

Отбор проб в современном фармацевтическом анализе

Т. Н. Боковой, Е. П. Герникова, Е. И. Саканян, Н. Д. Бунятян,
Л. И. Шишова, Л. А. Стронова, С. А. Манаева

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, 127051, Москва, Россия

Статья поступила 14.01.2016 г. Принята к печати 09.02.2016 г.

Резюме: Процедура отбора проб является составной частью системы контроля качества лекарственных средств. Объективный научно-обоснованный отбор проб — важная операция, при которой берется только малая часть материалов, предназначенных для анализа всей серии продукции. Обоснованные выводы о качестве ЛС могут быть сделаны только на основе испытаний, проведенных на репрезентативных образцах, которые отбираются с соблюдением определенных правил и положений. С целью гармонизации с зарубежными нормативными документами, систематизации и актуализации предъявляемых требований к отбору проб, конкретизации их условий, была разработана общая фармакопейная статья «Отбор проб», которая регламентирует общие правила и особенности процедуры отбора проб лекарственных средств для контроля их качества. В общей фармакопейной статье объединены и систематизированы материалы законодательных и нормативных документов Российской Федерации, Всемирной организации здравоохранения, Европейского Союза, а также монографии зарубежных фармакопей.

Ключевые слова: отбор проб; контроль качества лекарственных средств; общая фармакопейная статья.

Библиографическое описание: Боковой ТН, Герникова ЕП, Саканян ЕИ, Бунятян НД, Шишова ЛИ, Стронова ЛА, Манаева СА. Отбор проб в современном фармацевтическом анализе. Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2016; (1): 33–36.

Обеспечение качества лекарственных средств (ЛС) — важная и сложная социально значимая проблема, которая в большинстве стран мира находится под непосредственным контролем государства.

Процедура отбора проб является составной частью системы контроля качества ЛС. Объективный научно-обоснованный отбор проб — важная операция, при которой берется только малая часть материалов, предназначенных для анализа всей серии продукции.

Национальным государственным стандартом РФ, устанавливающим единые требования к правилам отбора проб лекарственных средств (ЛС) до последнего времени являлась статья ГФ XI изд. «Отбор проб (выборок) лекарственных средств» [1]. За более чем 20 лет, прошедших после введения в действие этой статьи, система контроля качества лекарственных средств в РФ развивалась, совершенствовалась, ее требования гармонизировались с международными. На фармацевтическом рынке появилось много новых лекарственных форм (ЛФ): имплантаты, таблетки для имплантации, пластыри и т.д., препараты, выпускаемые партиями малого объема (например, орфанные препараты), ЛС высокой стоимости, ЛФ в нестандартной упаковке (флакон в комплекте с иглой, снабженной фильтром для извлечения препарата из флакона), фасовка препарата слишком малого объема (0,165 мл, 0,23 мл, 0,5 мл), к которым предъявляются нестандартные требования по осуществлению контроля качества, в том числе и по отбору средней пробы.

Законодательными органами Министерства здравоохранения Российской Федерации постоянно вносятся изменения в правила осуществления государственного контроля качества ЛС, в т.ч. в отношении порядка отбора их образцов.

В этой связи с целью гармонизации с зарубежными НД, систематизации и актуализации предъявляемых требований к отбору проб, конкретизации их условий, была разработана Общая фармакопейная статья (ОФС) «Отбор проб», которая регламентирует общие правила и особенности процедуры отбора проб ЛС для контроля их качества.

В ОФС объединены и систематизированы материалы законодательных и нормативных документов РФ, ВОЗ, ЕС, а также монографии зарубежных фармакопей.

Ведущие зарубежные фармакопеи (Европейская, США, Международная, Британская) не имеют монографий по правилам отбора проб лекарственных средств. В эти фармакопеи включены ОФС только по отбору лекарственного растительного сырья [2–5]. В отдельных монографиях на методы анализа (определение стерильности, определение механических включений в парентеральных растворах) или на лекарственные формы имеются указания о необходимости статистически обоснованных планов отбора образцов для оценки качества анализируемых препаратов. В USP несколько шире представлены статистические способы формирования выборки (статья «Аналитические данные — интерпретация и обработка», описаны статистические планы отбора проб для нерасфасованных порошков, вспомогательных веществ), а в монографиях затрагиваются отдельные аспекты процедуры отбора проб ряда лекарственных форм — аэрозолей, спреев, медицинских газов и др.

В фармакопею Республики Беларусь включена статья «Отбор проб», которая содержит все положения ОФС ГФ СССР XI изд. и дополнена указаниями объектов отбора проб, требованиями к процедуре отбора, к оборудованию для отбора проб, к персоналу [6]. Кроме того, важные положения по данной теме содержат нормативно-правовые документы РФ [7–11].

Изучение имеющегося международного опыта по данному вопросу показало, что наибольший объем информации по данной теме содержит Руководство ВОЗ, предназначенное как для органов надзора, таможенных и полицейских служб, лабораторий контроля качества, так и для производителей, розничных и оптовых звеньев обращения ЛС. В соответствии с положениями Руководства ВОЗ объектами для проведения испытаний могут быть не только непосредственно ЛС (готовые фармацевтические продукты до и после упаковки или расфасованные «ангро»), но и исходное сырье, активные субстанции, вспомогательные вещества; промежуточные продукты, образующиеся в процессе производства (например, гранулы); материалы первичной упаковки и укупорки; материалы вторичной упаковки (в т.ч. печатные материалы для маркировки, листки-вкладыши); материалы для комплектации потребительских упаковок (устройства для дозирования или введения лекарственного средства); вспомогательные материалы, используемые в процессе производства (например, дезинфицирующие средства, материалы для очистки, технологические газы, сжатый воздух и пр.), т.е. могут быть различные группы фармацевтических продуктов и связанные с ними материалы [13].

В монографиях зарубежных фармакопей [2–6] Руководстве ВОЗ [13], и некоторых отечественных документах [10] значительное место уделено выбору надлежащего статистически обоснованного плана отбора проб, при формировании которого необходимо принимать во внимание конкретные цели отбора проб; физико-химические, биологические и др. свойства исследуемой продукции, обращая внимание на ее однородность, стабильность, количество отбираемого образца, риски и последствия, связанные с ошибочными решениями по выбору плана отбора.

Относительно целей — в международной практике отбор проб осуществляется: для преквалификации; для инспекций при таможенной очистке; для выявления подделок или фальсификации [13].

В РФ законодательными и нормативными документами определены, например, такие цели отбора проб:

— *на федеральном уровне:* экспертиза качества ЛС при осуществлении государственной регистрации ЛС [7]; проверка качества, проведение исследований образцов при осуществлении государственного контроля (надзора) в сфере обращения ЛС [7, 9]; проведение испытаний ЛС, зарегистрированных в установленном порядке и внесенных в Государственный Реестр [8];

— *отбор проб при производстве ЛС* (продукции и материалов): предварительный (приемочный, входной контроль); контроль в процессе производства (контроль промежуточной продукции); контроль качества сырья и материалов; контроль качества выпущенной серии (партии); контроль образцов (поточный, архивных и контрольных образцов); контроль (мониторинг) состояния производства; квалификационные и валидационные испытания [10];

— *отбор проб для проведения тестов в отношении конкретного образца:* испытания, применимые к выборке, могут включать проверку подлинности; выполнение полных аналитических испытаний (в соответствии со спецификациями по всем показателям); выполнение специальных или индивидуальных (отдельных) тестов.

Для характеристики вновь введенных терминов в ОФС введен самостоятельный раздел «Основные

термины и определения», в котором приведены определения терминов на основании законодательных документов РФ, стандартов по упаковке и другим источникам, дающим наиболее точную характеристику определяемому объекту [7, 10, 11].

В ОФС внесено требование о том, что отбор проб ЛС должен проводиться в соответствии с утвержденной процедурой отбора проб, если иное не указано в частных фармакопейных статьях или другой НД.

Процедура отбора проб включает: план или схему отбора проб; объем и тип отбора проб; место и время; извлечение и подготовку проб для испытания; специальные меры предосторожности, особенно в отношении стерильных и опасных ЛС и материалов; перечень используемого оборудования; требования по очистке и хранению оборудования; тип, характеристику и маркировку тары для хранения проб для испытаний; параметры окружающей среды при отборе и подготовке проб для испытаний.

Уточнено и дополнено, с учетом ранее регламентированных, требование о наружном осмотре упаковочной тары для последующего принятия решения. Предварительно приведены термины «упаковка», «тара» и их дефиниции в соответствии с нормативными и законодательными документами РФ [3, 4, 7].

В статье ГФ СССР XI изд. «Отбор проб (выборки) лекарственных средств» приведена формула расчета количества отбираемых единиц при многоступенчатом методе отбора проб ЛС. С целью гармонизации требований с международными, в ОФС отмечено, что указанная формула относится к однородной продукции, и предложены формулы расчета количества отбираемых единиц для других видов продукции, обозначены факторы, учитываемые при формировании плана отбора проб. Поскольку метод случайного отбора является наиболее широко используемым при выборочном контроле, предложена методика его практического выполнения [3, 7].

Анализируемые отечественные и зарубежные источники содержат значительный объем требований по соблюдению санитарно-гигиенического и безопасного режима работы при отборе проб, которые включены в ОФС, а также описаны предупредительные мероприятия, на выполнение которых необходимо обратить внимание перед отбором проб (подготовка помещения, оборудования, персонала, документации).

Особенности отбора проб нерасфасованной продукции отражены в самостоятельном разделе, в котором этапы отбора проб приведены более полно и последовательно в соответствии с рекомендациями зарубежных документов [4, 13]. Подробно изложены требования к пробоотборникам и другому оборудованию, используемому при отборе проб.

Введены требования к персоналу. Персонал, выполняющий отбор проб, должен иметь соответствующую подготовку, строго соблюдать инструкции, регламентирующие состояние здоровья и требования личной гигиены.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обоснованные выводы о качестве ЛС могут быть сделаны только на основе испытаний, проведенных на репрезентативных образцах, которые отбираются с соблюдением определенных правил и положений. Уточненные требования к процедуре отбора проб гармонизированы с мировыми стандартами и включены в разработанную ОФС «Отбор проб», которая

включена в Государственную фармакопею Российской Федерации XIII изд.

ЛИТЕРАТУРА

1. ОФС «Отбор проб (выборок) лекарственных средств». ГФ СССР. 11-е изд. Вып. 2. 1990.
2. The International Pharmacopoeia. 4th edition.
3. United States Pharmacopoeia. 35th edition (USP 35-NF30).
4. European Pharmacopoeia. 8th edition.
5. British Pharmacopoeia.
6. ОФС «Отбор проб». Государственная фармакопея Республики Беларусь. Т. 1. Минск: Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении; 2006.
7. Федеральный закон Российской Федерации от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств».
8. Постановление Правительства РФ № 982 от 01.12.2009 «Об утверждении единого перечня продукции, подлежащей обязательной сертификации и единого перечня продукции, подтверждение соответствия которой осуществляется в форме принятия декларации о соответствии».
9. Постановление Правительства РФ № 1043 от 15.10.2012 «Об утверждении положения о федеральном государственном надзоре в сфере обращения лекарственных средств».
10. Национальный стандарт РФ «Правила производства и контроля качества лекарственных средств». ГОСТ Р 52249–2009.
11. ГОСТ Р 52537–2006. Производство лекарственных средств. Система обеспечения качества. Общие требования.
12. Правила, регулирующие лекарственные средства в Европейском Союзе. Т. 4. Правила ЕС по надлежащей производственной практике лекарственных средств для человека и применения в ветеринарии (GMP Европейского Союза) «Good manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use».
13. Руководство ВОЗ по отбору проб фармацевтических продуктов и связанных с ними материалов. WHO guidelines for sampling of pharmaceutical products and related materials. Annex 4. WHO Technical Report Series. № 929.2005.

ОБ АВТОРАХ

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Российская Федерация, 127051, Москва, Петровский бульвар, 8, стр. 2.

Боковикова Татьяна Николаевна. Начальник лаборатории химико-фармацевтических препаратов № 1 Испытательного центра экспертизы качества ЛС, д-р фарм. наук.

Герникова Евгения Петровна. Главный эксперт лаборатории химико-фармацевтических препаратов № 1 Испытательного центра экспертизы качества ЛС, канд. фарм. наук.

Саканян Елена Ивановна. Директор Центра фармакопеи и международного сотрудничества, д-р фарм. наук, проф.

Бунятян Наталья Дмитриевна. Заместитель генерального директора по научной работе, д-р фарм. наук, проф.

Шишова Лидия Ивановна. Старший научный сотрудник Центра фармакопеи и международного сотрудничества.

Стронова Лариса Александровна. Главный эксперт лаборатории химико-фармацевтических препаратов № 1 Испытательного центра экспертизы качества ЛС, канд. фарм. наук.

Манаева Светлана Алексеевна. Ведущий эксперт лаборатории химико-фармацевтических препаратов № 1 Испытательного центра экспертизы качества ЛС, канд. фарм. наук.

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ

Боковикова Татьяна Николаевна; bokovikova@expmed.ru

SAMPLING IN MODERN PHARMACEUTICAL ANALYSIS

**T. N. Bokovikova, E. P. Gernikova, E. I. Sakanyan, N. D. Bunyatyan,
L. I. Shishova, L. A. Stronova, S. A. Manaeva**

Federal State Budgetary Institution
«Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products»
of the Ministry of Health of the Russian Federation, 127051, Moscow, Russia

Abstract: Sampling procedure is an integral part of the drug quality control system. Objective science-based sampling is an important operation when only a small amount of a material is taken and it is representative for the analysis of the whole product batch. Reasoned conclusions about drug quality can only be based on the results of tests conducted on representative samples, taken in accordance with certain rules and regulations. For the purpose of harmonization with foreign normative documents, systematization and updating of the requirements for sampling, specifying their conditions, general pharmacopoeia monograph «Sampling» has been developed. It regulates general rules and special aspects of drug sampling procedures for the purpose of drug quality control. The general pharmacopoeia monograph «Sampling» consolidates and classifies the materials of legislative and regulatory documents of the Russian Federation, the WHO, the EU and international pharmacopoeia monographs.

Key words: sampling; drug quality control; general pharmacopoeia monograph.

For citation: Bokovikova TN, Gerchikova EP, Sakanyan EI, Bunyatyan ND Shishova LI, Stronova LA, Manaeva CA. Sampling in modern pharmaceutical analysis. Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products Bulletin 2016; (1): 33–36.

REFERENCES

1. General Monograph «Sampling of medicines». The State Pharmacopoeia of the USSR. 11th ed. Issue 2. 1990 (in Russian).
2. The International Pharmacopoeia. 4th edition.
3. United States Pharmacopoeia. 35th edition (USP 35-NF30).

4. European Pharmacopoeia. 8th edition.
5. British Pharmacopoeia.
6. General Monograph «Sampling». The State Pharmacopoeia of Republic of Belarus. V. 1. Minsk: Tsentr ekspertiz i ispytaniy v zdравo-ohranenii; 2006 (in Russian).
7. Federal Law of the Russian Federation № 61-FZ, 12.04.2010 «On Circulation of Medicines» (in Russian).
8. Resolution of the Government of the Russian Federation № 982, 01.12.2009 «On the approval of a single list of products subject to mandatory certification, and a single list of products, conformity assessment which takes the form of acceptance of the declaration of conformity» (in Russian).
9. Resolution of the Government of the Russian Federation № 1043, 15.10.2012 «On Approval of the federal state supervision in the field of medicines» (in Russian).
10. National Standard of the Russian Federation «Rules of production and quality control of medicines». GOST R 52249–2009 (in Russian).
11. State Standard R 52537–2006. Production of medicines. The quality assurance system. General requirements (in Russian).
12. The rules governing medicinal products in the European Union. T4. EU rules on good manufacturing practice for medicinal products for human and veterinary use (GMP EU) «Good manufacturing Practice for Medicinal Products for Human and Veterinary Use».
13. WHO guidelines for sampling of pharmaceutical products and related materials. Annex 4. WHO Technical Report Series. № 929.2005.

AUTHORS

Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Petrovsky boulevard, 8–2, Moscow, 127051, Russian Federation.

Bokovikova TN. Head of Laboratory of chemical and pharmaceutical products № 1 of Test Center of Quality Expertise of Medicines. Doctor of Pharmaceutical Sciences.

Gernikova EP. Chief expert of Laboratory of chemical and pharmaceutical products № 1 of Test Center of Quality Expertise of Medicines. Candidate of Pharmaceutical Sciences.

Sakanyan EI. Director of Center for pharmacopoeia and international cooperation. Doctor of Pharmaceutical Sciences, professor.

Bunyatyan ND. Deputy Director General for Scientific work. Doctor of Pharmaceutical Sciences, professor.

Shishova LI. Senior researcher of Center for pharmacopoeia and international cooperation.

Stronova LA. Chief expert of Laboratory of chemical and pharmaceutical products № 1 of Test Center of Quality Expertise of Medicines. Candidate of Pharmaceutical Sciences.

Manaeva SA. Leading expert of Laboratory of chemical and pharmaceutical products № 1 of Test Center of Quality Expertise of Medicines. Candidate of Pharmaceutical Sciences.