**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ОБЩАЯ ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Отбор проб** |  | **ОФС.1.1.0004** |
|  |  | **Взамен ОФС.1.1.0004.15** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая общая фармакопейная статья устанавливает общие требования к отбору проб (выборке) произведённых/изготовленных лекарственных средств, а также материалов для определения соответствия их качества требованиям установленным производителем (разработчиком).

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

**Термины и понятия**

*Готовая продукция* − лекарственное средство, прошедшее все этапы технологического процесса, в том числе окончательную упаковку.

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

*Промежуточная продукция* – материал, который получают в ходе технологического процесса производства лекарственных средств. Промежуточная продукция в ходе технологического процесса может подвергаться или не подвергаться выделению.

*Материалы –* общее понятие, обозначающее сырьё (исходное сырьё, реактивы, растворители), вспомогательные материалы, промежуточную продукцию, нерасфасованную продукцию и материалы, используемые для упаковки и маркировки.

*Серия (партия) −* лекарственное средство или материалы одного наименования, произведённые в одном технологическом цикле или в течение определённого интервала времени в одних и тех же условиях и одновременно представленного на контроль. Качество серии (партии) должно быть удостоверено одним документом.

*Генеральная совокупность* − серия (партия) готовой продукции, образующих единство материалов.

*Выборочная единица* − отобранное количество от серии (партии) лекарственных средств или образующих единство материалов, взятое из одного места в одно время для формирования части выборки.

*Объём выборки −* число выборочных единиц в выборке.

*Выборка* – одна или несколько выборочных единиц, отобранных в соответствии с установленной процедурой отбора проб из генеральной совокупности.

*Проба −* количество образца, отобранное от серии (партии) лекарственных средств или образующих единство материалов.

*Точечная проба −* количество материалов, взятое единовременно за один приём, из одного места, из большего объёма этих же материалов.

*Объединённая проба −* количество материалов, получаемое объединением нескольких точечных проб этих же материалов, предназначенное для проведения испытаний на соответствие требованиям установленным производителем (разработчиком) лекарственного средства или вспомогательного вещества.

*Отбор проб −* действия по изъятию (выборке) проб лекарственных средств и материалов для проведения испытаний на их соответствие требованиям установленным производителем (разработчиком) лекарственного средства или вспомогательного вещества или иных целей.

*План отбора проб* − план, который устанавливает объём выборки, необходимый для проведения испытаний и соответствующий определённому критерию приемлемости.

*Процедура отбора проб −*все операции по отбору проб, которые должны быть проведены с определённым лекарственным средством или материалом для реализации определённой цели.

*Деление пробы* – процесс отбора одной или нескольких проб материалов таким способом, как нарезание, механическое деление или квартование.

*Загрязнение (контаминация)* − внесение примесей химической или микробиологической природы или механических в материалы во время технологического процесса, отбора проб, упаковки или переупаковки, хранения или транспортирования.

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

*Образец (для испытаний) (выборка конечная/финальная) –* определённое количество конкретного лекарственного средства или материала, используемое в качестве представителя этих объектов при испытании.

*Контроль качества –* проведение испытаний на соответствие требованиям фармакопейной статьи или установленные производителем (разработчиком).

*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 первичная (внутренняя)* – упаковка, непосредственно соприкасающаяся с лекарственным средством.

*Упаковка промежуточная –* упаковка, в которую может быть помещена первичная упаковка с целью дополнительной защиты лекарственного средства или с учётом особенностей применения лекарственного препарата.

*Упаковка вторичная (потребительская*) – упаковка, в которую помещается лекарственное средство в первичной или промежуточной упаковке для реализации потребителю.

*Упаковочная единица* – упаковка, содержащая опредёленное количество готовой продукции или материалов.

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

*Тара* – 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 транспортная тара обеспечивает транспортирование определённого количества лекарственных средств в потребительской или групповой упаковке (ящик, мешок, бочка, фляга).

Примечание –Определения, приведённые выше, относятся к терминам настоящей общей фармакопейной статье и могут иметь иные значения в других контекстах.

**Общие положения**

Отбор проб (выборка) произведённых/изготовленных лекарственных средств и материалов, используемых в процессе их производства/изготовления или характеризующих стадии технологического процесса производства/изготовления, должен проводиться в соответствии с утверждённой процедурой отбора проб, если иное не указано в требованиях установленных производителем (разработчиком).

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

При проведении процедуры отбора проб должны быть предусмотрены и учтены:

- план или схема отбора проб;

- объём и метод отбора проб;

- место и время отбора проб;

- извлечение и подготовка проб для испытаний;

- специальные меры предосторожности, особенно в отношении стерильных лекарственных средств и материалов или материалов, обладающих опасными свойствами;

- перечень используемого оборудования для отбора проб;

- требования по очистке и хранению оборудования для отбора проб и др.;

- 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; физические, физико-химические, биологические и другие свойства исследуемого объекта, его однородность, стабильность; количество отбираемого образца; риски и последствия, связанные с ошибочными решениями по выбору плана отбора.

Отбору проб подлежат:

- лекарственные средства;

- нерасфасованная продукция, промежуточная продукция на критических стадиях процесса производства/изготовления;

- сырьё и вспомогательные вещества;

- упаковочные и печатные материалы.

**Правила отбора проб**

Пробы отбирают от генеральной совокупности.

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 и контролировать факторы, которые обеспечивают 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 производства/изготовления лекарственных средств и включать установленные контрольные точки отбора проб (ёмкости, 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 завершения текущей процедуры отбора проб.

Перед отбором проб необходимо провести внешний осмотр каждой предусмотренной для этой цели упаковочной единицы серии (партии) готовой продукции или материалов. При осмотре необходимо обратить внимание на соответствие упаковки, в которой находится готовая продукция или материалы, и её маркировки (при её наличии) требованиям установленным производителем (разработчиком), определить количество готовой продукции или материалов (если это возможно), целостность и наличие пломб на упаковке (при их наличии), правильность оформления сопроводительной документации и соответствия в ней данных серии (партии) готовой продукции или материалов, предназначенных для отбора проб.

Пробы отбирают только из неповреждённых, укупоренных и упакованных согласно требованиям производителя (разработчика) упаковочных единиц (при условии наличия их укупорки и упаковки). Готовая продукция и материалы в повреждённой упаковке, не соответствующей требованиям установленным производителем (разработчиком), должна быть отклонена.

Примечание – При соответствующем указании в документации предприятия-производителя допускается отбор проб от каждой единицы готовой продукции или материалов из повреждённой 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 установленными производителем (разработчиком) проводят многоступенчатый отбор проб, считая при этом, что серия (партия) лекарственного средства является однородной продукцией. Аналогичным образом осуществляется отбор материалов.

При многоступенчатом отборе 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 трёхступенчатый 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 расчёта количества отбираемых упаковочных единиц (*N*) на каждой ступени используют формулу для однородной продукции:

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | | | |  | (1) |
| где | n | – | общее количество упаковочных единиц данной ступени одной серии (партии). | | |

Полученное в результате подсчёта 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 установленным производителем (разработчиком) в количестве, необходимом для реализации определённой цели (с учётом испытания на микробиологическую чистоту, стерильность, испытания парентеральных и офтальмологических растворов на механические включения и т.п.).

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

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

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  |  | (2) |

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

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

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

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  |  | (3) |

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

***Требования к отбору проб материалов***

Проба материалов должна представлять собой объединённые точечные пробы, взятые примерно в равных количествах, смешанные и, при необходимости, уменьшенные до массы (объёма) образца, необходимой для испытания продукции на соответствие требованиям установленным производителем (разработчиком) для реализации определённой цели.

Примечание *–* Если каждую точечную пробу анализируют по отдельности, то их массы (объёмы) могут быть неодинаковыми, но не менее количества, определённого требованиями установленными производителем (разработчиком) 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 слоёв каждой отобранной упаковочной единицы. Для отбора проб жидкостей их сначала тщательно перемешивают; в случае, если перемешивание затруднено (большие ёмкости), точечные пробы отбирают без перемешивания из разных слоёв.

В случае отбора проб продукции для проверки её однородности точечные пробы сыпучей, вязкой, гетерогенной или другой 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 твёрдые вещества в жидкостях; расслоение жидкостей и др.

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

При необходимости для деления (уменьшения) объединённой 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, считаются однородными.

Выборка лекарственных препаратов должна состоять из ненарушенных упаковочных единиц.

Объём 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.

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 установленными производителем (разработчиком) на лекарственные средства или материалы. В помещении должны быть созданы условия, обеспечивающие 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 указано 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.

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.

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 труда, содержащую необходимые меры предосторожности и требования к персоналу по отбору проб и окружающей среде.

Персонал, занятый отбором проб, должен строго соблюдать инструкции, регламентирующие охрану труда и требования личной гигиены.

Персонал, ответственный за отбор проб,должен 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 учётом требований и методов последующих испытаний.

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

Лица, ответственные за отбор проб, должны иметь безопасный доступ и выход из зоны отбора проб и места хранения образцов. Помещения для хранения образцов должны иметь надлежащее освещение, вентиляцию, соответствующие устройства/оборудование, поддерживающее климатические параметры, а также внутреннюю организацию отобранных образцов продукции, соответствующую требованиям безопасности, связанным с характером связанным с характером отобранных образцов продукции.