УДК 57.086.12:661.158[615.038+658.562]

ВІДБІР ЗРАЗКІВ ВЕТЕРИНАРНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ДЛЯ КОНТРОЛЬНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ (ВИПРОБУВАНЬ) НА ЯКІСТЬ (НА ДОПОМОГУ КОНТРОЛЕРАМ І ПРАЦІВНИКАМ ЛАБОРАТОРІЙ ПІДПРИЄМСТВ ВЕТМЕДИЦИНИ)

В. О. Величко, У. І. Тесарівська, І. Р. Дума, В. О. Довганик

Державний науково-дослідний контрольний інститут ветеринарних препаратів та кормових добавок

На підприємствах, які випускають ветеринарні препарати, вирішальною ланкою в системі управління виробництвом продукції є контроль їх якості, завданням якого є забезпечення випуску безпечної продукції, яка відповідає нормативній документації. Послідовність контролю включає етапи: попередній, проміжний, остаточний, вибірковий та інспекційний. Основними об'єктами контролю якості є: сировина, матеріали, що використовуються на виробництві та готова продукція. При цьому важливо для суб'єкта господарювання мати у своїй структурі контролерів, які професійно підготовлені компетентно відбирати зразки продукції на випробування та підготовлених працівників відомчих лабораторій. Випуск якісних, конкурентоспроможних лікарських засобів, буде сприяти утвердженню вітчизняних виробників як на ринку України, так і за її межами.

Україна має високий потенціал задля власного виробництва ветеринарних лікарських засобів і в недалекому майбутньому, при налагодженні належного контролю якості продукції, ми реально зможемо нарощувати поставки власної продукції на вітчизняний ринок, тим самим скоригувати долю імпорту.

На даний час підприємства ветмедицини при відборі проб продукції на дослідження (випробування) керуються чинними нормативними документами. Загальні вимоги до підприємств, що виготовляють лікарські засоби щодо контролю регламентовані у Законах України «Про ветеринарну медицину» [1], «Про основні засади державного нагляду (контролю) у сфері господарської діяльності» [2], Постанові Кабінету Міністрів України від 31.10.2007 р. № 1280 "Про затвердження Порядку відбору зразків продукції для визначення її якісних показників та форми актів відбору зразків продукції" [3], наказах Державного комітету України з питань регуляторної політики та підприємництва № 108/329 від 14.10.2002 р. [4] та Державного департаменту ветеринарної медицини N 39 від 28.05.2003 р. [5], № 87 від 18.11.2003 р. [6].

Суб'єкти господарювання, що займаються виробництвом, реалізацією, транспортуванням, застосуванням лікарських засобів, зобов'язані дотримуватись чинного законодавства в питаннях забезпечення якості лікарських засобів, постійно дотримуватись в процесі виробництва, транспортування та реалізації вимог щодо забезпечення якості лікарських засобів, проводити облік руху лікарських засобів відповідно до наказу від 13.08.2002 N 44 (z0719-02) "Про затвердження Правил транспортування та зберігання ветеринарних лікарських засобів, субстанцій, готових кормів, кормових добавок та засобів ветеринарної медицини у ветеринарних аптеках, їх структурних підрозділах, на базах складах тощо", зареєстрованого в Міністерстві юстиції України 30.08.2002 за N 719/7007 [7]. Суб'єкти господарювання, що займаються виробництвом лікарських засобів, повинні мати у своїй структурі підрозділи контролю якості, або відповідальних за якість лікарських засобів осіб. Усі виробничі процеси повинні бути чітко регламентовані і періодично переглядатись із врахуванням нормативних вимог і набутого досвіду. Контролювати стабільність

ветпрепаратів, за показниками якості, вказаними у нормативних документах, проводити атестацію (валідацію) критичних “точок” процесів виробництва, зокрема при внесенні змін у технологічний процес. Важливим є навчання персоналу кваліфікованому виконанню технологічних і контрольних операцій, дотриманню виробничих інструкцій. Ефективним у роботі підприємств ветмедицини є проведення самоконтролю та/чи аудиту дотримання вимог технологічних і технічних регламентів.

Для забезпечення контролювання якості продукції суб'єкти господарювання повинні мати у своїй структурі підготовлених контролерів, які компетентні відбирати зразки продукції, оформляти їх та направляти на лабораторні дослідження у відповідні лабораторії.

Контроль якості продукції включає етапи: попередній, проміжний, остаточний, вибірковий та інспекційний.

Попередній (вхідний) контроль полягає у дослідженні якості сировини, матеріалів і напівфабрикатів до початку їх уведення в технологічний цикл.

Проміжний (поточний) контроль здійснюється в процесі виготовляння продукції за окремими технологічними стадіями. Він може бути постадійним і груповим. Постадійний — це контроль визначених «точок» після кожної стадії, груповий – після декількох (груп) стадій.

Остаточний (приймальний) контроль передбачає перевірку продукції після завершення повного технологічного (виробничого) циклу на відповідність вимогам нормативної документації за показниками якості.

Вибірковий контроль якості продукції (окрім ветеринарних імунологічних препаратів (ВІП)) здійснює Державний науково-дослідний контрольний інститут ветеринарних препаратів та кормових добавок, ВІП та їх субстанцій - Державний науково-контрольний інститут біологічних штамів мікроорганізмів.

Інспекційний контроль полягає в організації досліджень відібраних інспектором зразків на відповідність показникам якості, які закладені у нормативних документах на конкретні види продукції.

Проби відбирають від окремих серій (партій) лікарських засобів, тільки із неушкоджених, закупорених та пакованих відповідно до вимог нормативно-технічної документації паковальних одиниць. Паковання (ящики, бутлі, флакони, ампули, блістери, туби, барабани, коробки, пачки тощо) зовнішньо оглядають для перевірки на відповідність вимогам нормативно-технічної документації.

При відборі проб необхідно дотримуватись правил охорони праці та заходів безпеки, враховуючи токсичність, пожежовибухонебезпечність, вогненебезпечність, гігроскопічність та інші властивості лікарських засобів, а також оберігати їх від забруднень. При відборі проб отруйних і наркотичних лікарських засобів слід керуватись правилами роботи, передбаченими відповідними наказами, інструкціями та положеннями, затвердженими у встановленому порядку, а також враховувати індивідуальні вимоги щодо того чи іншого лікарського засобу.

Для проведення випробувань лікарських засобів на відповідність вимогам нормативно-технічної документації проводять багатоступеневий відбір проб.

І ступінь: відбір одиниць пакувальної тари (ящиків, коробок, мішків, тощо).

ІІ ступінь: відбір паковальних одиниць, які знаходяться в пакувальній тарі (коробок, флаконів, банок, тощо).

ІІІ ступінь: відбір продукції в первинному (спожитковому) пакованні (ампул, флаконів, контурних паковань, тощо).

Для розрахунку відбору кількості проб продукції на кожному ступені використовують формулу $0{,}4\cdot\sqrt{n}$, де n – кількість паковальних одиниць даного ступеня одної серії (партії). Отримане в результаті підрахунку за формулою дрібне число заокруглюють в бік збільшення до цілого числа і воно повинно бути не менше 3 і не більше 30.

У випадку недостатньої кількості паковальних одиниць для проведення випробувань

повторно відбирають паковальні одиниці, як вказано вище.

Із відібраних на останній стадії паковальних одиниць після контролю зовнішнього вигляду беруть проби для дослідження препарату на відповідність вимогам нормативно-технічної документації у кількості, необхідній для 4 повних фізико-хімічних аналізів (для контролюючих організацій — на 6 повних фізико-хімічних аналізів). Відібрану пробу пакують і зберігають відповідно до вимог нормативно-технічної документації на лікарські засоби.

Для дослідження на токсичність відбирають по 2 флакони чи ампули від кожної серії, що містить не більше 10 000 флаконів чи ампул. Коли кількість в серії флаконів чи ампул більше 10 000, відбирають по 3 флакони чи ампули від кожної серії. Для проведення дослідження із відібраних флаконів чи ампул готують загальний розчин (змішана проба). Загальна кількість відібраного лікарського засобу повинна бути достатньою для проведення трьох повних досліджень.

Якщо немає інших вказівок у нормативних документах то, для дослідження на пірогенність відбирають не менше 2 флакони чи ампули з кожної серії, що містить від 1000 до 10 000 флаконів чи ампул. При кількості в серії флаконів чи ампул більше 10 000 відбирають по 3 флакони чи ампули від кожної серії. Із відібраних флаконів чи ампул готують загальний розчин (змішана проба). Від серії, яка містить до 1000 флаконів чи ампул, для досліду відбирають по 1 флакону чи ампулі.

Для дослідження на вміст речовин гістаміноподібної дії відбирають по 2 флакони чи ампули з кожної серії, що містить не більше 10 000 флаконів чи ампул. При кількості в серії флаконів чи ампул більше 10 000 відбирають по 3 флакони чи ампули від кожної серії. Із відібраних флаконів чи ампул готують загальний розчин (змішана проба) для дослідження.

Зразки готових лікарських речовин для проведення дослідження на стерильність відбирають для контролю від кожної серії в кількості яка залежить від виду стерилізації і числа одиниць (ампул, флаконів, тощо) серії.

У випадку, стерилізації речовин насиченим паром при надлишковому тиску 0,11 ± 0,02 МПа (1,1±0,2 кгс/см^2) і температурі (121 ± 1)^o С, зразок становить 10 одиниць. Інші випадки стерилізації зобов'язують мінімальну кількість зразків для аналізу визначати за формулою $n=0,4\sqrt{N}$, де n – число одиниць в зразку, а N – число одиниць в досліджуваній серії препарату, при цьому n повинно бути не менше 3 і не більше 40.

Проба лікарських засобів із фасування “ангро” повинна бути об'єднанням точкових проб, взятих приблизно в рівних кількостях. Відбір точкових проб проводять із верхнього, середнього і нижнього шарів кожної одиниці паковання. Переконуються в однорідності точкових проб (зовнішній огляд) і змішують їх перед початком досліджень.

Окремими точковими пробами слід користуватися при перевірці однорідних сипучих, в'язких і гетерогенних препаратів. При відборі проб сипучих і в'язких лікарських засобів точкові проби відбирають пробовідбірником, який виготовлений із матеріалу, що не реагує із даним лікарським засобом.

Для відбору проби рідких лікарських засобів їх спочатку ретельно перемішують. Точкові проби відбирають за допомогою трубок, виготовлених із твердого матеріалу, що не реагує з даним лікарським засобом.

У випадку, якщо перемішування рідини викликає труднощі (великі місткості), точкові проби відбирають із різних шарів без перемішування. Відбір готових лікарських засобів повинен складатись із цілісних заводських паковальних одиниць.

Відбір вибірок готових лікарських засобів для ін'єкцій на відсутність в них механічних домішок повинно проводитись згідно з відповідною документацією.

Для перевірки якості аерозолів, відбирають з перших 1000 паковань по 15, а від кожної наступної — по 2 паковання, але не менше 25 від серії. Перевірка якості аерозолів за кожним пунктом персональних статей проводиться не менше ніж по 3 зразках. За умови отримання

незадовільних результатів хоч б з одного показника проводиться повторне дослідження на подвійній кількості зразків тієї ж серії за показником, що не відповідав вимогам нормативної документації. За отримання незадовільних результатів — серія вибраковується.

При формуванні архіву лікарських засобів підприємствам ветмедицини пропонується керуватися рекомендаціями МОЗ України. Архівні зразки зберігають з метою забезпечення необхідних повторних досліджень і зберігають їх протягом терміну придатності засобу.

Таким чином, зразки можуть бути поділені на дві категорії: Контрольний зразок (Reference sample): зразок з серії вхідної сировини, пакувального матеріалу або готової продукції, який зберігають протягом терміну зберігання продукції для додаткових повторних досліджень. Якщо дозволяє стабільність, слід зберігати контрольні зразки з критичних проміжних стадій (наприклад тих, що потребують аналітичних випробувань і видачі дозволу на випуск) або проміжних продуктів, які поставляють за межі контролю виробника. Архівний зразок (Retention sample): зразок повністю упакованої одиниці з серії готової продукції. Його зберігають в цілях ідентифікації. Наприклад, протягом терміну зберігання серії, якої це стосується, може знадобитися показ зразка або паковання, маркування, листка-вкладиша (інструкції про медичне застосування N), інформація про номер серії, термін придатності. Можуть бути виняткові обставини, коли ця вимога може бути дотримана без зберігання дублікатів зразків, наприклад, якщо невеликі серії упаковують для різних ринків або при виробництві дуже дорогих лікарських засобів. Для готової продукції у багатьох випадках контрольні та архівні зразки будуть представлені однаково, тобто, як повністю упаковані одиниці. В таких випадках контрольні та архівні зразки слід розглядати як взаємозамінні.

У виробника, імпортера або на дільниці з видачі дозволу на випуск серії мають зберігатися контрольні та/або архівні зразки від кожної серії готової продукції, а у виробника — контрольні зразки від кожної серії вхідної сировини та/або проміжної, і кінцевої продукції. На кожній дільниці з пакування слід зберігати контрольні зразки від кожної серії первинних пакувальних матеріалів і друкованих матеріалів. Може бути прийнятною наявність друкованих матеріалів, як частини контрольних та/або архівних зразків готової продукції.

Контрольні та/або архівні зразки є частиною протоколу серії готової продукції або вихідної сировини і можуть бути оцінені у випадку, наприклад, рекламацій на якість лікарської форми, запитів щодо відповідності реєстраційному досьє, запитів з приводу маркування/паковання або звіту з фармаконагляду.

Контрольний зразок має бути упакований в його первинне паковання або в паковання з того ж матеріалу, що і первинний контейнер, в якому препарат знаходиться на ринку.

За винятком випадків, коли чинним законодавством України передбачений більш тривалий термін, зразки вхідної сировини (окрім розчинників, газів або води, використовуваних у виробничому процесі) слід зберігати щонайменше два роки після випуску препарату. Цей період може бути скорочений, якщо термін стабільності матеріалу (речовини), як вказано у відповідній специфікації, менший. Пакувальні матеріали слід зберігати протягом терміну зберігання готової продукції, якої це стосується.

Протоколи простежуваності зразків слід зберігати, вони мають бути доступні для огляду компетентними уповноваженими органами.

Контрольний зразок має бути достатнього розміру, який дозволяє проведення щонайменше двох повних аналітичних досліджень серії відповідно до документів реєстраційного досьє, оцінених і затверджених відповідним компетентним органом/органами. Якщо необхідний такий аналіз, то кожний раз при проведенні аналітичних випробувань слід використовувати нерозкриті паковання. Будь-яке запропоноване виключення цієї умови має бути обґрунтовано і узгоджено з компетентним уповноваженим органом. Обов'язковим є виконання вимог щодо кількості контрольних і архівних зразків.

Контрольні зразки мають бути репрезентативними для серії вхідної сировини, проміжної продукції або готової продукції, з якої вони відібрані. Також можуть бути відібрані

інші зразки для контролю самих напружених етапів процесу (наприклад, початку або кінця процесу). Якщо серію пакують за допомогою двох або більше окремих операцій з пакування, щонайменше, по одному архівному зразку має бути відібрано на кожній окремій пакувальній операції. Будь-яке запропоноване виключення цієї умови має бути обґрунтовано і узгоджено з компетентним уповноваженим органом.

Необхідно забезпечити, щоб всі необхідні аналітичні матеріали і обладнання були в наявності (або були легко доступні) для проведення всіх наведених в нормативних документах та специфікаціях випробувань.

Умови зберігання мають відповідати реєстраційному досьє (наприклад, зберігання при високих та низьких температурах, вологості, тощо).

На архівних зразках засобу проставляють штамп «Архів» (арбітражна проба). В журналі обліку архівних зразків вказують:

— назву лікарського засобу;
— номер серії;
— дату виготовлення;
— дату відбору зразків;
— загальну кількість пакувань і масу серії;
— гарантійний термін зберігання (термін придатності);
— посаду, прізвище і підпис особи, що відібрала зразки.

Об'єм проби, переданої в архів, повинен забезпечити здійснення чотирьох повних контрольних досліджень за усіма показниками якості, що передбачені ТУ.

При отриманні незадовільних результатів контролювання хоча б за одним із показників проводяться повторні дослідження на подвійній кількості зразків, що взяті від тієї ж серії засобу. Якщо результати повторного контролювання незадовільні, серію засобу бракують.

В И С Н О В К И

1. Збереження належної якості та безпечності ветеринарних лікарських засобів, які виготовляють підприємства-учасники ринку України є однією із основних функцій виробників.

2. У вітчизняній ветеринарній фармацевтичній галузі активно впроваджується система контролювання якості лікарських засобів, від їх створення до реалізації та споживання. При цьому однією з основних і вагомих ланок, що впливають на достовірність результатів аналізу на якість продукції є правильна організація відбору проб на всіх ланках технологічного процесу їх виробництва.

Перспективи подальших досліджень. Надалі буде проводитись аналіз нормативно-правової бази та результатів контролю якості продукції, яка направляється для вибіркового контролю у акредитовані лабораторії Інституту.

SELECTION OF SAMPLES OF VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS FOR QUALITY CONTROL TESTS (TRIALS) (AIMING AT RENDERING ASSISTANCE TO INSPECTORS AND LABORATORY ASSITANTS OF ENTERPRISES IN THE SPHERE OF VETERINARY MEDICINE)

V. O. Velychko, U. I. Tesarivska, I. R. Duma, V. O. Dovganyk

State Scientific Research Control Institute of Veterinary Medicinal Products and Feed Additives

S U M M A R Y

On the enterprises that produce veterinary medicinal products the quality control is crucial link in production management system. The task of quality control is to provide the release of safe products meeting the requirements of normative documentation. The control sequence includes the following stages: pre-control, intermediate control, selective control and inspectional control. The main objects of quality control are raw material, materials used during production process and finished products. It is important for the subject to have the inspectors who are qualified and well-trained to select the samples of products for trials and well-trained workers of departmental laboratories. The release of qualitative, competitive medicinal means will facilitate the strengthening of home manufacturers on the Ukrainian market and abroad.

ОТБОР ОБРАЗЦОВ ВЕТЕРИНАРНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ КОНТРОЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ (ИСПЫТАНИЙ). (В ПОМОЩЬ КОНТРОЛЕРАМ И РАБОТНИКАМ ЛАБОРАТОРИЙ ПРЕДПРИЯТИЙ ВЕТМЕДИЦИНЫ)

В. А. Величко, У. И. Тесаривская, И. Р. Дума, В. А. Довганык

Государственный научно-исследовательский контрольный институт
ветеринарных препаратов и кормовых добавок

А Н Н О Т А Ц И Я

На предприятиях, которые выпускают ветеринарные препараты, решающим звеном в системе управления производства продукции является обеспечение выпуска безопасной продукции, которая отвечает нормативной документации. Последовательность контроля состоит из этапов: предыдущий, промежуточный, окончательный, выборочный и инспекционный. Основные объекты контроля качества это — сырье, материалы, которые используются на производстве и готовая продукция. При этом важно для предприятия иметь в своей структуре контролеров, которые профессионально подготовлены компетентно отбирать образцы продукции на исследования и подготовленных работников ведомственных лабораторий. Выпуск качественных, конкурентоспособных лекарственных средств, будет способствовать утверждению отечественных производителей как на рынке Украины, так и за ее пределами.

Л І Т Е Р А Т У Р А

1. Закон України “Про ветеринарну медицину”, прийнятий 25.06.1992 р.
2. Закон України “Про основні засади державного нагляду (контролю) у сфері господарської діяльності”, прийнятий 28.12.2007 р.
3. Постанова КМУ від 31.10.2007 р. № 1280 "Про затвердження Порядку відбору зразків продукції для визначення її якісних показників та форми акта відбору зразків продукції."
4. Наказ Державного комітету України з питань регуляторної політики та підприємництва № 108/329 від 14.10.2002 р. “Про затвердження Ліцензійних умов провадження господарської діяльності з виробництва ветеринарних медикаментів і препаратів, оптової, роздрібної торгівлі ветеринарними медикаментами і препаратами”, зареєстрований в Міністерстві юстиції України 31 жовтня 2002 р. за № 859/7147.
5. Наказ Державного комітету ветеринарної медицини України від 28.05.2003, № 39, зареєстрований в Міністерстві юстиції України 12.06.2003 р. за № 480/7801, “Про затвердження Положення про проведення державного контролю та нагляду за якістю ветеринарних препаратів, субстанцій, готових кормів, кормових добавок та засобів

ветеринарної медицини, що застосовуються в Україні.”

6. Наказ Державного департаменту ветеринарної медицини № 87 від 18.11.2003 зареєстрований в Міністерстві юстиції України 28 квітня 2004 р. за № 549/9148 “Про внесення змін до обов'язкового мінімального переліку досліджень сировини, продукції тваринного та рослинного походження, комбікормової сировини, комбікормів, вітамінних препаратів та ін., які слід проводити в державних лабораторіях ветеринарної медицини і за результатами яких видається ветеринарне свідоцтво (ф-2).”

7. Наказ Державного департаменту ветеринарної медицини України “Про затвердження Правил транспортування та зберігання ветеринарних препаратів, субстанцій, готових кормів, кормових добавок та засобів ветеринарної медицини у ветеринарних аптеках, їх структурних підрозділах, на базах, складах тощо” від 13.08.2002 № 44, зареєстрований в Міністерстві юстиції України 30.08.2002 за № 719/7007.

8. Практичні рекомендації “Відбір зразків ветеринарних препаратів для проведення контрольних досліджень (випробувань). Львів, — 2013, ДНДКІ ветпрепаратів та кормових добавок, — 28 с.