

**Введение в фармакогнозию.
Основные понятия предмета.
Исторические и современные аспекты
развития фармакогнозии. Задачи
фармакогнозии на современном
этапе. Химический состав
лекарственных растений.
Классификация лекарственных
растений и ЛРС. Стандартизация ЛРС.**

Введение в фармакогнозию

- Фармакогнозия (от греч. «*pharmakon*» — лекарство, яд и «*gnosis*» — изучение, познание) — одна из фармацевтических наук, изучающая лекарственные растения, лекарственное растительное сырье и некоторые продукты первичной переработки растений и животных.

В задачи фармакогнозии входят:

- 1) изучение ЛР как источников биологически активных веществ. С этой целью изучают химический состав растений, биосинтез важнейших веществ, которые имеют существенное медицинское значение; динамику их накопления в растении; влияние факторов окружающей среды и способов культивирования на изменение их химического состава и т.д.;
- 2) изучение ресурсов ЛР. Изучают ЛР в природных условиях, выявляют места массового их произрастания, устанавливают размеры зарослей, потенциальные и эксплуатационные запасы используемых частей растений.

В задачи фармакогнозии входят:

- 3) На основании данных ресурсоведческих исследований разрабатывают научно обоснованные ежегодные и перспективные планы заготовок лекарственного растительного сырья. Знание динамики накопления фармакологически активных веществ дает возможность регламентировать сроки и способы сбора, сушки и хранения лекарственного сырья;
- 4) нормирование и стандартизация лекарственного сырья. С этой целью ученые — специалисты в области фармакогнозии — разрабатывают проекты нормативной документации (проекты государственных стандартов, фармакопейных статей, фармакопейные статьи предприятий, инструкции по заготовке, хранению и сушке и т.д.). В процессе этой работы совершенствуются методы определения подлинности и доброкачественности сырья;

В задачи фармакогнозии входят:

- 5) изыскание новых лекарственных средств растительного происхождения с целью пополнения и обновления ассортимента лекарственных средств, создания более эффективных лекарственных препаратов.
- Фармакогнозия вместе с другими фармацевтическими дисциплинами формирует профессиональные знания провизора. На данных фармакогнозии базируются фармацевтическая химия в части химии природных соединений и их анализа, а также технология производства препаратов растительного происхождения как индивидуальных, так и суммарных (галеновые и новогаленовые препараты). Знание фармакогнозии крайне необходимо в практике токсикологической химии и судебно-медицинской экспертизы, когда нужно установить, какое ядовитое растение явилось причиной отравления или гибели человека.

Основные понятия фармакогнозии

- *Лекарственными растениями* (Plantae medicinales) принято называть виды растений и фотосинтезирующих протоктист, содержащих биологически активные вещества, действующие на организм человека и животных (в ветеринарии) и используемые для заготовки лекарственного растительного сырья и природных продуктов, применяемых с лечебными целями.
- *Лекарственные животные* (Animalia medicinalia) — виды животных и нефотосинтезирующих протоктист, содержащих биологически активные вещества, используемые для заготовки лекарственного животного сырья и природных продуктов, применяемых с лечебными целями.
- *Лекарственные грибы* (Fungi medicinales) - виды грибов, содержащие биологически активные вещества, используемые для заготовки лекарственного грибного сырья либо получения природных продуктов грибов, применяемых с лечебными целями.

Основные понятия фармакогнозии

- *Производящее растение* (животное, гриб) — лекарственное растение, животное или гриб, являющееся источником получения лекарственного растительного, животного или грибного сырья либо их продуктов.

Основные понятия фармакогнозии

- **Лекарственное растительное сырье** — свежие или высушенные растения, либо их части, используемые для производства лекарственных средств организациями-производителями лекарственных средств или изготовления лекарственных препаратов аптечными организациями, ветеринарными аптечными организациями, индивидуальными предпринимателями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность.
- Лекарственное растительное сырье может быть представлено различными морфологическими группами: трава, листья, цветки, плоды, семена, кора, почки, корни, корневища, луковицы, клубни, клубнелуковицы и другие.

Основные понятия фармакогнозии

- **Лекарственное средство растительного происхождения** — 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 и другим способом переработки лекарственного растительного сырья, и применяемые для профилактики и лечения заболеваний.
- К лекарственным средствам растительного происхождения относятся масла жирные, масла эфирные, смолы, бальзамы, экстракты, настойки, водные извлечения и др., а также индивидуальные биологически активные соединения или их смеси.

- **Лекарственный растительный препарат** — 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.

По измельченности ЛРС может быть:

- цельное;
- измельченное;
- порошок.

Различают лекарственное растительное сырье по **наличию основных групп биологически активных веществ**, используемых для стандартизации лекарственного растительного сырья, например, сырье, содержащее флавоноиды, сердечные гликозиды, алкалоиды, антраценпроизводные, дубильные вещества и др.

По назначению лекарственное растительное сырье разделяют на сырье:

- используемое для производства лекарственных растительных препаратов (например, измельченные в пачках цветки, порошок в фильтр-пакетах);
- используемое для изготовления лекарственных растительных препаратов (например, настоев, отваров).

- По степени изученности и состоянию практического применения, лекарственные, как, впрочем, и другие полезные человеку растения, животные и грибы могут быть разделены на три группы: **эффективные, перспективные и потенциальные.**
- К *эффективным* относятся виды, используемые в качестве официальных лекарственных растений, животных и грибов в настоящее время.
- *Перспективными* считаются виды, возможность применения которых в медицине установлена, но в настоящее время они не используются либо из-за незавершённости работ в области фармакологии и клинической проверки, способов сбора сырья, либо несовершенства технологии переработки, недостаточных природных ресурсов и т.д. Виды этой группы лекарственных растений, животных и грибов, после решения перечисленных проблем, переходят в разряд эффективных или являются резервом, используемым в экстраординарных случаях.

- Потенциальными лекарственными растениями, животными и грибами можно считать виды, проявившие тот или иной фармакологический эффект в опытах, но не прошедшие клинические испытания. Возможность практического использования этих видов должна быть выяснена путём дополнительных исследований.
- В общее понятие *сырья* включаются предметы природы, подвергшиеся воздействию человеческого труда и подлежащие дальнейшей переработке.

- Наиболее ценные лекарственные растения, изученные экспериментально химически, фармакологически и проверенные в клинике, вошли в научную медицину.
- Растения, разрешенные к применению с целью лечения уполномоченными на то органами соответствующих стран, получили название *официнальных* (от лат. «*officina*» — аптека). Главнейшие из официнальных растений, как правило, включаются в Государственные фармакопеи. В этом случае такие растения называют *фармакопейными*.
- В разное время во все фармакопеи России и бывшего СССР включалось около 440 видов лекарственных растений. В настоящее время в России и странах СНГ в научной медицине более или менее «активно» используется примерно 250 официнальных видов.

Химический состав лекарственных растений

Терапевтическая ценность лекарственных растений и животных определяется входящими в их состав **биологически активными веществами**. К последним относятся все вещества, способные оказывать влияние на биологические процессы, протекающие в организме.

Сопутствующими веществами в фармакогнозии называют продукты первичного или вторичного обмена (метаболизма), содержащиеся в лекарственных растениях наряду с действующими веществами. Их фармакологический эффект значительно менее выражен, чем у последних, но присутствие нередко способствует пролонгированию лечебного эффекта, часто усиливает и ускоряет его наступление и т.д.

- С другой стороны, сопутствующие вещества могут проявлять и отрицательные свойства, что побуждает нередко освобождаться от них в ходе приготовления из растительного и животного сырья лекарственных средств.
- Достаточно близко понятию сопутствующих веществ понятие балластных веществ. *Балластными веществами* называют соединения, с которыми не связана терапевтическая активность того или иного лекарственного растения или животного. Однако нередко они затрудняют изготовление или поддержание стабильности лекарственных форм.

Классификация лекарственных растений и лекарственного растительного сырья

В разное время использовались различные подходы к классификации лекарственного растительного сырья. Наиболее старые классификации носили сугубо «товароведческий» характер. При таком подходе объекты группировались как по используемым органам растений (корни, корневища, цветки и т.д.), так и по продуктам, полученным из растений (гумми, смолы, эфирные масла и т.д.). Подобным образом были сгруппированы объекты в первой Российской фармакопее 1778 г., во всех учебниках по фармакогнозии XIX в. В видоизменённом виде (так называемая «морфологическая» классификация), эти принципы использованы при группировке материала в ряде зарубежных изданий (Textbook of Pharmacognosy, London, 1967).

Расположение материалов на основе латинского или какого-либо иного алфавита также использовалось и используется в словарях, реестрах, кодексах, энциклопедиях и т.п. (European Pharmacopoeia, 1969-1975, Энциклопедический словарь лекарственных растений и продуктов животного происхождения / Под ред. Г.П. Яковлева, К.Ф. Блиновой. 2-е изд. СПб., 2002).

- Кроме того, используется систематический принцип подачи материала, при котором данные по лекарственным растениям располагаются в соответствии с какой-либо общеизвестной ботанической системой. Ранее, в конце XIX - начале XX в., наиболее популярными в Европе считались системы А. Декандолля и А. Энглера. Позднее, с середины XX в., использовались системы Дж. Хатчинсона, Р. Веттштейна, А.Л. Тахтаджяна и др.
- «Фармакологическая» классификация удобна в тех случаях, когда основной упор делается на особенности применения лекарственного растительного сырья (Pratt, Yongken H. Pharmacognosy, 2nd ed. Philadelphia, 1956). Однако при такой классификации не учитывается множественный фармакологический эффект большинства растений.

- Наконец, наиболее обычна, по крайней мере, в изданиях, предназначенных для специалистов фармацевтического профиля, так называемая «химическая» классификация, где объекты группируются по важнейшим содержащимся в них биологически активным веществам. По этому принципу располагаются материалы во многих учебниках фармакогнозии, изданных, начиная с 30-х гг. XX в. (Гаммерман А.Ф. Курс фармакогнозии. М., 1967; Лекарственное сырье растительного и животного происхождения. Фармакогнозия. / Под ред. Г.П. Яковлева. СПб., 2006; Муравьева Д.А., Самылина И.А., Яковлев Г.П. Фармакогнозия: учебник. М., 2007).

Стандартизация ЛРС. Фармакопейные статьи и их роль в повышении качества сырья

Стандартизация – система норм качества сырья, продукции, методов испытания и т.д., установленная в общегосударственном порядке и обязательная для производителей и потребителей.

Обязательные нормы и требования на лекарственное растительное сырье изложены в разнообразных стандартах, часто обобщенно называемых нормативными документами (НД).

Планомерные унификация и совершенствование НД на лекарственное растительное сырье проводятся с 1970-1971 гг. Современные виды НД, регламентирующие качество лекарственного растительного сырья, согласно ОСТу 91500.05.001-00 «Стандарты качества лекарственных средств. Основные положения», введенному в действие с 1 марта 2000 г., подразделяются на следующие категории:

- 1) общие фармакопейные статьи (ОФС);
- 2) фармакопейные статьи (ФС);
- 3) фармакопейные статьи предприятий (ФСП).

- Общие фармакопейные статьи определяют правила испытания лекарственного растительного сырья, методы отбора проб для анализа, определения подлинности и доброкачественности сырья.
- Фармакопейные статьи разрабатываются на лекарственное растительное сырье серийного производства, разрешенное для медицинского применения и включенное в Государственный реестр, и по особенностям применения фактически являются отраслевыми стандартами.
- Фармакопейные статьи предприятий разрабатываются предприятиями-производителями и являются их собственностью.

ФС и ФСП на лекарственное растительное сырье унифицированы и имеют следующую структуру:

- наименование лекарственного сырья на русском и латинском языках; номер документа;
- срок введения и действия;
- вводная часть;
- внешние признаки для цельного и измельченного сырья;
- микроскопия;
- качественные реакции на основные действующие вещества;
- числовые показатели, включающие показатели качества и их нормы;

- метод количественного определения действующих веществ;
- упаковка;
- маркировка;
- транспортирование;
- хранение;
- срок годности;
- основной характер фармакологического действия.

Основные морфологические виды ЛРС

- *Бутоны (Alabastra)* — собранные в установленные нормативными документами сроки нераспустившиеся высушенные цветки.
- *Клубнекорни (Radices tuberosae, или Radicitubera)* — собранные в установленные нормативными документами сроки, освобождённые от надземных частей, очищенные от земли, высушенные видоизменённые утолщённые корни.
- *Клубнелуковицы (Vulbotubera)* — собранные в установленные нормативными документами сроки, освобождённые от надземных частей, очищенные от земли, свежие, цельные клубневидно разросшиеся основания стеблей, покрытые сухими остатками листьев.

Основные морфологические виды ЛРС

- *Клубни (Tubera)* — собранные в установленные нормативными документами сроки, освобождённые от надземных частей, очищенные от земли цельные или иногда разрезанные на куски свежие или высушенные видоизменённые утолщённые подземные побеги.
- *Клубни с корнями (Tubera cum radicibus)* — собранные в установленные нормативными документами сроки, освобождённые от надземных частей, очищенные от земли, цельные или разрезанные клубни с неотделёнными корнями.
- *Кора (Cortex)* - собранная в установленные нормативными документами сроки, высушенная наружная часть стволов, стволиков, ветвей или корней деревьев и кустарников, расположенная снаружи от камбия.

Основные морфологические виды ЛРС

- *Корневища* (Rhizomata) — собранные в установленные нормативными документами сроки, освобождённые от надземных частей, очищенные от земли, отделённые от корней, цельные или разрезанные на куски, высушенные или свежие корневища.
- *Корневища и корни* (Rhizomata et radices) — собранные в установленные нормативными документами сроки, освобождённые от надземных частей, очищенные от земли, цельные или разрезанные на куски, высушенные или свежие корневища и отделённые от них корни.
- *Корневища с корнями* (Rhizomata cum radicibus) — собранные в установленные нормативными документами сроки, освобождённые от надземных частей, очищенные от земли, цельные или разрезанные на куски, высушенные или свежие корневища с неотделёнными корнями.

Основные морфологические виды ЛРС

- *Корни* (Radices) — собранные в установленные нормативными документами сроки, освобождённые от надземных частей, очищенные от земли, цельные или разрезанные на куски, свежие или высушенные корни и иногда части подземных столонов.
- *Листья* (Folia) — собранные в установленные нормативными документами сроки, вполне развитые, высушенные или свежие, простые листья или части сложного листа (листочки, фрагменты рахиса и черешка).
- *Луковицы* (Vulbi) — собранные в установленные нормативными документами сроки, освобождённые от надземных частей, очищенные от земли, свежие, реже высушенные подземные видоизменённые побеги, несущие мясистые листья и снаружи покрытые подсохшими плёнчатыми чешуями. Известны простые (лук) и сборные (чеснок) луковицы.

Основные морфологические виды ЛРС

- *Плоды* (Fructus) — собранные в фазу технической зрелости, высушенные или свежие плоды, соплодия или их части.
- *Побеги* (Cormi) - собранные в установленные нормативными документами сроки и высушенные или свежие одревесневшие побеги деревьев или недревесневшие побеги кустарников и кустарничков.
- *Почки* (Gemmae) — высушенные неразвившиеся вегетативные побеги, собранные до расхождения кроющих чешуй.
- *Сборы* (Species) - смеси нескольких видов высушенного измельченного, реже цельного, растительного сырья, иногда с добавлением солей, эфирных масел, используемые в качестве лекарственного средства.

Основные морфологические виды ЛРС

- *Семена (Semina)* - собранные в фазу технической зрелости, высушенные или свежие цельные семена или их части (например, семядоли).
- *Склероции (Sclerotia)* — многоклеточные, плотные покоящиеся вегетативные тела грибов.
- *Травы (Herbae)* — собранные в установленные нормативными документами сроки, высушенные или свежие цельные травянистые растения или их надземные части, длина которых также регламентируется нормативными документами, реже смесь листьев, кусочков стеблей, цветков, изредка плодов.

Основные морфологические виды ЛРС

- *Цветки (Flores)* — собранные во время цветения, свежие или высушенные отдельные цветки, соцветия или их части.
- *Шишки (Strobili)* — собранные в установленные нормативными документами сроки, высушенные женские шишки (стробилы) хвойных и соплодия («шишки») хмеля.

Фармакогностический анализ лекарственного растительного сырья

- Под фармакогностическим анализом имеется в виду комплекс методов анализа сырья растительного и животного происхождения, позволяющих определить подлинность и доброкачественность.
- Подлинность лекарственного растительного сырья/препарата – это соответствие сырья/препарата тому наименованию, под которым оно поступило на анализ. (ГФ 14 ОФС.1.5.3.0004.15).
- Доброкачественность — соответствие лекарственного сырья требованиям фармакопейной статьи (ФС).

- **Фармакогностический анализ** нормативно регулируется документами двух типов: с одной стороны — соответствующие общие статьи ГФ, нормирующие правила приёмки, методы отбора проб, методы определения подлинности и доброкачественности лекарственного растительного сырья, с другой — ФС, определяющие требования к конкретному виду сырья.
- **Фармакогностический анализ** складывается из ряда последовательно проводимых анализов: макроскопического, микроскопического, фитохимического и товароведческого.
- В некоторых случаях он дополняется определением биологической активности сырья

- **Подлинность сырья** устанавливают по внешним признакам, анатомо-диагностическим признакам при микроскопическом исследовании и качественным реакциям, хроматографическим и спектральным характеристикам и иными методами в соответствии с требованиями фармакопейной статьи или нормативной документации на лекарственное растительное сырье или препарат.
- Методы определения подлинности лекарственного растительного сырья различных морфологических групп приведены в соответствующих ОФС («Листья», «Травы», «Кора», «Корни, корневища, луковицы, клубни, клубнелуковицы», «Цветки», «Плоды», «Семена», «Почки»).
- **Доброкачественность** определяется на основе данных товароведческого и фитохимического анализов и, если необходимо, путём установления биологической активности сырья.

- **Товароведческий анализ** включает правила приёмки сырья, регламентирует отбор проб для проведения последующих испытаний сырья на содержание примесей, степени измельчённости, заражённости вредителями, содержания влаги, золы, действующих веществ и т.д.

● **ОФС.1.5.3.0003.15. Техника микроскопического и микрохимического исследования лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных препаратов**

- ***Анатомо-диагностические признаки*** — совокупность признаков анатомического строения лекарственного растительного сырья, отличающих данное лекарственное растительное сырье/препарат от других видов при диагностике его подлинности.
- ***Микроскопическое исследование*** – исследование, при котором в общей картине анатомического строения различных морфологических органов растений идентифицируются под микроскопом характерные анатомо-диагностические признаки; при этом руководствуются разделом «Микроскопия» соответствующей фармакопейной статьи или нормативной документации на исследуемый вид лекарственного растительного сырья/препарата.

● **Микрохимическое исследование** – исследование, при котором проводят микрохимические реакции одновременно с микроскопическим анализом лекарственного растительного сырья/препарата, наблюдая их результаты под микроскопом; при этом руководствуются разделом «Микроскопия» соответствующей фармакопейной статьи или нормативной документации на исследуемый вид лекарственного растительного сырья/препарата. Обычно микрохимическое исследование включает микрохимические реакции для обнаружения действующих и сопутствующих веществ: алкалоидов, дубильных веществ, слизи, инулина, крахмала и др.

● **Гистохимическое исследование** – исследование, при котором проводят гистохимические реакции одновременно с микроскопическим анализом лекарственного растительного сырья (препарата); при этом руководствуются разделом «Микроскопия» соответствующей фармакопейной статьи или нормативной документации на исследуемый вид лекарственного растительного сырья/препарата. Обычно гистохимическое исследование включает гистохимические реакции, позволяющие провести окрашивание анатомических структур и тканей: эфиромасличных железок, вместилищ, одревесневших оболочек сосудов, механических волокон, кутинизированных оболочек (кутикулу, покрывающую эпидермис), опробковевших оболочек покровной ткани (пробку) и др.

● **Микропрепарат** – препарат исследуемого объекта, подготовленный на предметном стекле с целью его дальнейшего изучения под микроскопом.

- **Поперечный срез** – срез морфологического органа растительного объекта, выполненный перпендикулярно вертикальной оси этого морфологического органа. Обычно на поперечном срезе рассматривают диаметр сосудов, механических волокон, млечников, вытянутых вместилищ, структуру сосудисто-волокнистых пучков подземных органов, стеблей, черешков и т.д. в поперечном сечении.
- **Продольный срез** – срез морфологического органа растительного объекта, выполненный параллельно вертикальной оси этого морфологического органа. Обычно на продольном срезе изучают длину сосудов, механических волокон и других вытянутых структур; характер утолщенности (перфорации) стенок этих структур; строение сосудисто-волокнистых пучков подземных органов, стеблей, черешков и т.д. в продольном сечении.

- **«Давленный» микропрепарат** – микропрепарат, полученный из морфологического органа растительного объекта путем раздавливания его на предметном стекле обратным концом препаровальной иглы или скальпелем с целью получения более тонкого слоя исследуемого объекта и возможности детального рассмотрения его структур. Обычно «давленные» микропрепараты готовят из плодов, подземных органов, коры, крупного порошка различных морфологических органов и др.
- Техника приготовления микропрепаратов из ЛРС и лекарственных растительных препаратов разнообразна и зависит от морфологической группы исследуемого объекта, а также от состояния лекарственного растительного сырья/препарата — цельного, измельченного или порошка.

- Количественная оценка анатомо-диагностических признаков проводится во всех рассматриваемых морфологических группах лекарственного растительного сырья одинаково. Частота встречаемости анатомо-диагностических признаков обычно учитывается на эпидермисе листьев, черешков, лепестков, чашелистиков, цветоножек, стеблей, плодов, семян, плодоножек. При необходимости измеряется толщина лепестков и чашелистиков.
- Для определения подлинности лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных препаратов может быть также использован метод люминисцентной микроскопии.

● Для приготовления микропрепаратов используют сухое лекарственное растительное сырье или его порошок. Предварительное размачивание сырья исключается, так как это приводит к вымыванию веществ из клеток; допускается лишь непродолжительное размягчение во влажной камере.

● В **ОФС.1.5.3.0003.15.** подробно описаны методики приготовления микропрепаратов для

- цельного сырья,
- измельченного сырья,
- порошка

для листьев, цветков, трав, плодов и семян, коры, почек, подземных органов (корни, корневища, клубни, луковицы, клубнелуковицы).

● Люминесцентная микроскопия

Метод люминесцентной микроскопии применяется (когда это целесообразно) для определения подлинности лекарственного растительного сырья. Преимуществом метода является возможность его применения для изучения сухого растительного материала, из которого готовят толстые срезы или микропрепараты порошка, и рассматривают их в падающем свете, при освещении препарата сверху, через опак-иллюминатор или объектив.

Люминесцентная микроскопия выполняется с помощью люминесцентных микроскопов или обычных биологических микроскопов, снабженных специальными люминесцентными осветителями.

- **Фитохимический анализ** — вид анализа, используемого для качественного и количественного определения действующих веществ с помощью химических и физико-химических методов.

Основные методы качественного и количественного анализа биологически активных веществ в ЛРС

- Современная нормативная документация на лекарственное растительное сырьё в качестве одного из важнейших показателей обязательно включает обнаружение и нормирование содержания основных биологически активных веществ. Их определение проводится с использованием химических, физико-химических и биологических методов.

Анализируемая группа веществ или индивидуальное вещество предварительно извлекаются из растительного сырья. Чаще всего используют экстракцию растворителями, в результате которой получают смесь компонентов; затем проводят очистку от примесей, делят на отдельные фракции и/или выделяют индивидуальные вещества, используя преимущественно хроматографические методы.

Для анализа эфирных масел используют *перегонку с водяным паром*.

К химическим можно отнести методы анализа, в основе которых лежат химические реакции. Для идентификации действующих веществ используют групповые цветные и осадительные химические реакции. К традиционным методам количественного химического анализа относятся гравиметрические и титриметрические методы.

Гравиметрический (весовой) анализ основан на выделении суммы веществ путём их осаждения из различных растворителей или за счёт получения нерастворимых комплексных соединений и последующем установлении массы взвешиванием осадка на аналитических весах (например, определение полисахаридов в листьях подорожника и траве череды).

Титриметрические (объёмные) методы весьма разнообразны и зависят от химических свойств исследуемых соединений. Для этих целей используются методы прямого и обратного титрования. В основу титриметрических методов могут быть положены реакции следующих типов: кислотно-основные, окислительно-восстановительные, реакции осаждения и образования комплексных соединений.

Современные физико-химические методы анализа имеют ряд преимуществ перед классическими химическими методами. На сегодняшний день существует большое количество аналитических приборов, выпускаемых отечественными и зарубежными фирмами и позволяющих анализировать практически любые органические соединения, содержащиеся в природных объектах. Они отличаются избирательностью, высокой чувствительностью, высокой степенью автоматизации.

К наиболее широко распространённым в настоящее время современным методам анализа растительного сырья относятся хроматографические методы и методы фотометрического анализа.

Хроматографические методы анализа используются для разделения смеси веществ или частиц (например, ионов) и основаны на различии в скорости их перемещения в системе несмешивающихся и движущихся относительно друг друга фаз. Поэтому хроматография применяется как на этапе пробоподготовки (очистки анализируемого компонента или смеси компонентов от сопутствующих примесей), так и в ходе непосредственного качественного и количественного анализов. При этом идентификация компонентов проводится по параметрам их удерживания в сравнении со стандартными образцами (свидетелями). Определение содержания искомых соединений или их групп в исходной смеси после хроматографического разделения проводится другими физико-химическими методами в зависимости от способа детекции.

По механизму разделения различают следующие виды хроматографии, применяемые в анализе лекарственного растительного сырья:

^Адсорбционная хроматография,

^Распределительная хроматография,

^Ионообменная хроматография,

^Тонкослойная хроматография,

Хроматографии на бумаге,

^Газовая хроматография.

^Фотометрические методы анализа основаны на поглощении электромагнитного излучения индивидуальным веществом или группой анализируемых веществ.

^Спектрофотометрический анализ — анализ поглощения веществом монохроматического излучения с определённой длиной волны.

^Фотоколориметрический анализ — анализ поглощения веществами немонахроматического излучения, которое получается с помощью светофильтров, выделяющих сравнительно узкий интервал длин волн (20-40 нм).

^Колориметрический анализ основан на сравнении интенсивностей окрасок растворов разных концентраций визуально или при помощи несложных приборов - колориметров.

Приёмка лекарственного растительного сырья и методы отбора проб для анализа

- Правила приёмки лекарственного растительного сырья и методы отбора проб регулируются **ОФС.1.1.0005.15** . Настоящая ОФС устанавливает единые требования к отбору проб ЛРС и ЛРП с целью определения соответствия их качества требованиям нормативной документации.

● Основные термины и определения

- *Образец репрезентативный* – образец, полученный с использованием такой процедуры выборки, которая гарантирует, что разные части партии/серии или разные свойства неоднородной продукции представлены пропорционально.
- *Партия ЛРС* – определенное количество цельного, обмолоченного, измельченного, прессованного ЛРС одного наименования, однородно по способу подготовки и показателям качества и оформлено одним документом, удостоверяющим его качество, предназначенное для производства лекарственных средств организациями-производителями лекарственных средств или для изготовления лекарственных препаратов аптечными организациями, ветеринарными аптечными организациями, индивидуальными предпринимателями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность.

Документ содержит:

- номер и дату выдачи документа, адрес отправителя;
- наименование сырья;
- номер партии;
- массу партии (серии);
- год, месяц заготовки (для «ангро»);
- район заготовки (для дикорастущих лекарственных растений);
- ФС на лекарственное растительное сырьё;
- подпись лица, ответственного за качество, с указанием фамилии и должности.

- *Проба* – определённое количество ЛРС/ЛРП, отобранное из контролируемой партии/серии.
- *Объединённая проба* – проба ЛРС/ЛРП, получаемая объединением нескольких точечных проб/потребительских упаковок, предназначенная для выделения проб для проведения испытания на соответствие требованиям нормативной документации.
- *Объём выборки* – число выборочных единиц в выборке.
- *Отбор проб* – действия по изъятию проб ЛРС/ЛРП для проведения их испытаний на соответствие требованиям нормативной документации.
- *План отбора проб* — определённый план, который устанавливает количество выборочных единиц, необходимых для проведения испытаний и соответствующих этому критерию приемлемости

- *Средняя проба* – проба ЛРС/ЛРП, выделяемая из объединенной пробы и предназначенная для формирования аналитических проб.
- *Точечная проба* – минимальное количество пробы ЛРС/ЛРП, отобранное из каждой единицы продукции в установленном порядке за один прием для составления объединенной пробы.
- *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.

- Проверка соответствия качества партии ЛРС/серии ЛРП требованиям нормативной документации должна осуществляться путем отбора репрезентативной пробы и проведения испытаний.
- Процедура отбора проб должна соответствовать цели отбора проб, виду анализа, специфике отбираемых образцов и проводиться установленным методом отбора проб с соблюдением действующих санитарно-гигиенических правил и условий, исключающих загрязнение ЛРС/ЛРП и обеспечивающих безопасность персонала.
- Отбор проб для испытаний должен осуществлять уполномоченный представитель анализирующей организации или подразделения.

Правила отбора проб

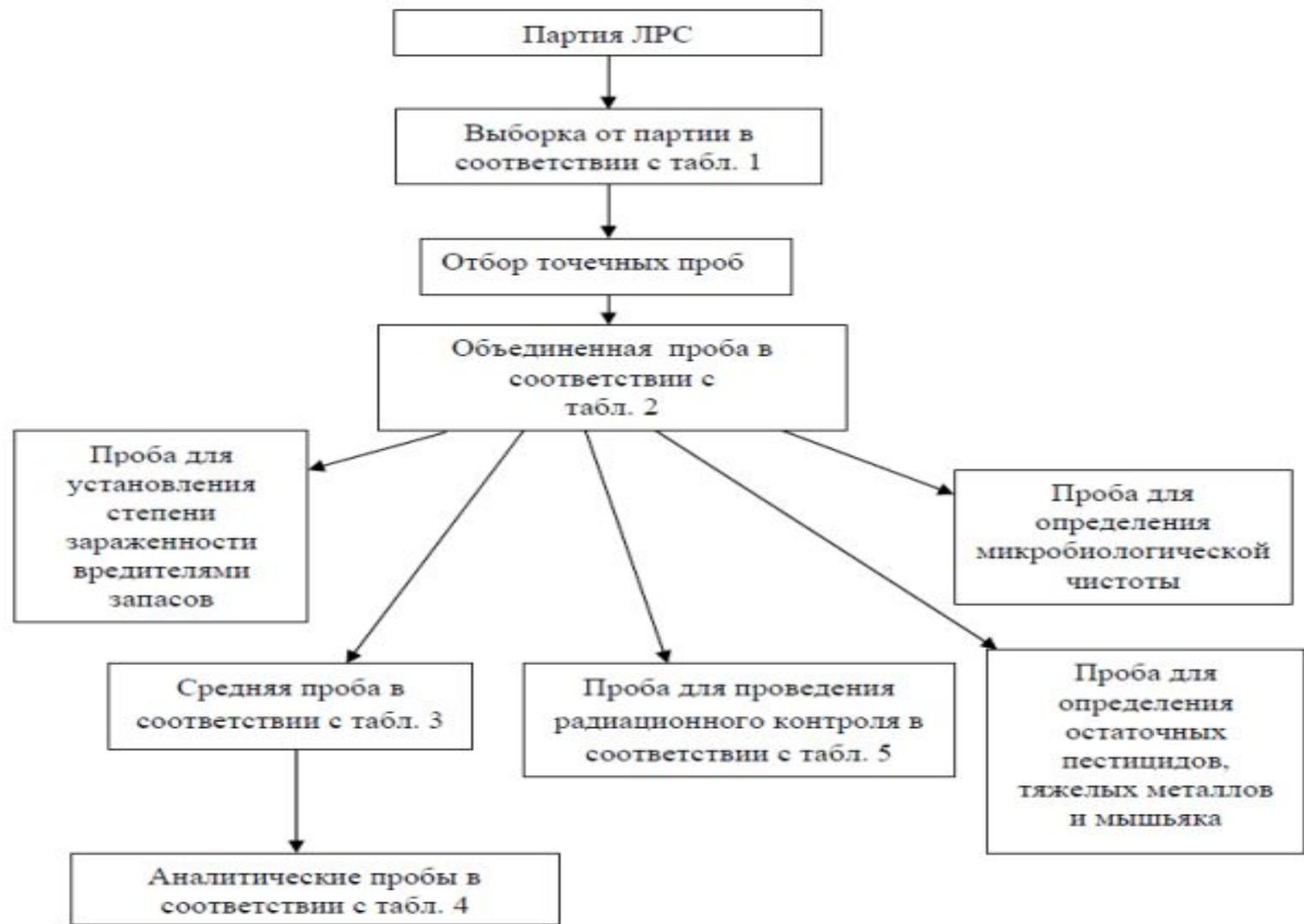
Пробы отбирают от генеральной совокупности (партии/серии), состоящей из выборочных единиц. При отборе проб, характеризующих стадии технологического процесса производства/изготовления, генеральная совокупность устанавливается внутренними документами предприятия производителя/изготовителя.

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 нормативной документации, установить количество транспортных единиц, целостность и наличие пломб на упаковке, правильность оформления сопроводительной документации.

Пробы отбирают только из неповреждённых транспортных единиц, упакованных согласно нормативной документации.

- Каждую партию/серию необходимо рассматривать как отдельную в отношении отбора проб и проведения испытаний. Не допускается отбор проб одновременно от двух наименований, двух партий/серий во избежание ошибок при отборе проб (при перемешивании или перепутывании проб). К отбору от следующей партии ЛРС/серии ЛРП можно переходить только после выполнения всей процедуры отбора от предыдущей партии/серии.
- **Пробы отбираются в количестве, необходимом для проведения трёх анализов** (включая контрольный (партия)/архивный (серия) образцы) в соответствии с требованиями нормативной документации. При получении сомнительных результатов анализа контролирующая организация/подразделение имеет право провести дополнительный отбор проб для повторных испытаний.
- До выдачи разрешения на использование партии ЛРС/серии ЛРП должны содержаться в карантине в условиях, соответствующих требованиям нормативной документации.

- Процедура отбора проб оформляется записью в журнале регистрации отбора проб и актом отбора проб. Архивные образцы каждой серии ЛРП следует хранить, как минимум, в течение срока годности серии и одного года после истечения срока годности.
- Контрольные образцы партии ЛРС должны храниться в течение не менее 2 лет после выпуска серии ЛРП из данной партии ЛРС, если более длительный период не предусмотрен соответствующими нормативно-правовыми актами.



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

- Попавшие в выборку транспортные единицы вскрывают, и путем внешнего осмотра определяют: однородность сырья по способу подготовки (цельное, резаное, обмолоченное, измельченное, шинкованное); по цвету, запаху, засоренности; наличию плесени, гнили, устойчивого постороннего запаха, не исчезающего при проветривании; засоренность ядовитыми растениями и посторонними примесями (камни, стекло, помет грызунов и птиц и т.д.). Одновременно невооруженным глазом и с помощью лупы (5-10х) определяют наличие вредителей запасов.
- 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 ЛРС затхлого, устойчивого постороннего запаха, не исчезающего при проветривании, ядовитых растений и недопустимых примесей (помет грызунов и птиц, стекло и др.), зараженности вредителями запасов II и III степеней партия ЛРС **не подлежит приемке.**

- Из каждой транспортной единицы, попавшей в выборку, берут, избегая измельчения, **3 точечные пробы**: сверху, снизу и из середины. Из мешков, тюков и кип точечные пробы отбирают на глубине не менее 10 см сверху, затем, после распарывания по шву, из середины и снизу; точечные пробы семян и сухих плодов отбирают зерновым щупом или пробоотборником. Из ящиков первую точечную пробу отбирают из верхнего слоя, вторую — из середины и третью — со дна ящика. 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 табл. 2. В случае, если масса объединенной пробы недостаточна для проведения испытаний, отбор точечных проб повторяют.

Формирование проб для проведения испытаний

Из объединенной пробы методом квартования 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 табл. 3;
- пробу для проведения радиационного контроля в соответствии с указаниями табл. 5;
- пробу для определения содержания остаточных пестицидов, тяжелых металлов и мышьяка массой 50 г.

- Для этого ЛРС разравнивают на гладкой, чистой, ровной, сухой поверхности, предварительно обработанной дезинфицирующим средством, в виде квадрата по возможности тонким равномерным слоем и по диагонали делят на 4 треугольника. Два противоположных треугольника удаляют, а два оставшихся соединяют вместе и перемешивают. Эту операцию повторяют до тех пор, пока не останется количество сырья в двух противоположных треугольниках, соответствующее массе одной из заданных проб. Допустимые отклонения в массе каждой из проб не должны превышать $\pm 10\%$.
- Перед квартованием каждой последующей объединенной пробы тщательно дезинфицируют руки, поверхности и инструмент для квартования.
- Пробу для определения степени зараженности вредителями запасов герметично упаковывают. Среднюю пробу и пробы для радиационного контроля, микробиологической чистоты, остаточных пестицидов, тяжелых металлов и мышьяка упаковывают каждую в полиэтиленовый или многослойный бумажный пакет. К пакету прикрепляют этикетку.

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 табл. 4.

- Перед формированием проб для проведения микробиологических испытаний каждой последующей партии ЛРС необходимо провести обработку применяемых инструментов и поверхности, на которой будет проводиться квартование, дезинфицирующими средствами. Если требуется измельчение, то перед измельчением каждой пробы инструмент (ножницы, секатор) также обрабатывают дезинфицирующими средствами.
- Если при выделении аналитических проб в двух противоположных треугольниках масса сырья окажется меньше указанной в табл. 4, то следует из оставшихся при квартовании двух треугольников отделить сырье по всей толщине слоя и присоединить к аналитической пробе. Если масса окажется больше указанной в табл. 4, то следует удалить из отобранных треугольников сырье по всей толщине слоя, предварительно распределив его по поверхности стола.

- При установлении в результате испытаний несоответствия качества ЛРС требованиям нормативной документации следует проводить его повторную проверку. Для повторных испытаний от невскрытых транспортных единиц формируют выборку в соответствии с табл. 1 и отбирают пробы согласно настоящей ОФС. Результаты повторных испытаний являются окончательными и распространяются на всю партию.

Требования к оборудованию при отборе проб

- Для обеспечения процедуры отбора проб должны иметься в наличии все инструменты, необходимые для вскрытия упаковок, включая ножи, клещи, пилы, молотки, гаечные ключи, средства для удаления пыли (например, щетки) и материалы для повторного запечатывания упаковок (например, клейкая лента), а также самоклеящиеся этикетки, на которых следует указывать, что часть содержимого из упаковки или контейнера была извлечена.
- Все инструменты и приспособления должны содержаться в чистоте. Перед повторным использованием их следует вымыть, прополоскать водой.
- В качестве инструмента для отбора проб могут использоваться пробоотборники, щупы, совки и др.

Требования к персоналу, проводящему отбор проб

Требования к квалификации персонала

Персонал должен владеть знаниями о:

- технических приемах и оборудовании для отбора проб;
- риске перекрестной контаминации;
- подлежащих соблюдению мерах предосторожности в отношении ядовитых и сильнодействующих ЛРС и ЛРП;
- важности визуального осмотра исходного сырья, материалов, тары и этикеток;
- важности протоколирования любых непредвиденных или необычных обстоятельств.

Требования к личной гигиене персонала

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

Маркировка отобранных проб

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

- наименование ЛРС/ЛРП;
- поставщик/производитель;
- номер партии ЛРС/серии ЛРП, присвоенный на предприятии;
- номер записи в журнале регистрации отбора проб (присваивается и наносится на этикетку при поступлении образца в лабораторию);
- дата отбора пробы;
- количество отобранной пробы;
- указание, для какого вида анализа предназначена проба (заполняется при необходимости);
- Ф.И.О. и подпись сотрудника, ответственного за отбор проб.

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

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

Документальное оформление отбора проб

- Отбор проб для проведения контроля качества лекарственных ЛРС/ЛРП должен проводиться комиссионно. Процедура отбора должна быть задокументирована.
- После проведения отбора проб составляется **акт отбора**, в котором указываются лица, проводившие отбор (Ф.И.О., должность), дата и место отбора проб, наименование продукции, производитель, номер серии/партии, объем поставки, количество отобранных проб (с учетом контрольного/архивного образца), срок годности/хранения. Один экземпляр акта остается в организации, в которой отбирались образцы, второй — сопровождает образец.
- К образцу прикладывается копия акта отбора объединенной пробы, сопроводительные документы и вспомогательная документация (сертификаты или аналитический паспорт).

В журнал регистрации отбора проб заносится:

- название ЛРС/ЛРП;
- производитель/поставщик ЛРС/ЛРП;
- дата поступления ЛРС/ЛРП;
- количество транспортных единиц, из которых отобрана проба;
- дата отбора проб;
- масса отобранной пробы;
- общие замечания (включая все выявленные при внешнем осмотре несоответствия);
- Ф.И.О. лица, проводившего отбор проб.

