП

- а) фармакопейная статья предприятия
- б) «Государственная фармакопея СССР» XI издание
- в) «Государственная фармакопея Российской Федерации» XIV издание
- г) технические условия

2. КАКАЯ ЧАСТЬ ПАРТИИ СЫРЬЯ, ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОСТИ И ПОДЛИННОСТИ ЛРС

- а) точечная проба
- б) аналитическая проба
- в) средняя проба
- г) объединенная проба

3. В КАКОЙ ЧАСТИ ПАРТИИ СЫРЬЯ ОПРЕДЕЛЯЮТ ЗОЛУ И ДЕЙСТВУЮЩИЕ ВЕЩЕСТВ

- а) объединенная проба
- б) точечная проба
- в) средняя проба
- г) аналитическая проба

4. В КАКОЙ ЧАСТИ ПАРТИИ СЫРЬЯ ОПРЕДЕЛЯЮТ ВЛАЖНОСТЬ

- а) аналитическая проба
- б) точечная проба
- в) средняя проба
- г) объединенная проба

5. ПОДЛИННОСТЬ ЛЕКАРСТВЕННОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ — ЭТО СООТВЕТСТВИЕ

- а) срокам годности
- б) своему наименованию
- в) числовым показателям
- г) основному действию

6. ДОБРОКАЧЕСТВЕННОСТЬ ЛЕКАРСТВЕННОГО РАСТИТЕЛЬНОГО СЫРЬЯ – ЭТО СООТВЕТСТВИЕ

- а) своему наименованию
- б) срокам годности
- в) всем требованиям нормативной документации
- г) содержанию действующих веществ

7. ЕСЛИ В ЛРС ОБНАРУЖЕН ЗАТХЛЫЙ УСТОЙЧИВЫЙ ПОСТОРОННИЙ ЗАПАХ, НЕ ИСЧЕЗАЮЩИЙ ПРИ ПРОВЕТРИВАНИИ, ТО

- а) подлежит приемке с последующей отправкой на предприятие для переработки ЛРС
- б) подлежит приемке с записью в «Акте отбора средней пробы»
- в) подлежит приемке с последующей отправкой на предприятие для производства новогаленовых препаратов
- г) не подлежит приемке

8. НЕДОПУСТИМЫМИ ПРИМЕСЯМИ В ЛРС ЯВЛЯЮТСЯ

- а) кусочки стекла
- б) части сырья, изменившие свою окраску, присущие данному виду ЛРС
- в) части других, неядовитых растений
- г) минеральная примесь

9. НЕДОПУСТИМЫМИ ПРИМЕСЯМИ В ЛРС ЯВЛЯЮТСЯ

- а) части других, неядовитых растений
- б) помет грызунов и птиц
- в) песок, мелкие камешки
- г) части сырья, изменившие свою окраску, присущие данному виду ЛРС

10. НЕДОПУСТИМЫМИ ПРИМЕСЯМИ В ЛРС ЯВЛЯЮТСЯ

- а) песок, мелкие камешки
- б) части других, неядовитых растений
- в) части ядовитых растений
- г) части сырья, изменившие свою окраску, присущие данному виду ЛРС

6.3. СИТУАЦИОННЫЕ ЗАДАЧИ

Для оценки сформированности компетенций: УК-1, ПК-1, ПК-2, ПК-3, ПК-6, ПК-7, ПК-8, ПК-9.

Ознакомьтесь с ситуацией и дайте ответы на вопросы.

Задача № 1. В контрольно-аналитическую лабораторию поступило на анализ сырье «Сенны листья» (измельченные).

Для подтверждения качества листьев сенны были отобраны пробы и проведен их анализ.

В ходе исследований установлено, что внешние признаки и микроскопия соответствуют стандарту.

В сырье содержание действующих веществ составило 2,0 %;

влажность – 11 %;

золы общей – 10 %;

кусочков стеблей толще 2 мм – 2 %;

листочков и плодов – 65 %;

побуревших и почерневших листочков – 3 %;

органической и минеральной примесей по 1 %;

частиц, не проходящих сквозь сито с отверстиями размером 7 мм – 8 %;

частиц, проходящих сквозь сито с отверстиями размером 0,18 мм – 4 %.

Вопросы:

1. Проанализируйте полученные результаты и сделайте заключение о качестве листьев сенны и возможности их дальнейшего использования в производстве.

2. Какие действующие вещества содержатся в листьях сенны и обуславливают фармакологическое действие сырья?

3. Какую методику используют для определения содержания действующих веществ в листьях сенны?

Задача № 2. В контрольно-аналитическую лабораторию поступило на анализ сырье «Черемухи обыкновенной плоды».

Для проведения аналитического контроля и заключения о качестве сырья были отобраны пробы и проведен их анализ.

В ходе исследований установлено, что внешние признаки и микроскопия соответствуют стандарту.

В сырье было определено содержание дубильных веществ в пересчете на танин – 2 %; влажность – 13 %, органической примеси – 2 %; минеральной примеси не обнаружено.

Вопросы:

1. Проанализируйте полученные результаты и сделайте заключение о качестве сырья.

2. Какой нормативной документацией руководствуются при проведении анализа?

3. Каковы методики определения действующих веществ в сырье черемухи?

Задача № 3. В аналитическую лабораторию фармацевтического предприятия поступили на анализ ноготков лекарственных цветки, закупленные для производства настойки.

Для подтверждения качества цветков ноготков были отобраны пробы и проведен их анализ.

В ходе исследований установлено, что внешние признаки и микроскопия соответствуют стандарту.

В сырье было определено содержание суммы флавоноидов в пересчете на рутин – 1 %;

влажность – 11 %;

золы общей – 8 %;

остатков цветоносов – 3 %;

пустых (без цветков) корзинок – 25 %;

побуревших корзинок – 2 %;
кусочков стеблей и листьев – 3 %;
цветков ромашки и песка – по 0,5 %.

Вопросы:

1. Проанализируйте полученные результаты и сделайте заключение о качестве цветков ноготков и возможности их дальнейшего использования в производстве.

2. Почему нормируется содержание пустых корзинок? Как они попадают в сырье?

3. Какие биологические активные соединения содержат цветки ноготков?

Задача № 4. Фармацевтическое предприятие для производства препарата «Зеленина капли» закупило лекарственное растительное сырье «Ландыша трава».

Для подтверждения качества растительного сырья был проведен фармакогностический анализ.

Внешние признаки и микроскопия соответствовали стандарту. Биологическая активность травы составила 120 ЛЕД, влажность – 15 %, органической примеси – 1 %, минеральной примеси – 0,2 %.

Вопросы:

1. Проанализируйте полученные результаты и сделайте заключение о качестве сырья и возможности ее дальнейшего использования.

2. Каковы особенности использования ЛРС с завышенным содержанием БАВ?

3. Какие анатомо-диагностические признаки позволят в данном случае решить вопрос соответствия сырья указанному наименованию?

4. Каковы особенности сбора, сушки и хранения данного вида сырья?

5. Каков химический состав сырья ландыша?

Задача № 5. Фармацевтическая фабрика для производства экстракта жидкого приобрела партию измельченных крапивы двудомной листьев.

Для проверки качества крапивы двудомной листьев были отобраны пробы для анализа и переданы в лабораторию фабрики.

В ходе проведенных исследований установлено, что сырьё представляет собой кусочки листьев различной формы, проходящие сквозь сито с отверстиями диаметром 7 мм, темно-зеленого цвета, со слабым запахом и горьковатого вкуса.

При проведении микроскопического анализа отмечено наличие цистолитов, простых волосков двух типов («жгучие» и «ретортовидные») и головчатых волосков.

Хроматографический анализ подтвердил наличие витамина К1.

В сырьё определены следующие числовые показатели:

- влажность – 12 %;
- зола общая – 18 %;
- зола, нерастворимая в 10 % хлористоводородной кислоте – 1,7 %;
- почерневшие листья – 5 %;
- органическая примесь – 1,5 %,
- минеральная примесь, соцветия и стебли отсутствовали.

Частиц, не проходящих сквозь сито с отверстиями размером 7 мм – 2 %; частиц, проходящих сквозь сито с отверстиями размером 0,18 мм – 12 %.

Вопросы:

1. Проанализируйте полученные результаты и сделайте заключение о качестве листьев крапивы двудомной и возможности их дальнейшего использования в производстве.

2. Какой нормативной документацией руководствовался аналитик при проведении анализа?

3. Как был приготовлен микропрепарат для проведения микроскопического анализа?

6.4. ПРАКТИЧЕСКИЕ ЗАДАНИЯ

Для оценки сформированности компетенций: УК-1, ПК-1, ПК-2, ПК-3, ПК-6, ПК-7, ПК-8, ПК-9.

Задание № 1. Проведите анализ сырья «Шалфея лекарственного листа» для подтверждения подлинности и измельченности сырья.

Вопросы:

1. Проанализируйте полученные результаты и сделайте заключение о качестве листьев шалфея лекарственного и возможности их дальнейшего использования.

2. Охарактеризуйте жизненную форму и сырьевую базу шалфея лекарственного. Приведите латинские названия растения, сырья, семейства.

3. Какой нормативной документацией руководствовался аналитик при проведении анализа?

4. Каким методом была определена измельченность сырья?

5. Укажите основной компонент эфирного масла шалфея лекарственного. К какому классу соединений он относится?

Задание № 2. В аптеку поступили лекарственные средства «Череды трехраздельной трава», фасованная по 100 г — 200 пачек; «Девясила корневища и корни», фасованные по 75 г — 100 пачек.

При приемке товара в аптеке в одном из тюков обнаружено недовложение 10 пачек «Череды трехраздельной трава», фасованной по 100 г.

Вопросы:

1. Что нужно сделать, и какие документы необходимо оформить при обнаружении расхождения в количестве поступившего товара?

2. Каковы действия при приемке товара данной группы?

3. Какая информация должна содержаться на вторичной упаковке лекарственного растительного сырья?

4. Какой порядок хранения лекарственного растительного сырья в аптеке?

5. Каким требованиям при первичном контроле должна соответствовать потребительская упаковка лекарственного препарата?

Задание № 3. Проведите контроль качества сырья «Череды трехраздельной трава» и сделайте заключение о содержании действующих веществ в сырье череды.

Вопросы:

1. Укажите латинские названия растения, сырья, семейства.
2. Какие морфологические признаки позволяют отличить фармакопейный вид череды от близкородственных видов, не разрешенных к применению?
3. Укажите методы качественного и количественного анализа основных групп БАВ в траве череды.

Перечень практических заданий:

1. Проведите приемку предложенных образцов ЛРС, ЛРП.
2. Проведите отбор проб предложенных образцов ЛРС, ЛРП для анализа.
3. Проведите отбор точечной пробы предложенных образцов ЛРС методом квартования.
4. Проведите отбор пробы предложенных образцов ЛРС для определения степени зараженности вредителями запасов, микробиологической чистоты.
5. Проведите отбор пробы предложенных образцов ЛРС, ЛРП для определения остаточных пестицидов, тяжелых металлов и мышьяка.
6. Проведите отбор пробы предложенных образцов ЛРС, ЛРП для определения радиационного контроля.
7. Проведите отбор аналитической пробы предложенных образцов ЛРС для определения влажности.
8. Проведите отбор аналитической пробы предложенных образцов ЛРС для определения содержания золы и действующих веществ.
9. Проведите отбор аналитической пробы предложенных образцов ЛРС, ЛРП для определения внешних признаков, микроскопии, качественных реакций, измельченности и содержания примесей.
10. Назовите порядок отбора проб от серии ЛРП.

11. Проведите отбор пробы предложенных образцов ЛРП для определения отклонения массы содержимого упаковки.

12. Определите правильность маркировки предложенных образцов ЛРС, ЛРП.

13. Определите условия хранения предложенных образцов ЛРС, ЛРП.

6.5. ЭТАЛОНЫ ОТВЕТОВ К ТЕСТОВЫМ ЗАДАНИЯМ, СИТУАЦИОННЫМ ЗАДАЧАМ И ПРАКТИЧЕСКИМ ЗАДАНИЯМ

Эталоны ответов к тестовым заданиям

1 – в; 2 – б; 3 – г; 4 – а; 5 – б; 6 – в; 7 – г; 8 – а; 9 – б; 10 – в.

Эталоны ответов к ситуационным задачам.

Задача №1.

1. Все приведенные показатели соответствуют НД ГФ РФ XIV, ФС.2.5.0038.15), кроме количества частиц, не проходящих сквозь сито с отверстиями размером 7 мм: оно должно быть не более 5 %.

Необходимо провести дополнительное измельчение сырья для уменьшения количества крупных частиц.

2. Листья сенны содержат антрагликозиды, агликонами которых являются алоэ-эмодин, реин, а также димеры реина (группа антрона), являющиеся стереоизомерами, которые получили название сеннозиды А и В.

3. Содержание суммы агликонов антраценового ряда в пересчете на хризофановую кислоту в листьях сенны определяют спектрофотометрическим методом.

Особенности:

- экстракция проводится водой при нагревании;
- затем проводится очищение от смолистых веществ органическим растворителем (эфиром);
- окисление восстановленных форм проводят с помощью хлорида окисного железа;
- гидролиз С-гликозидов сенны проводят в жестких условиях, с использованием 50 % серной кислоты;

- агликони переэкстрагируют щелочно-аммиачным раствором;
- оптическую плотность измеряют при длине волны 523 нм.

Задача № 2.

1. В соответствии с действующим НД на сырье черемухи обыкновенной содержание дубильных веществ в пересчете на танин и влажность сырья находятся в норме.

Однако в сырье завышено содержание органической примеси, оно должно быть не более 1 %.

Необходимо перебрать сырье для удаления излишней органической примеси.

2. ГФ XIII, ФС.2.5.0049.15

3. К 2 мл водного извлечения из плодов добавляют 1 мл железа (II) аммония сульфата раствора 1% и наблюдают темно-зеленое окрашивание – реакция на дубильные вещества конденсированного типа.

При стоянии выпадает темный осадок.

Количественное содержание дубильных веществ определяют титриметрическим методом в пересчете на танин.

Титруют при постоянном перемешивании калия перманганата раствором в присутствии индикатора индигосульфокислоты до золотисто-желтого окрашивания.

Задача № 3.

1. Все приведенные показатели соответствуют НД (ГФ РФ XIV, ФС.2.5.0030.15), кроме количества пустых (без цветков) корзинок; оно должно быть не более 20 %.

Необходимо перебрать сырье для удаления избыточного количества пустых корзинок.

Но при этом возникает риск дальнейшего увеличения их содержания в связи с рассыпанием полных корзинок в процессе переборки.

Поэтому, возможно, более верным решением будет возврат сырья поставщику.

2. Пустые корзинки (цветоложа с обертками) попадают в сырье в том случае, если не вполне соблюден срок заготовки сырья.

Сырье следует собирать в начале распускания трубчатых цветков, при горизонтальном положении язычковых цветков.

При опоздании со сбором может происходить в процессе сушки рассыпание цветков и образование пустых корзинок.

Их содержание следует нормировать, т.к. такие корзинки почти не содержат действующие вещества, что приводит к снижению качества сырья.

3. Цветки содержат каротиноиды (до 3 % в ложноязычковых цветках), флавоноиды.

Кроме того, в них присутствуют кумарины, дубильные вещества, слизи, эфирное масло, горечи (календен), органические кислоты, тритерпеновые гликозиды, следы алкалоидов.

Содержание каротиноидов коррелирует со степенью махровости цветков.

Задача № 4.

1. Биологическая активность исследуемого сырья и содержание примесей в нем соответствуют НД (ГФ РФ XIV, ФС.2.5.0022.15).

Однако влажность сырья завышена: 15 % вместо допустимых 12 %.

Поэтому сырье необходимо досушить и после этого проанализировать его биологическую активность.

2. Если в лекарственном растительном сырье, содержащем сердечные гликозиды (ядовитые и сильно действующие вещества), содержание их больше нормы, то допускается его дальнейшее использование для производства лекарственных препаратов с применением (во избежание отравления) формулы пересчёта:

$$m = \frac{A \cdot B}{B},$$

где X – количество сырья с завышенным содержанием действующих веществ, необходимое для производства лекарственных препаратов, г;

A – прописанное количество ЛРС, г;

B – фактическое количество единиц действия в ЛРС;

B – стандартное содержание единиц действия в ЛРС.

3. Стенки клеток эпидермиса имеют четковидные утолщения.

Устьица погруженные, овальные, окружены четырьмя клетками эпидермиса (тетрацитный тип). Под верхним эпидермисом видны клетки палисадной ткани, вытянутые по ширине листа («лежачая» палисадная ткань). В отдельных клетках мезофилла видны пучки тонких рафид и крупные игольчатые кристаллы (стилоиды) оксалата кальция. В ткани околоцветника присутствуют идиобласты, содержащие слизь.

4. Сбор травы ландыша проводят в период цветения.

Наличие плодов в траве является дефектом сырья.

Траву срезают на высоте 3–5 см от поверхности почвы. Повторные заготовки на том же участке возможны через 3–6 лет. В сырье «травя ландыша» должно быть не менее 5 % цветков. Сушка в слое 1 см при температуре 4–50 °С или на воздухе в тени. Хранят в отдельном помещении или отдельном шкафу, под замком, при температуре не выше 15 °С и относительной влажности воздуха 30–50 %.

Биологическая активность сырья контролируется ежегодно.

5. Растение содержит до 20 сердечных гликозидов типа карденолидов, главными из которых являются конваллатоксин, конваллотоксол и конваллозид, а также флавоноиды и стероидные сапонины.

В цветках содержится эфирное масло (основной компонент – фарнезол).

Задача № 5.

1. Влажность сырья, содержание золы общей и золы, нерастворимой в 10 % хлористоводородной кислоте, количество посторонних примесей соответствуют стандарту.

Однако показатель измельченности завышен для мелких частиц сырья, проходящих сквозь сито с отверстиями размером 0,18 мм.

Необходимо провести дополнительное просеивание сырья для удаления слишком мелких частиц.

2. ГФ XIII, ФС.2.5.0019.15.

3. Для анализа берут кусочки пластинки листа с краем и жилкой, кусочки листа от основания и верхушки, кусочки черешка.

Несколько кусочков сырья помещают в пробирку с 5 % р-ром натрия гидроксида, разведенным водой (1:1) и кипятят 2–5 минут.

Затем содержимое переливают в стеклянный стакан и тщательно промывают водой.

Содержимое стакана переносят в небольшом количестве воды в чашку Петри.

Из воды кусочки вынимают скальпелем и помещают на предметное стекло в каплю р-ра хлоралгидрата или 33 %-го р-ра глицерина. Кусочки разделяют на две части, одну из них переворачивают.

Объект накрывают покровным стеклом и рассматривают под микроскопом, сначала при малом, затем при большом увеличении.

Алгоритм выполнения практического задания

Задание № 1.

1. Определение подлинности, измельченности и содержания примесей в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах проводят в соответствии с ОФС.1.5.3.0004.15 (ГФ РФ XIV).

В соответствии с ГФ III ФС.2.5.0051.15 в цельном сырье шалфея лекарственного частиц, проходящих сквозь сито с отверстиями размером 0,5 мм, должно быть не более 5 %.

2. Культивируемый полукустарник. В России в диком виде не встречается. Родина – Малая Азия, откуда распространился по Средиземноморью и Балканскому полуострову. Культивируется в Крыму, на Северном Кавказе.

Шалфея лекарственного листья *Salviae officinalis folia*. Шалфей лекарственный (*Salvia officinalis*). Яснотковые (*Lamiaceae*).

3. ГФ XIII, ФС.2.5.0033.15.

4. Измельченность сырья определяют ситовым методом; размер частиц сырья указывают по диаметру отверстий используемого в анализе сита.

Измельченность нормируют по верхнему пределу.

Пробу сырья помещают на сито, указанное в соответствующей нормативной документации на лекарственное растительное сырьё, закрывают

крышкой и осторожно, плавными вращательными движениями просеивают, не допуская дополнительного измельчения.

Просеивание измельченных частей считается законченным, если количество сырья, прошедшего сквозь сито при дополнительном просеве в течение 1 мин, составляет менее 1 % сырья, оставшегося на сите.

5. Для цельного сырья частицы, прошедшие сквозь сито, взвешивают и вычисляют их процентное содержание в массе аналитической пробы. Основным компонентом эфирного масла шалфея лекарственного является цинеол, содержание которого доходит до 15 %. Он относится к моноциклическим монотерпеноидам.

Задание № 2.

1. При обнаружении расхождений в качестве и количестве товара при приемке он переводится в карантинную зону.

По результатам приемки товара составляется «Акт об установленном расхождении в количестве и качестве при приемке товара» в 3 экземплярах: один остается у материально ответственного лица, второй – передается в бухгалтерию и третий – поставщику.

Оформляется претензия поставщику в письменном виде.

2. Ознакомиться с накладной (удостовериться в наличии наименования товара, единицы измерения, количества, цены и стоимости партии).

Уточнить сведения о документах, подтверждающих качество (декларация о соответствии, удостоверить в наличии регистрационного номера, срока действия, наименования лица, принявшего декларацию и орган ее зарегистрировавший).

Оценить целостность упаковки и ее соответствие физико-химическим свойствам ЛС.

Поставить отметку о приемке товара в товарной накладной, зарегистрировать в журнале (можно в электронной форме) регистрации поступивших товаров.

3. На вторичной упаковке лекарственного растительного препарата должна содержаться следующая информация:

– наименования производителя;

- товарный знак производителя; торговое наименование лекарственного препарата;
- количество лекарственного препарата в упаковке;
- информация о составе;
- условия хранения; предупредительные надписи;
- номер регистрационного удостоверения;
- номер серии; срок годности;
- адрес производителя;
- способ применения;
- дата выпуска.

Дополнительно указывают: торговое наименование на латинском языке, «массу при влажности в %», наличие радиационного контроля («Продукция прошла радиационный контроль»).

4. В соответствии с пунктом 48 приказа Минздравсоцразвития РФ от 23.08.2010 г. № 706н «Правила хранения лекарственных средств» (в ред. от 28.12.2010 г.) расфасованное лекарственное растительное сырье хранится на стеллажах или в шкафах.

Помещения для хранения лекарственных средств должны быть оснащены приборами для регистрации параметров воздуха. Измерительные части этих приборов должны размещаться на расстоянии не менее 3 м от дверей, окон и отопительных приборов. Приборы и (или) части приборов, с которых производится визуальное считывание показаний, должны располагаться в доступном для персонала месте на высоте 1,5-1,7 м от пола.

Показания этих приборов должны ежедневно регистрироваться в специальном журнале ответственным лицом.

При размещении лекарственных средств допускается использование компьютерных технологий (по алфавитному принципу, по кодам).

5. Потребительская упаковка с лекарственным растительным сырьем должна обеспечивать его сохранность и неизменность свойств в течение установленного срока годности.

Первичный контроль заключается в проверке поступающего фасованного лекарственного растительного сырья на соответствие требованиям по показателям «Описание», «Упаковка», «Маркировка».

При приемке провизор осуществляет внешний осмотр упаковки; определение ее качества, цельности; определение правильности маркировки и оформления сопроводительной документации; проверку соответствия тары и упаковки требованиям НД на конкретное сырье.

Задание № 3.

1. Череды трехраздельной трава – *Bidentis tripartitae herba*.

Черда трехраздельная (*Bidens tripartita*). Астровые (*Asteraceae*).

2. Вместе с чередой трехраздельной нередко встречается черда поникшая – *Bidens cernua*, не подлежащая заготовке.

Она отличается простыми, не разделенными на доли, сидячими, ланцетовидными, на верхушке длиннозаостренными, по краю пильчатыми листьями и поникающими корзинками, в которых, наряду с трубчатыми, имеются также и золотисто-желтые краевые ложноязычковые цветки; ширина корзинок в 2–3 раза превышает высоту, а не равна ей; семянки ребристые, с 4(3), а не 2–3 остями.

3. Качественное обнаружение флавоноидов проводят методом тонкослойной хроматографии, полисахаридов – с помощью осадительной качественной реакции.

Содержание суммы флавоноидов в пересчете на рутин в траве череды проводят методом спектрофотометрии, содержание суммы полисахаридов – методом гравиметрии.

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

Основная:

1. Плетенёва, Т. В. Контроль качества лекарственных средств [Электронный ресурс]: учебник / Т. В. Плетенёва, Е. В. Успенская, Л. И. Мурадова; под ред. Т. В. Плетенёвой. — Электрон. текстовые дан. — Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2014. — on-line. — Режим доступа: ЭБС «Консультант студента» <http://www.studmedlib.ru/ru/book/ISBN9785970426340.html>
2. Самылина, И. А. Научные основы разработки и стандартизации лекарственных растительных средств / И. А. Самылина, В. А. Куркин, Г. П. Яковлев // Ведомости НЦЭСМП. — 2016. — № 1. — С. 41–44.
3. Самылина, И. А. Фармакогнозия [Текст] : учебник / И. А. Самылина, Г. П. Яковлев. — Москва: Гэотар Медиа, 2013. — 969 с.
4. Самылина, И. А. Фармакогнозия [Электронный ресурс]: учебник / И. А. Самылина, Г. П. Яковлев. — Электрон. текстовые дан. — Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2013. — on-line. — Режим доступа: ЭБС «Консультант студента» <http://www.studmedlib.ru/ru/book/ISBN9785970426012.html>
5. Самылина, И. А. Фармакогнозия [Электронный ресурс]: учебник / И. А. Самылина, Г. П. Яковлев. — Электрон. текстовые дан. — Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2014. — on-line. — Режим доступа: ЭБС «Консультант студента» <http://www.studmedlib.ru/ru/book/ISBN9785970430712.html>
6. Фармакогнозия [Электронный ресурс]: атлас / И. А. Самылина, В. А. Ермакова, И. В. Бобкова, О. Г. Аносова. — Электрон. текстовые дан. — Москва, 2010. — Т. 3. — on-line. — Режим доступа: ЭБС «Консультант студента» <http://www.studmedlib.ru/ru/book/ISBN9785970415801.html>
7. Эвич, Н. И. Лекарственные средства: обеспечение качества, эффективности и безопасности: монография / Н. И. Эвич, Л. А. Чекрышкина. — Пермь : ГОУ ВПО ПГФА Росздрава, 2009. — 324 с.

Дополнительная:

1. Анализ лекарственного растительного сырья, содержащего алкалоиды [Электронный ресурс]: руководство / Н. В. Кудашкина, С. Р. Хасанова, Ю. Г. Афанасьева, К. А. Пупыкина, Р. Р. Файзуллина, Г. Г. Шайдулли-

- на, Э. Х. Галиахметова. — Электрон. текстовые дан. — Уфа: ГОУ ВПО «Башгосмедуниверситет Росздрава», 2010. — on-line. — Режим доступа: БД «Электронная учебная библиотека» <http://library.bashgmu.ru/elibdoc/elib276.doc>
2. Потанина, О. Г. Разработка общих фармакопейных требований к анализу лекарственного растительного сырья / О. Г. Потанина, И. А. Самылина // Фармация. — 2016. — Т. 65, № 3. — С. 48–50.
 3. Пронченко, Г. Е. Путешествие в мир фармакогнозии [Электронный ресурс] / Г. Е. Пронченко. — Электрон. текстовые дан. — Москва, 2010. — on-line. — Режим доступа: ЭБС «Консультант студента» <http://www.studmedlib.ru/ru/book/ISBN9785970417249.html>
 4. Фармакогнозия. Экотоксиканты в лекарственном растительном сырье и фитопрепаратах : учебное пособие / И. В. Гравель [и др.]. — Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2012. — 302 с. : табл., граф.
 5. Фармакогнозия: лекарственные растения и сходные с ними виды [Текст] : учебное пособие / Т. Г. Дергоусова, О. Д. Могильная. — Ростов н/Д : Феникс, 2017. — 142 с.

Нормативные документы:

1. Государственная фармакопея РФ XIV издания – Москва:2018 г.
2. Государственный реестр лекарственных средств. [Электронный ресурс]. — Режим доступа: <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>
3. Приказ № 751н МЗ РФ от 26 октября 2015 г. «Об утверждении правил изготовления и отпуска лекарственных препаратов для медицинского применения аптечными организациями, индивидуальными предпринимателями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность» (Глава VII «Контроль качества лекарственных препаратов»).

Латыпова Гузель Минулловна
Катаев Валерий Алексеевич
Пупыкина Кира Александровна
Красюк Екатерина Васильевна

**Контроль качества лекарственных средств
растительного происхождения**

Учебное пособие

Лицензия № 0177 от 10.06.96 г.
Подписано к печати 24.08.2020 г.
Отпечатано на цифровом оборудовании
с готового оригинал-макета, представленного авторами.
Формат 60x84 ¹/₁₆. Усл.-печ. л. 7,09.
Тираж 60 экз. Заказ № 44.

450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3,
Тел.: (347) 272-86-31, e-mail: izdat@bashgmu.ru
ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России.