

ОБЩАЯ ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ

Отбор проб

ОФС.1.1.0004.15

Взамен ст. ГФ XI

Настоящая общая фармакопейная статья устанавливает общие требования к отбору проб (выборок) произведенных (изготовленных) лекарственных средств, а также материалов для определения соответствия их качества требованиям нормативной документации.

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

Основные термины и определения

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

Выборочная единица – определенное количество лекарственных средств или материалов, образующее единство и взятое из одного места в одно время для формирования части выборки.

Генеральная совокупность – контролируемая серия (партия).

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

Деление пробы – процесс отбора одной или нескольких проб из пробы нештучной нерасфасованной продукции таким способом, как нарезание, механическое деление или квартование.

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

Контроль качества – проведение испытаний на соответствие требованиям нормативной документации.

Лекарственные препараты – лекарственные средства в виде лекарственных форм, применяемые для профилактики, диагностики, лечения заболевания, реабилитации, для сохранения, предотвращения или прерывания беременности.

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

Нерасфасованная продукция (ангро, in bulk product) – лекарственное средство в крупной фасовке, в том числе в определенной лекарственной форме, прошедшее все стадии технологического процесса, кроме упаковки, и предназначенное для последующей расфасовки или производства лекарственных препаратов.

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

Образец (для испытаний) (выборка конечная (финальная)) – определенное количество конкретного лекарственного средства или

материала, используемое в качестве представителя этих объектов при испытании.

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

Объединенная проба – проба лекарственного средства или материалов, получаемая объединением нескольких точечных проб, взятых из этого же лекарственного средства или материалов, предназначенная для проведения испытаний на соответствие требованиям нормативной документации.

Объем выборки – число выборочных единиц в выборке.

Отбор проб – действия по изъятию (выборке) проб лекарственных средств и материалов для проведения их испытаний на соответствие требованиям нормативной документации или иных целей.

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

Проба – определенное количество лекарственных средств и материалов, отобранных из контролируемой серии (партии).

Процедура отбора проб – все операции по отбору проб, которые должны быть проведены с определенным лекарственным средством или материалом для реализации определенной цели.

Серия (партия) – количество лекарственного средства или материалов одного наименования, произведенного в одном технологическом цикле или в течение определенного интервала времени в одних и тех же условиях и одновременно представленного на контроль. Качество серии (партии) должно быть удостоверено одним документом.

Тара – основной элемент упаковки, предназначенный для размещения готовой продукции и материалов.

Тара транспортная – тара, предназначенная для упаковки, хранения и транспортирования готовой продукции и материалов, образующая самостоятельную транспортную единицу. Для лекарственных средств тара транспортная обеспечивает транспортирование определенного количества лекарственных средств в потребительской или групповой упаковке (ящик, мешок, бочка, фляга).

Точечная проба – количество нерасфасованной продукции или материалов, взятое одновременно за один прием, из одного места, из большего объема этих же объектов.

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

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

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

Упаковочная единица – упаковка, содержащая определенное количество готовой продукции.

Фармацевтическая субстанция – лекарственное средство в виде одного или нескольких обладающих фармакологической активностью действующих веществ вне зависимости от природы происхождения, которое предназначено для производства, изготовления лекарственных препаратов и определяет их эффективность.

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

Общие положения

Отбор проб (выборок) произведенных (изготовленных) лекарственных средств и материалов, используемых в процессе их производства (изготовления) или характеризующих стадии технологического процесса производства (изготовления), должен проводиться в соответствии с утвержденной процедурой отбора проб, если иное не указано в нормативной документации.

Процедура отбора проб должна соответствовать определенным целям отбора, виду испытаний и специфике отбираемых образцов.

При проведении процедуры отбора проб должны быть предусмотрены и учтены:

- план или схема отбора проб;
- объем и тип отбора проб;
- место и время отбора проб;
- извлечение и подготовка проб для испытаний;
- специальные меры предосторожности, особенно в отношении стерильных и опасных лекарственных средств или материалов;
- перечень используемого оборудования для отбора проб;
- требования по очистке и хранению оборудования для отбора проб и др.;
- тип, характеристика и маркировка тары для хранения проб;
- параметры окружающей среды при отборе и подготовке проб для испытаний.

При формировании плана отбора проб необходимо принимать во внимание конкретные цели отбора проб; физико-химические, биологические и другие свойства исследуемого объекта, его однородность, стабильность, критичность; количество отбираемого образца; риски и последствия, связанные с ошибочными решениями по выбору плана отбора.

Отбору проб подлежат:

- лекарственные препараты (серия);
- промежуточная продукция на критических стадиях процесса производства/изготовления;
- вспомогательные вещества;
- упаковочные и печатные материалы.

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) лекарственных средств.

В процессе проведения отбора проб необходимо учитывать факторы, которые должны контролироваться с тем, чтобы обеспечить достоверность результатов испытаний.

Методика отбора должна предусматривать предотвращение загрязнения лекарственных средств и материалов, из которых отбираются пробы, самих отбираемых проб, а также других лекарственных средств, материалов и окружающей среды.

Методика отбора проб материалов при внутрипроизводственном процессе должна учитывать критические стадии процесса производства (изготовления) лекарственных средств и включать установленные контрольные точки отбора проб (емкости, места отбора и т.п.).

Не допускается отбор проб одновременно от двух и более наименований лекарственных средств или материалов, двух и более серий (партий) готовой продукции во избежание ошибок при отборе проб. К отбору от следующей серии (партии) готовой продукции или материалов можно приступать только после выполнения всей процедуры отбора от предыдущей серии (партии).

Перед отбором проб необходимо провести внешний осмотр каждой упаковочной единицы всей серии (партии) готовой продукции или материалов. При осмотре необходимо обратить внимание на соответствие упаковки, в которой находится готовая продукция или материалы, и ее маркировки требованиям нормативной документации, определить количество готовой продукции и материалов, целостность и наличие пломб на упаковке, правильность оформления сопроводительной документации и соответствия в ней данных серии (партии) готовой продукции или материалов, предназначенной для отбора проб.

Пробы отбирают только из неповрежденных, укупоренных и упакованных согласно нормативной документации упаковочных единиц. Готовая продукция и материалы в поврежденной упаковке, не соответствующей требованиям нормативной документации, должна быть отклонена.

Примечание. При соответствующем указании в документации предприятия-производителя допускается отбор проб от каждой единицы готовой продукции или материалов из поврежденной упаковки для проведения полного контроля качества анализируемых объектов.

Методы отбора проб

Случайный отбор проб. Пробы могут быть отобраны методом случайного отбора от установленного количества выборочных единиц при выборочном контроле; от каждой выборочной единицы при сплошном контроле или другим методом в соответствии с разработанным статистически обоснованным планом отбора.

Для осуществления случайного отбора проб необходимо последовательно пронумеровать каждую выборочную единицу, затем, воспользовавшись таблицей случайных чисел (или сгенерированными компьютером случайными числами), установить, из каких случайных выборочных единиц производить отбор необходимого количества проб.

Многоступенчатый отбор проб. При отсутствии указаний в фармакопейных статьях при отборе образцов (проб, выборок) лекарственных средств для проведения их испытаний на соответствие требованиям нормативной документации проводят многоступенчатый отбор проб, считая при этом, что серия (партия) лекарственного средства является однородной продукцией. Аналогичным образом осуществляется отбор материалов.

При многоступенчатом отборе пробу образуют по ступеням и готовую продукцию или материалы в каждой ступени отбирают случайным образом в пропорциональных количествах из упаковочных единиц, отобранных в предыдущей ступени. Число ступеней определяется видом упаковки.

Например, если продукция в потребительской (вторичной) упаковке помещена в групповую упаковку, а затем и в транспортную тару, то возможен трехступенчатый отбор проб.

I ступень: отбор единиц транспортной тары (ящиков, коробок, мешков и др.).

II ступень: отбор упаковочных единиц групповой упаковки (коробок, пакетов, рулонов и др.).

III ступень: отбор продукции в потребительской (вторичной) упаковке (флаконов, туб, контурных упаковок и др.).

Для расчета количества отбираемых упаковочных единиц (N) на каждой ступени используют формулу для однородной продукции:

$$N = 0,4 \sqrt{n}, \quad (1)$$

где n – общее количество упаковочных единиц данной ступени одной серии (партии).

Полученное в результате подсчета по формуле (1) дробное число округляют в сторону увеличения до целого числа, оно должно быть не менее 3 и не более 30.

В случае недостаточного количества упаковочных единиц для проведения испытания повторно отбирают упаковочные единицы, как указано выше.

Из отобранных на последней ступени упаковочных единиц после контроля по внешнему виду берут пробу (выборку) для исследования лекарственного средства на соответствие требованиям нормативной документации в количестве, необходимом для реализации определенной цели (с учетом испытания на микробиологическую чистоту, стерильность, испытания парентеральных и офтальмологических растворов на механические включения и т.п.).

Примечание. Для твердых дозированных лекарственных средств количество единиц образцов для проведения микробиологического контроля рассчитывают путем деления требуемого количества образца в граммах (50 г) на среднюю массу таблетки, драже, капсулы или суппозитория.

Если подлинность однородной продукции достоверна, то для расчета количества отбираемых упаковочных единиц следует использовать формулу:

$$N= 1+ \sqrt{n}, \quad (2)$$

Полученное в результате подсчета по формуле (2) дробное число округляют в сторону увеличения или уменьшения до целого числа путем простого округления. Если упаковочных единиц 4 и менее, то отбираются все единицы.

Примечание. Не рекомендуется использовать формулу (2) при приемочном (входном) контроле материалов, предназначенных для производства лекарственных средств.

Если продукция неоднородная и/или получена из неизвестного источника, для расчета количества отбираемых упаковочных единиц можно использовать формулу:

$$N= 1,5 \sqrt{n}, \quad (3)$$

Полученное в результате подсчета по формуле (3) дробное число округляют в сторону увеличения до целого числа.

Требования к отбору проб из нерасфасованных лекарственных средств и материалов

Проба из нерасфасованных лекарственных средств или материалов должна представлять собой объединенные точечные пробы, взятые примерно в равных количествах, смешанные и, при необходимости, уменьшенные до

массы (объема) образца, необходимой для испытания лекарственного средства или материалов на соответствие требованиям нормативной документации для реализации определенной цели.

Примечание. Если каждую точечную пробу анализируют по отдельности, то их массы (объемы) могут быть неодинаковыми, но не менее количества, определенного нормативным документом для конкретного вида испытаний.

Для отбора проб применяют пробоотборники, соответствующие физическому состоянию, виду упаковки продукции, изготовленные из материала, который не загрязняет продукцию и не реагирует с ней. Вместимость пробоотборника должна быть достаточной для отбора всей точечной пробы, а его конструкция должна быть доступна для очистки. Используемые пробоотборники должны быть чистыми и сухими, в случае использования пробы для определения микробиологической чистоты – стерильными.

Отбор точечных проб проводят подходящим пробоотборником с разных уровней: верхнего, среднего и нижнего слоев каждой отобранной упаковочной единицы. Для отбора проб жидкостей их сначала тщательно перемешивают; в случае, если перемешивание затруднено (большие емкости), точечные пробы отбирают без перемешивания из разных слоев.

В случае отбора проб продукции для проверки ее однородности точечные пробы сыпучей, вязкой, гетерогенной и другой установленной продукции исследуют по отдельности и при внешнем осмотре убеждаются в однородности отобранных точечных проб.

Примечание. Признаками неоднородности могут быть различия по форме, размеру или цвету частиц в кристаллической, гранулированной или порошкообразной массе твёрдого вещества; влажные корки на гигроскопических веществах; обнаруженные твердые вещества в жидких субстанциях; расслоение жидких субстанций и др.

Если точечные пробы однородны, то их объединяют, тщательно перемешивая, на чистой сухой поверхности или в подходящей емкости для получения объединенной пробы.

При необходимости для деления (уменьшения) объединенной пробы применяют обоснованные ручные или автоматизированные методы.

Требования к отбору проб лекарственных препаратов в потребительской упаковке

Лекарственные препараты одной серии одного производителя, полученные от одного поставщика, можно считать однородными.

Выборка лекарственных препаратов должна состоять из ненарушенных упаковочных единиц.

Объем выборки лекарственных препаратов определяется целью отбора, требованиями метода испытания, видом лекарственной формы и другими факторами.

Отбор выборок лекарственных препаратов осуществляется в соответствии с требованиями ОФС на конкретные лекарственные формы, на методы испытаний или в соответствии с требованиями фармакопейных статей.

Упаковка, маркировка, хранение отобранных образцов

Отобранные образцы (конечная, финальная выборка) лекарственных средств и материалов помещают в подготовленную тару и/или упаковывают, при необходимости пломбируют или опечатывают на месте отбора.

Упаковка должна обеспечивать пригодность пробы для проведения последующих испытаний и не изменять исследуемые показатели качества при транспортировании и хранении.

Отбор проб нерасфасованной продукции или материалов должен осуществляться в стерильную тару.

Пробы, прошедшие отбор, должны соответствующим образом идентифицироваться с использованием единой маркировки и оформляться актом отбора или другим документом, включающим дату, время и место отбора, условия окружающей среды при отборе, фамилию, имя и отчество лица, проводившего отбор, и другую необходимую информацию.

До и после проведения испытаний пробы должны храниться в отдельном помещении в соответствии с требованиями нормативной документации на лекарственные средства или материалы. Условия в помещении должны обеспечивать сохранность проб в течение срока хранения.

Упаковочные единицы, из которых были отобраны пробы, должны быть аккуратно вскрыты и закрыты; на них должна быть нанесена маркировка, показывающая, что из этой упаковки (тары) были взяты пробы, и уточнено оставшееся количество анализируемого объекта.

Если для отбора пробы был сделан прокол упаковки, то после отбора необходимо запечатать место прокола и промаркировать.

Требования к помещениям для отбора проб, оборудованию и персоналу

Все операции, связанные с отбором проб, следует выполнять должным образом в отдельном помещении или специально отведенном месте с использованием надлежащего оборудования и инструментов для отбора проб. Используемое при отборе проб испытательное оборудование и средства измерений должны пройти в установленном порядке аттестацию или поверку.

Персонал, выполняющий отбор проб, должен иметь соответствующую подготовку.

Документация по процедуре отбора проб должна находиться в местах отбора проб и быть доступной для персонала.

Перед отбором проб персонал, ответственный за отбор, должен изучить необходимую информацию, связанную с техникой безопасности и охраной своего здоровья, содержащую необходимые меры предосторожности и требования к персоналу по отбору проб и окружающей среде.

Персонал, занятый отбором проб, должен строго соблюдать инструкции, регламентирующие состояние здоровья и требования личной гигиены.

Пробоотборщики должны носить соответствующую защитную одежду, специальную обувь для выполнения задания, используя при необходимости перчатки, фартуки, очки, респираторы и другие средства индивидуальной защиты.

При отборе проб запрещается принимать пищу, пить, курить, а также хранить еду, средства для курения в специальной одежде или месте отбора проб.

При отборе проб необходимо соблюдать меры предосторожности и требования безопасности, учитывая токсичность, огне- и взрывоопасность, гигроскопичность и другие свойства продукции, а также меры, направленные на предохранение отбираемых проб от повреждения и загрязнения во время работы с ними, требования к их упаковке, транспортированию, складированию и хранению с учетом требований и методов последующих испытаний.

При отборе проб лекарственных средств и материалов, относящихся к наркотическим средствам, психотропным веществам и их прекурсорам, следует руководствоваться действующими законодательными документами Российской Федерации и фармакопейными статьями или другой нормативной документацией.

Лица, ответственные за отбор проб, должны иметь безопасный доступ и выход из зоны отбора проб и места хранения образцов. Помещения хранения образцов должны иметь надлежащее освещение, вентиляцию, внутреннюю организацию, соответствующую требованиям безопасности, связанным с характером отобранных образцов продукции.

Необходимо принимать меры для предотвращения обрушения сложенных вместе в большом количестве упаковок.