

Қазақстан Республикасының Денсаулық сақтау министрлігі

Приказ Министра
здравоохранения Республики
Казахстан от 28 октября 2020 года
№ ҚР ДСМ-165/2020.
Зарегистрирован в Министерстве
юстиции Республики Казахстан 30
октября 2020 года № 21545Министерство здравоохранения Республики
Казахстан

**Об утверждении Правил проведения производителем
лекарственного средства исследования стабильности,
установления срока хранения и повторного контроля
лекарственных средств**

В соответствии с пунктом 3 статьи 231 Кодекса Республики Казахстан от 7 июля 2020 года «О здоровье народа и системе здравоохранения» **ПРИКАЗЫВАЮ** :

1. Утвердить Правила проведения производителем лекарственного средства исследования стабильности, установления срока хранения и повторного контроля лекарственных средств.

2. Признать утратившими силу:

1) приказ Министра здравоохранения и социального развития Республики Казахстан от 25 августа 2015 года № 680 «Об утверждении Правил производства и контроля качества, а также проведения испытаний стабильности и установления срока хранения и повторного контроля лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» (зарегистрирован в Реестре государственной регистрации нормативных правовых актов под № 12133, опубликован 10 ноября 2015 года в информационно-правовой системе «Әділет»);

2) приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 22 апреля 2019 года № ҚР ДСМ-44 «О внесении изменений в некоторые приказы Министерства здравоохранения Республики Казахстан и Министерства здравоохранения и социального развития Республики Казахстан»



OR-код содержит данные ЭШП должностного лица РГП «РСПИ»

QR-код содержит ссылку на
данный документ в ЭКБ НПА РК

(зарегистрирован в Реестре государственной регистрации нормативных правовых актов под № 18582, опубликован 2 мая 2019 года в Эталонном контрольном банке нормативных правовых актов Республики Казахстан в электронном виде).

3. Комитету медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан в установленном законодательством Республики Казахстан порядке обеспечить:

1) государственную регистрацию настоящего приказа в Министерстве юстиции Республики Казахстан;

2) размещение настоящего приказа на интернет-ресурсе Министерства здравоохранения Республики Казахстан после его официального опубликования;

3) в течение десяти рабочих дней после государственной регистрации настоящего приказа в Министерстве юстиции Республики Казахстан представление в Юридической департамент Министерства здравоохранения Республики Казахстан сведений об исполнении мероприятий, предусмотренных подпунктами 1) и 2) настоящего пункта.

4. Контроль за исполнением настоящего приказа возложить на курирующего вице-министра здравоохранения Республики Казахстан.

5. Настоящий приказ вводится в действие по истечении десяти календарных дней после дня его первого официального опубликования.

Министр здравоохранения Республики Казахстан

А. Цой

Утверждены приказом
Министр здравоохранения
Республики Казахстан
от 28 октября 2020 года
№ ҚР ДСМ-165/2020

Правила проведения производителем лекарственного средства исследования стабильности, установления срока хранения и повторного контроля лекарственных средств

Глава 1. Общие положения

1. Настоящие Правила проведения производителем лекарственного средства исследования стабильности, установления срока хранения и повторного контроля лекарственных средств (далее – Правила) разработаны в соответствии с пунктом 3 статьи 231 Кодекса Республики Казахстан от 7 июля 2020 года «О здоровье народа и системе здравоохранения» и определяют требования к проведению исследований стабильности, установлению срока хранения и повторного контроля лекарственных средств.

2. В настоящих Правилах используются следующие основные понятия:

1) валидация – подтверждение на основе предстваления объективных свидетельств того, что требования, предназначенные для конкретного использования или применения, выполнены;

2) срок годности лекарственного средства – дата, после истечения которой лекарственное средство не подлежит применению;

3) качество лекарственного средства – совокупность свойств и характеристик фармацевтической субстанции (активной фармацевтической субстанции) и лекарственного препарата, обеспечивающая их соответствие целевому назначению;

4) значительные изменения – изменения показателей качества лекарственных средств при ускоренных исследованиях стабильности;

5) калибровка – совокупность операций, устанавливающих соотношение между значением величины, полученным с помощью данного средства измерения, и соответствующим значением величины, определенным с помощью

эталона, с целью определения действительных значений метрологических характеристик средства измерений и (или) пригодности к применению средства измерений, не подлежащего государственному метрологическому надзору;

6) климатическая зона – зона с преобладанием определенных климатических условий в течение года;

7) период повторного контроля – период времени до даты следующего контроля, в течение которого устойчивая фармацевтическая субстанция при надлежащих условиях хранения соответствует требованиям нормативно-технического документа по контролю за качеством и безопасностью лекарственного средства;

8) период применения – период времени, в течение которого лекарственный препарат, приготовленный путем растворения или находящийся в многодозовом контейнере после первого вскрытия, используется пациентом;

9) средняя кинетическая температура – расчетная среднегодовая температура хранения лекарственного средства, воздействующая на кинетику его разложения при данном соотношении температуры и времени испытаний;

10) срок хранения – период времени, в течение которого лекарственное средство и медицинское изделие при надлежащих условиях хранения соответствует требованиям нормативным документам по контролю за качеством и безопасностью лекарственного средства и медицинских изделий;

11) технологический процесс – операции, связанные с производством лекарственных средств и медицинских изделий, в том числе, получение сырья, обработку, упаковку и получение готовой продукции;

12) стабильность – способность лекарственного средства сохранять свойства в пределах, установленных нормативным документом по контролю за качеством и безопасностью лекарственного средства, в течение срока хранения (периода) повторного контроля при надлежащих условиях хранения;

13) ускоренные исследования стабильности – исследования, проводящиеся с целью оценки отдаленных эффектов долгосрочных исследований лекарственных средств и влияния кратковременных отклонений от регламентируемых условий хранения;

14) исследования стабильности в стресс-условиях (стрессовые исследования стабильности) – испытания, проводящиеся с целью исследования вынужденного процесса разложения новых фармацевтических субстанций и изготовленных из них, лекарственных препаратов;

15) исследования стабильности в реальном времени (долгосрочные исследования стабильности) – исследования, проводящиеся с целью установления срока хранения, подтверждения условного срока хранения и разработки рекомендаций по условиям хранения лекарственного средства;

16) спецификация стабильности – перечень требований, которым соответствует качество лекарственного средства до истечения срока годности или даты повторного контроля;

17) протоколы – документы, отражающие ход производства каждой серии продукции, включая реализацию, а также все факторы, имеющие отношение к качеству готовой продукции;

18) условный срок хранения (предварительный срок хранения) – срок хранения, установленный на основании ускоренных исследований стабильности.

Глава 2. Порядок проведения исследований стабильности лекарственных средств

3. Исследование стабильности лекарственных средств проводится производителем с целью:

1) получения данных об изменении качества лекарственных средств во времени под влиянием различных факторов окружающей среды;

2) установления срока хранения и периода повторного контроля лекарственных средств;

3) разработки рекомендаций по условиям хранения лекарственных средств;

4) установления периода применения и рекомендуемых условий хранения лекарственного препарата после растворения или после первого вскрытия многодозового контейнера (при необходимости);

5) обоснования избытка активного ингредиента, добавленного для гарантии активности лекарственного препарата в конце срока хранения.

4. Условия исследования стабильности определяются видом лекарственного средства (фармацевтическая субстанция или лекарственный препарат), числом компонентов в лекарственном препарате (одно-, двух- или многокомпонентный), происхождением лекарственного средства (синтетическое или биологическое), а также лекарственной формой.

5. Используются следующие условия исследований стабильности:

- 1) стрессовые исследования стабильности;
- 2) ускоренные исследования стабильности;
- 3) долгосрочные исследования стабильности.

6. Стрессовые исследования стабильности применяются при разработке лекарственных средств и осуществляются в условиях, отличающихся от ускоренных исследований стабильности.

Стрессовые исследования стабильности проводятся с целью:

- 1) определения характера и направления реакций разложения (химизм процесса);
- 2) выявления и выделения основных продуктов разложения;
- 3) подбора и валидации методик определения продуктов разложения в испытуемых объектах.

7. Ускоренные исследования стабильности применяются при разработке лекарственных препаратов, подготовке регистрационного досье и для подтверждения качества лекарственного средства, проводятся в условиях, вызывающих ускорение процессов разложения и ухудшение физико-химических свойств лекарственных средств.

Ускоренные исследования стабильности проводятся с целью:

- 1) оценки влияния кратковременных отклонений от рекомендованных условий хранения;
- 2) подтверждения отсутствия влияния любых изменений в составе лекарственного препарата и технологическом процессе на стабильность продукта;
- 3) установления условного срока хранения (периода повторного контроля) и разработки рекомендаций по условиям хранения;

4) выбора адекватной (с точки зрения стабильности) лекарственной формы, упаковки и системы герметизации лекарственного препарата.

8. Ускоренные исследования стабильности не проводятся для изучения стабильности термолабильных фармацевтических субстанций (субстанций биологического происхождения) и их лекарственных препаратов, а также ряда лекарственных форм (эмульсий, мазей, суппозиториев).

9. Долгосрочные исследования стабильности применяются при разработке лекарственных средств, подготовке регистрационного досье, для подтверждения качества лекарственного средства и внесения изменений в регистрационное досье, проводятся путем оценки свойств (физических, химических, биологических, биофармацевтических и микробиологических) лекарственного средства в течение и по истечении условного срока хранения, а также в периоды хранения, предполагающиеся в стране сбыта.

Долгосрочные исследования стабильности проводятся с целью:

- 1) подтверждения условного срока хранения;
- 2) установления срока хранения (периода повторного контроля) и разработки рекомендаций по условиям хранения;
- 3) установления периода применения;
- 4) подтверждения отсутствия влияния любых изменений в составе лекарственного препарата и технологическом процессе на стабильность продукта.

10. Стабильность фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов проводится с соблюдением условий исследования в соответствии с приложением 1 к настоящим Правилам.

11. Серии фармацевтической субстанции, предназначенные для исследования стабильности, производятся в условиях или в масштабе опытно-промышленного производства.

12. Не используются лабораторные образцы фармацевтической субстанции для получения основной информации по стабильности. Данные об исследованиях таких образцов используются в качестве дополнительных сведений, подтверждающих стабильность фармацевтической субстанции.

13. Образцы фармацевтической субстанции отбираются:

1) для проведения ускоренных и долгосрочных исследований, как минимум от трех серий;

2) для проведения стрессовых исследований отбираются от одной серии.

14. При проведении долгосрочных исследований стабильности фармацевтической субстанции используется упаковка, идентичная упаковке, применяемой для хранения и реализации, или осуществляется ее моделирование.

15. Для исследования фармацевтической субстанции используются упаковки уменьшенного размера.

16. Отдельные виды стрессовых исследований осуществляются на неупакованных образцах.

17. Лабораторные образцы лекарственного препарата не приемлемы для получения основной информации о стабильности. Данные об исследованиях таких образцов используются лишь в качестве дополнительных сведений, подтверждающих стабильность лекарственного препарата.

18. Образцы лекарственного препарата соответствуют следующим требованиям:

- 1) отобраны как минимум от трех серий;
- 2) имеют одинаковый состав;
- 3) имеют одну лекарственную форму;
- 4) находятся в упаковке с таро-укупорочными элементами, в которой лекарственный препарат поступит на рынок (потребительская упаковка).

19. Частота контроля образцов определяется устойчивостью лекарственных веществ. Контроль перечня малоустойчивых лекарственных веществ, указанных в приложении 2 к настоящим Правилам, осуществляется со следующей периодичностью:

- 1) в ускоренных исследованиях – ежемесячно в течение первых шести месяцев, затем при необходимости через каждые три месяца;
- 2) в долгосрочных исследованиях – каждые три месяца в течение первого года, каждые шесть месяцев в течение второго года, затем один раз в течение года.

20. Исследования более устойчивых лекарственных веществ проводятся со следующей периодичностью:

1) в ускоренных исследованиях – ежемесячно в течение первых трех месяцев, затем при необходимости через каждые три месяца;

2) в долгосрочных исследованиях- каждые шесть месяцев в течение первого года, затем один раз в год.

21. В стрессовых исследованиях частота контроля определяется температурным режимом хранения: чем выше температура хранения, тем чаще проводят исследование образцов.

22. Исследования охватывают те свойства (показатели качества), которые подвержены изменениям при хранении и влияют на качество, безопасность и (или) эффективность лекарственного средства.

23. Условия и продолжительность исследований фармацевтической субстанции соответствуют условиям и сроку хранения при поставке и последующем применении фармацевтической субстанции.

24. В стрессовых исследованиях:

1) температура устанавливается на 10^0C выше температуры ускоренных исследований;

2) влияние температуры изучается при последовательных ее повышении на 10^0C ;

3) относительная влажность устанавливается не ниже 75 %;

4) подверженность гидролизу изучается в широком диапазоне кислотно-щелочного баланса (pH) (при применении субстанции в форме раствора или суспензии);

5) проводится оценка окисления и фотолиза;

6) воздействие света изучается при общей световой экспозиции не менее $1,2 \cdot 10 \text{ лк} \cdot \text{с}$ и энергетической экспозиции в ближней УФ-области не менее $200 \text{ Вт} \cdot \text{ч} / \text{м}^2$.

25. В ускоренных исследованиях:

1) относительная влажность повышается в сравнении с ожидаемыми условиями хранения;

2) температура устанавливается на уровне $40 \pm 2^{\circ}\text{C}$ и относительная влажность $75 \pm 5 \%$.

26. При оценке результатов ускоренных исследований выявляется отсутствие значительных изменений показателей качества фармацевтической субстанции и лекарственного препарата.

27. Значительными изменениями показателей качества фармацевтической субстанции являются изменения, при которых показатели качества выходят за пределы спецификации стабильности.

28. Значительными изменениями показателей качества лекарственного препарата являются следующие изменения:

1) снижение содержания активного ингредиента на 5 % от первоначального значения (в момент выпуска);

2) превышение предела содержания любого продукта разложения;

3) несоответствие пределам значения водородного показателя pH;

4) несоответствие нормам скорости растворения таблеток, капсул и суппозиториям;

5) несоответствие нормам внешнего вида и физических свойств (цвет, гомогенность, твердость, спекание, отсыревание).

29. Под установленными нормами или пределами являются значения показателей качества, регламентируемые спецификацией стабильности. Если значительные изменения выявлены при ускоренных исследованиях фармацевтической субстанции и лекарственного препарата, то исследования повторяют при промежуточных условиях.

30. В долгосрочных исследованиях:

1) условия исследования максимально приближаются к предполагаемым условиям хранения лекарственных средств;

2) температура устанавливается на уровне $25 \pm 2^{\circ}\text{C}$ и относительная влажность $60 \pm 5 \%$.

31. При исследованиях стабильности лекарственных средств учитываются климатические условия, в которых предполагается применение лекарственных средств. Условия хранения и условия долгосрочных исследований стабильности в

зависимости от климатических зон приведены в приложении 3 к настоящим Правилам.

32. Условия и продолжительность исследований лекарственного препарата соответствуют условиям и сроку хранения при поставке и последующем применении лекарственного препарата.

33. Для лекарственных препаратов, чувствительных к нагреванию, проводятся параллельные исследования при более низкой температуре, определяющую температуру долгосрочных исследований.

34. К лекарственным препаратам с характерными изменениями физических или химических свойств при низких температурах относятся суспензии и эмульсии, способные к седиментации, а также кремы, масла и мягкие лекарственные средства, вязкость которых возрастает. При проведении в холодном режиме долгосрочных исследований лекарственного препарата ускоренные исследования проводятся при температуре $25 \pm 2^{\circ}\text{C}$ и относительной влажности $60 \pm 5\%$.

35. Исследования при высокой относительной влажности проводятся для твердых лекарственных форм, не проводятся для жидких лекарственных форм, упаковка которых при надлежащей укупорке не проницаема для влаги извне и, наоборот, препятствует потере воды (растворы, суспензии, эмульсии).

36. Если лекарственный препарат (растворы, капли) упакован в тару, изготовленную из полупроницаемого материала (пластиковые пакеты, пластиковые тубик-капельницы), то исследования стабильности проводят при низкой относительной влажности, являющиеся фактором риска для лекарственных препаратов в подобной упаковке.

37. Лекарственные препараты, содержащие малоустойчивые лекарственные вещества, контролируются со следующей периодичностью:

1) в ускоренных исследованиях – ежемесячно в течение первых шести месяцев, затем при необходимости через три месяца;

2) в долгосрочных исследованиях – каждые три месяца в течение первого года, каждые шесть месяцев в течение второго года, затем один раз в год.

38. При долгосрочных исследованиях стабильности лекарственного препарата присутствуют изменения органолептического характера:

изменение цвета;
образование налета, трещин, пены;
негомогенный внешний вид;
кристаллизация;
частицы, мутность, осадок;
седиментация, спекание, агломерация;
запах (образование газов);
прогорклость;
разделение фаз эмульсии.

39. В последующем определяются оценка химической чистоты, количественное содержание активного вещества и другие показатели качества на соответствие требованиям спецификации стабильности.

40. Спецификации стабильности охватывают комплекс характеристик, полученных при физических, химических, микробиологических испытаниях и перечень показателей качества всех лекарственных форм включая следующие сведения:

- 1) описание;
- 2) родственные примеси (продукты разложения);
- 3) количественное определение активных веществ.

41. Пределы отклонения показателей качества устанавливаются на основании характеристики (профиля) фармацевтической субстанции, использованной при неклинических испытаниях.

42. При исследовании стабильности фармацевтических субстанций и лекарственных препаратов применяют валидированные методики.

43. Показатели качества приведены в перечне показателей качества, необходимых при исследованиях стабильности различных лекарственных форм, в соответствии с приложением 4 к настоящим Правилам.

44. В спецификации стабильности (в конце срока хранения) допускаются приемлемые и обоснованные отклонения от спецификации при выпуске, основанные на оценке стабильности и наблюдаемых изменений при хранении.

45. Исследование влияния консервантов на стабильность лекарственного препарата проводится с целью определения:

- 1) эффективности консервантов;
- 2) минимально приемлемого количества консервантов;
- 3) совместимости консервантов с таро-укупорочной системой, компонентами лекарственного средства и устройствами введения во время их контакта.

46. При наличии противомикробных консервантов в лекарственном препарате определяется их количественное содержание, степень снижения которого в процессе хранения свидетельствует об эффективности консервантов.

47. Влияние консервантов подтверждается в исследованиях с внесением микроорганизмов в лекарственное средство в следующих условиях:

- 1) использование не менее трех промышленных серий лекарственного средства промышленного масштаба;
- 2) определение при трех временных точках внесения микроорганизмов (начало, середина и конец периода исследований стабильности);
- 3) использование несколько меньшего количества микроорганизмов, чем соответствует минимально приемлемому содержанию консерванта;
- 4) нарушение целостности таро-укупорочной системы (имитация использования) многодозовых контейнеров.

48. Исследование влияния упаковки на стабильность лекарственного средства проводится в следующих аспектах:

- влияние материала упаковки;
- влияние размера упаковки;
- влияние положения упаковки.

49. Исследования стабильности всех лекарственных средств проводятся с целью установления возможности:

- 1) адсорбции (поглощения) компонентов лекарственного средства поверхностью материала упаковки;

2) химического взаимодействия компонентов лекарственного средства с элементами упаковки;

3) извлечения химических веществ из элементов упаковки.

50. Если лекарственное средство размещается в потребительские упаковки, изготовленные из различных материалов (стекло, полипропилен, полиэтилен низкой или высокой плотности), то во всех случаях проводятся сравнительные исследования стабильности.

51. Исследования стабильности определенной лекарственной формы проводят в потребительских упаковках наименьшего и наибольшего размеров.

52. Если пероральная лекарственная форма в виде балк-продукта размещена в тару до фасовки в потребительскую упаковку, то продолжительность такого хранения составляет тридцать календарных дней. В случае превышения указанного срока хранения обязательны исследования стабильности лекарственного балк-продукта в таре.

53. Исследования стабильности растворов для внутреннего и наружного применения, пероральных и назальных ингаляций, дисперсных систем (суспензий и эмульсий), мягких лекарственных форм проводятся в следующих положениях упаковки:

- 1) вертикальном;
- 2) боковом;
- 3) перевернутом.

54. Результаты исследований в неблагоприятных положениях (сжатие, давление грузом и др.) упаковки представляются по сравнению с вертикальной ориентацией. При отсутствии различий исследования продолжают при неблагоприятном положении упаковки.

55. Исследования стабильности незащищенного упаковкой лекарственного препарата составляют часть стрессовых испытаний и служат для оценки таро-укупорочной системы в качестве дополнительного подтверждения оптимально выбранного варианта упаковки.

56. К изменениям в таро-укупорочной системе относятся изменения, влияющие на ее защитные свойства (влаго-, газо- и светопроницаемость). Степень

влияния изменений в упаковке на стабильность зависит также от лекарственной формы.

57. Изучение влияния света проводится с целью оценки фотостабильности новых фармацевтических субстанций и их лекарственных препаратов. Оценка фотостабильности является неотъемлемой частью стрессовых испытаний.

58. К исследованиям фотостабильности относятся:

- 1) исследования в условиях вынужденного разложения;
- 2) подтверждающие исследования.

59. Исследования в условиях вынужденного разложения проводятся с целью:

- 1) исследования механизма фотохимического разложения;
- 2) разработки и валидации методик определения продуктов разложения.

Установление пределов качественных и количественных изменений не входит в испытания в условиях вынужденного разложения.

60. Подтверждающие исследования проводятся с целью:

- 1) определения мер предосторожности при обращении с лекарственным средством в процессе производства;
- 2) обоснования применения упаковки, предназначенной для защиты от воздействия света;
- 3) обоснования введения специальных требований к хранению и маркировке;
- 4) приемлемости (неприемлемости) изменений, возникших при воздействии света.

61. Исследования фотостабильности проводятся в следующей последовательности:

- 1) исследования фармацевтической субстанции;
- 2) исследования лекарственного препарата без первичной упаковки;
- 3) исследования лекарственного препарата в первичной упаковке;
- 4) исследования лекарственного препарата в потребительской упаковке.

62. Для исследований фотостабильности используются следующие источники света:

1) любой источник света, соответствующий стандарту излучения D65/ID65: флуоресцентная лампа искусственного дневного света, сочетающая видимое и УФ-излучение;

ксеноновая лампа;

галогеновая лампа (D65 – международный стандарт наружного дневного освещения в соответствии с ISO 10977, ID65 – эквивалентный стандарт отраженного дневного освещения внутри помещения).

Источник со значительной частью излучения в области менее 320 нм оснащен соответствующим фильтром для его устранения;

2) лампа с холодной белой флуоресценцией (ISO 10977) и параллельно лампа с излучением в ближней УФ-области (спектральное распределение от 320 до 400 нм с максимальным излучением энергии в диапазоне длин волн от 320 до 370 нм; значительная часть УФ-излучения находится в диапазоне от 320 до 360 нм и от 360 до 400 нм).

63. Подтверждающие испытания влияния света проводятся в следующих условиях:

1) общая световая экспозиция не менее $1,2 \cdot 10$ лк·с;

2) энергетическая экспозиция в ближней УФ-области не менее 200 Вт·ч/мІ.

64. Образцы подвергаются исследованиям при применении валидированной химической актинометрической системы одним из следующих способов:

1) воздействием света определенного уровня;

2) воздействием света в течение определенного периода времени.

65. Условия испытания контролируются с помощью калиброванных радиометров или люксметров.

66. Оценку вклада термоиндуцированных изменений в наблюдаемые общие изменения проводят, размещая контрольные (находящиеся в темноте) образцы, защищенные от воздействия света (например, завернутые в фольгу алюминиевую), рядом с исследуемым образцом.

67. Аналитические методики, используемые в исследованиях фотостабильности, в том числе для определения продуктов фотолиза, валидируются.

68. Исследования в условиях вынужденного разложения проводятся на одной серии фармацевтической субстанции. Образцы фармацевтической субстанции находятся в химически инертной прозрачной упаковке.

69. Исследование механизма разложения проводится в различном режиме светового воздействия в зависимости от светочувствительности испытуемой субстанции и интенсивности источников света. Разработка и валидация методик определения продуктов разложения выполняются при определенном времени светового воздействия, а при значительной степени разложения - путем прекращения исследований. Исследования светостабильных субстанций завершают после достижения требуемого эффекта, если используемый уровень светового воздействия обоснован.

70. Если установлено, что в процессе подтверждающих исследований продукты не образуются, то дальнейшее их изучение не представляется необходимым.

71. Подтверждающие исследования проводятся на образцах другой серии фармацевтической субстанции. При неоднозначных результатах подтверждающие исследования повторяют не менее, чем на двух дополнительных сериях.

72. Отбор и подготовку образцов выполняют в условиях:

1) минимизации изменения физического состояния, обусловленного агрегатными переходами, за счет охлаждения и (или) помещения образцов в герметизированную упаковку;

2) устранения или минимизации помех, препятствующих воздействию света на исследуемые образцы;

3) учета и оценки возможных взаимодействий фармацевтической субстанции и материалов таро-упорочной системы.

73. Образцы твердых фармацевтических субстанций, отобранные для исследований фотостабильности, являются репрезентативными, так как при воздействии света возможно возникновение участков неоднородности в исследуемых образцах. Для устранения неоднородности проводят гомогенизацию

образцов путем их перемешивания. Твердые фармацевтические субстанции отбираются в достаточном для исследований количестве, помещаются в подходящий стеклянный или пластмассовый сосуд, распределяются слоем толщиной не более 3 миллиметров, накрываются прозрачной крышкой и подвергаются облучению. Жидкие фармацевтические субстанции помещаются в химически инертную прозрачную упаковку.

74. Анализ образцов фармацевтических субстанций проводится по следующим показателям:

- 1) описание;
- 2) количественное определение;
- 3) родственные примеси (продукты фотохимического разложения).

Одновременно проводится анализ исследуемых и контрольных образцов.

75. Оценку результатов проводят в соответствии с целями каждого вида исследований фотостабильности. Результаты исследований фотостабильности наряду с результатами исследований других видов стабильности гарантируют соответствие качества фармацевтической субстанции требованиям спецификации в течение срока хранения.

76. Исследования фотостабильности лекарственных препаратов проводятся до получения результатов, доказывающих надежность защиты их от воздействия света в исследуемой упаковке.

77. Исследования в условиях вынужденного разложения проводятся на одной серии лекарственного препарата.

78. Подтверждающие исследования проводятся на образцах другой серии лекарственного препарата. При разных результатах подтверждающие исследования повторяются не менее, чем на двух дополнительных сериях.

79. Если установлено, что первичная упаковка (алюминиевые тубы, банки) полностью не проницаема для света, то исследования лекарственного препарата проводятся под прямым воздействием света.

80. Исследования ряда лекарственных форм (растворы для инфузий, кремы для наружного применения) являются целесообразными для подтверждения их фотостабильности при применении.

81. Исследования лекарственного препарата без первичной упаковки проводятся в условиях, идентичных испытаниям фармацевтической субстанции.

82. При размещении образцов обеспечивается максимальная площадь для воздействия источника света.

83. При исследованиях лекарственного препарата в первичной или потребительской упаковке образцы размещаются горизонтально или в поперечном направлении относительно источника света для обеспечения равномерности их облучения. Исследования лекарственных балк-продуктов в таре большого объема проводятся в откорректированных условиях.

84. Анализ образцов лекарственного препарата проводится по следующим показателям:

- 1) описание;
- 2) распадаемость (твердые дозированные формы);
- 3) растворение (твердые дозированные формы);
- 4) родственные примеси (продукты фотохимического разложения);
- 5) количественное определение.

Одновременно проводится анализ исследуемых и контрольных образцов.

85. На основании полученных результатов принимаются следующие рекомендации:

- 1) о необходимости применения упаковки, предназначенной для защиты от воздействия света;
- 2) о необходимости введения специальных требований к хранению и маркировке;
- 3) о допустимости или недопустимости изменений, возникших при воздействии света.

86. Результаты исследований фотостабильности наряду с результатами исследований других видов стабильности гарантируют соответствие качества лекарственного препарата требованиям спецификации в течение срока хранения.

87. В регистрационном досье указывается температурный режим хранения, который включает следующие типовые формулировки:

- «Хранить при температуре не выше 30⁰С»;
- «Хранить при температуре от 15 до 25⁰С»;
- «Хранить при температуре от 2 до 8⁰С» (при охлаждении в холодильнике, без замораживания);
- «Хранить при температуре от -5 до -20⁰С» (в морозильной камере);
- «Хранить при температуре ниже -18⁰С» (в условиях глубокого замораживания).

88. Использование таких выражений, как «условия окружающей среды» или «комнатная температура», является неприемлемым.

89. При необходимости указываются специальные требования к условиям хранения:

«Замораживание не допускается» (для лекарственных средств, не выдерживающих замораживания);

«Хранить в защищенном от света месте» (для светочувствительных лекарственных средств);

«Хранить в сухом месте» (для лекарственных средств, легко гидролизующихся под воздействием влаги воздуха).

90. Хранение лекарственного средства в сухом месте предусматривает относительную влажность от 40 до 60 %.

91. Условия хранения лекарственного средства отличаются от условий исследований стабильности.

92. Условия, предусматривающие хранение в сухих, хорошо проветриваемых помещениях, исключающие посторонние запахи, загрязнение и интенсивное освещение, при температуре от 15 до 25⁰С (или до 30⁰С в зависимости от климатических условий), рекомендуются для большинства лекарственных средств.

93. Результаты исследований стабильности лекарственного препарата заполняются производителем по форме согласно приложению 5 к настоящим Правилам.

94. Анализ результатов исследований стабильности содержит информацию о наблюдаемых изменениях в процессе хранения лекарственного средства.

95. Лицо, проводившее исследование стабильности составляет отчет об исследованиях стабильности лекарственного средства.

Отчет об исследованиях стабильности фармацевтической субстанции содержит информацию согласно приложению 6 к настоящим Правилам.

Отчет об исследованиях стабильности лекарственного препарата содержит информацию согласно приложению 7 к настоящим Правилам.

96. К отчету об исследованиях стабильности прилагаются документы:

- сертификаты качества фармацевтических субстанций;
- сертификаты качества вспомогательных веществ;
- протоколы анализа, выданные аккредитованной лабораторией.

Условия, предъявляемые к исследованиям стабильности лекарственных средств на момент подачи регистрационного досье проводятся в соответствии с приложением 8 к настоящим Правилам

В случае незавершенных к моменту подачи регистрационного досье долгосрочных исследований стабильности отчет также включает гарантийное обязательство по проведению исследований стабильности в пострегистрационный период по форме, согласно приложению 9 к настоящим Правилам.

97. Исследования стабильности лекарственного средства (фармацевтической субстанции, лекарственного препарата) при внесении пострегистрационных изменений проводятся при наличии:

- 1) существенных изменений состава лекарственного препарата;
- 2) существенных изменений способа производства лекарственного средства (фармацевтической субстанции, лекарственного препарата);
- 3) изменений в таро-упаковочной системе.

98. К существенным изменениям состава лекарственного препарата относятся:

- 1) дополнение новой дозировкой зарегистрированного лекарственного препарата, что требует обоснования эквивалентной стабильности;

2) изменение вспомогательных веществ, особенно в мягких лекарственных формах и в формах с модифицированным высвобождением, способное стать критическим фактором влияния на их стабильность.

99. К существенным изменениям способа производства лекарственного средства относятся:

1) перенос производства на другую площадку, где используются новые технические средства;

2) существенное увеличение размера серии;

3) повторное использование определенной серии лекарственного препарата путем ее переработки.

Глава 3. Порядок установления срока хранения и повторного контроля лекарственных средств

100. Срок хранения фармацевтической субстанции:

1) относится к малоустойчивым лекарственным средствам и лекарственным средствам биологического происхождения;

2) указывается в регистрационном досье, инструкциях по медицинскому применению;

3) устанавливается экспериментально на основании результатов долгосрочных исследований стабильности;

4) подлежит продлению в связи с данными, подтверждающими стабильность лекарственного средства, или сокращению до наиболее близкой доступной точки долгосрочного исследования.

101. Период повторного контроля:

1) относится к синтетическим фармацевтическим субстанциям, обладающим значительной стабильностью;

2) устанавливается экспериментально на основании результатов долгосрочного исследования стабильности субстанции;

3) подлежит продлению в связи с данными, подтверждающими стабильность субстанции.

102. Условный срок хранения лекарственного препарата:

- 1) прогнозирует, но не устанавливает срок хранения;
- 2) применяется временно для нового лекарственного средства ввиду отсутствия к моменту его регистрации результатов долгосрочного исследования в полном масштабе;
- 3) определяется путем проведения ускоренных исследований стабильности;
- 4) рассчитывается, исходя из данных стабильности наименее устойчивой серии лекарственного препарата;
- 5) не более, чем вдвое, превышает период, охватываемый долгосрочными исследованиями (малоустойчивых лекарственных препаратов) на момент подачи регистрационного досье. Например, если результаты долгосрочных исследований стабильности представлены в регистрационном досье за период 18 месяцев, то условный срок хранения, заявленный при регистрации лекарственного препарата, составляет 36 месяцев.

Срок ускоренных исследований (6 месяцев) соответствует условному сроку хранения (24 месяца).

103. Минимальная продолжительность исследований для установления условного срока хранения (на момент подачи регистрационного досье) в общем случае составляет:

- 1) в ускоренных исследованиях – шесть месяцев;
- 2) в долгосрочных исследованиях – двенадцать месяцев.

104. Условный срок хранения двадцать четыре месяца устанавливают при соблюдении следующих условий:

- наличие сведений о стабильности активного ингредиента;
- отсутствие значительных изменений в показателях качества лекарственного препарата;
- наличие такого же срока хранения у аналогичных лекарственных препаратов;

гарантийное обязательство производителя о проведении долгосрочных исследований, охватывающих полный условный срок хранения, и представлении полученных результатов в государственную экспертную организацию в сфере обращения лекарственных средств и медицинских изделий.

105. Для определения срока хранения или периода повторного контроля строят кривые зависимости показателей качества («Количественное определение», «Продукты разложения») от времени испытаний. Кинетические кривые представляются в виде линейной, квадратичной или кубической зависимостей на арифметической или логарифмической шкале.

106. Для проверки пригодности данных по стабильности, полученных для отдельных и объединенных серий, применяют методы математической статистики. Срок хранения или период повторного контроля зависит от степени вариабельности данных по стабильности отдельных серий. Определение срока хранения и периода повторного контроля в зависимости от степени вариабельности данных по стабильности приведено в приложении 10 к настоящим Правилам.

107. Расчет срока хранения и периода повторного контроля выполняется в следующей последовательности:

- 1) построение кинетической кривой разложения для трех серий фармацевтической субстанции;
- 2) получение усредненной кинетической кривой разложения с применением статистических методов (при доверительной вероятности 95 %);
- 3) определение на усредненной кинетической кривой времени, соответствующего допустимому нижнему пределу, регламентируемому спецификацией стабильности.

108. Срок хранения и период повторного контроля лекарственных средств определяются условиями хранения.

Условия хранения основаны:

на оценке стабильности лекарственного средства (фармацевтической субстанции, лекарственного препарата) и режиме хранения при распределении лекарственного средства;

и указываются на этикетке при маркировке фармацевтической продукции.

109. Срок годности:

указывается на упаковке (этикетке);

относится к данной серии продукта;

не подлежит изменению (продлению или сокращению).

110. Срок годности лекарственного средства исчисляется от даты производства путем прибавления к ней срока хранения и не зависит от даты упаковки. Отсчет срока годности лекарственных средств, полученных из ангро- или балк-продукции, начинается от даты производства нерасфасованной продукции.

111. Если производственная серия лекарственного средства содержит повторно использованные материалы, то ее срок годности отсчитывается от наиболее ранней даты производства этих материалов.

112. Если срок годности включает месяц и год, то данная серия лекарственного средства используется до последнего дня включительно указанного месяца.

113. Изменение срока хранения лекарственного средства (продление или сокращение) основывается на результатах исследований стабильности. Отчет об исследованиях стабильности содержит результаты сравнительных ускоренных (в течение трех месяцев) и долгосрочных исследований одного, двух или трех серий лекарственного средства с предлагаемым изменением.

Приложение 1
к правилам проведения
производителем лекарственного
средства исследования стабильности,
установления срока хранения и
повторного контроля
лекарственных средств

Условия исследований стабильности фармацевтических
субстанций и лекарственных препаратов

Тип исследований	Условия исследований	
	температура t, °C	относительная влажность RH, %
Стрессовые	(t + 10) ± 2: 50 ± 2 60 ± 2 70 ± 2	соответствующая RH: 75 ± 5
Ускоренные	40 ± 2	соответствующая RH: 75 ± 5
Дополнительные (в случае значительных изменений при ускоренных исследованиях)	Промежуточные условия	
	30 ± 2	60 ± 5
Долгосрочные	t ± 2: 25 ± 2	соответствующая RH: 60 ± 5

Приложение 2
к правилам проведения
производителем лекарственного
средства исследования стабильности,
установления срока хранения и
повторного контроля
лекарственных средств

Перечень малоустойчивых лекарственных веществ

Аминофиллин	Паромомицина сульфат
Амитриптилина гидрохлорид	Пеницилламин
Аммония хлорид	Петидина гидрохлорид
Ампициллин натрий	Пилокарпина гидрохлорид
Ампициллина тригидрат	Пилокарпина нитрат
Амфотерицин В	Пиридоксина гидрохлорид
Аскорбиновая кислота	Прокаинамида гидрохлорид
Ацетилсалициловая кислота	Прокаин бензилпенициллин
Бацитрацин	Прокаина гидрохлорид
Бацитрацин цинк	Прокарбазина гидрохлорид
Бензатин бензилпенициллин	Промазина гидрохлорид
Бензилпенициллин калий	Прометазина гидрохлорид
Бензилпенициллин натрий	Ретинол
Бефениум гидроксинафтоат	Ртути оксид желтый
Варфарин натрий	Сальбутамол сульфат
Гексилрезорцинол	Серебра нитрат
Гентамицина сульфат	Суксаметониума хлорид
Гидралазина гидрохлорид	Сульфадiazин натрий
Гидрокортизон натрия сукцинат	Сульфадимидин натрий
Гидроксокобаламин	Сульфацетамид натрий
Гиосциамина сульфат	Сурьмы натрия тартрат
Гуанетедина сульфат	Тетракаина гидрохлорид
Дапсон	Тетрациклина гидрохлорид
Дексаметазон натрия фосфат	Тиамин гидрохлорид
Диклоксациллин натрий	Тиамин монокитрат
(монокитрат)	Тиопентал натрий
Диэтилкарбамазина дигидроцитрат	Толбутамид
Железа сульфат	Ундециленовая кислота
Изопrenalина гидрохлорид	Фенилбутазон
Изопrenalина сульфат	Фенобарбитал гидрохлорид
Имипрамина гидрохлорид	Фенобарбитал натрий
Ипекакуана (порошок)	Феноксиметилпенициллин

Кальция глюконат	Феноксиметилпенициллин кальций
Кальция пара-аминосалицилат	Феноксиметилпенициллин калий
Карбенициллин натрий	Фентоламина мезилат
Клоксациллин натрий	Флуфеназина деканоат
(моногидрат)	Флуфеназина гидрохлорид
Кодеина фосфат	Формальдегида раствор
Лидокаина гидрохлорид	Хинина гидросульфат
Лист сены	Хинина дигидрохлорид
Меларсопрол	Хлорамфеникол натрия сукцинат
Метрифонат	Хлорпромазина гидрохлорид
Налоксона гидрохлорид	Хлоралгидрат
Натрия кальция ЭДТА	Хлортетрациклина гидрохлорид
Натрия лактат	Хлорфенамина гидромалеат
Натрия нитрит	Холекальциферол
Натрия пара-аминосалицилат	Цефалексин
Натрия стибоглюконат	Эметина гидрохлорид
Неомицина сульфат	Эпинефрин
Нистатин	Эпинефрина гидротартрат
Окситетрациклин гидрохлорид	Эргокальциферол
Орципреналина сульфат	Эргометрина гидромалеат
	Эрготамина малеат
	Эрготамина тартрат
	Этосуксимид
	Этилморфина гидрохлорид
	Эфедрин
	Эфедрина сульфат

Приложение 3
к правилам проведения
производителем лекарственного
средства исследования стабильности,
установления срока хранения и
повторного контроля
лекарственных средств

Условия хранения и условия долгосрочных исследований стабильности в
зависимости от климатических зон

Климатическая зона	Теоретические (расчетные) условия хранения		Условия долгосрочных исследований	
	Средняя кинетическая температура, °C	RH, %	t, °C	RH, %
I	20,0	42	21	45
II	22,0	52	25	60
III	27,9	35	30	35
IV	27,4	76	30	70

Примечание

зона I – умеренный климат

зона II – субтропический климат с высокой влажностью

зона III – жаркий сухой или жаркий с умеренной относительной влажностью

зона IV – очень жаркий влажный климат.

Приложение 4
к правилам проведения
производителем лекарственного
средства исследования стабильности,
установления срока хранения и
повторного контроля
лекарственных средств

Перечень показателей качества, необходимых при исследованиях
стабильности различных лекарственных форм

№ п /п	Лекарственная форма	Показатели качества
1.	Аэрозоли	1. Описание 2. Родственные примеси 3. Количественное определение 4. Сохранность техники применения (проверка давления, герметичности баллона и клапанного устройства) 5. Определение выхода содержимого упаковки или количество доз в упаковке 6. Микробиологическая чистота
2.	Глазные и ушные капли	1. Описание 2. Родственные примеси 3. Количественное определение 4. Цветность 5. Прозрачность 6. pH 7. Вязкость 8. Стерильность (Микробиологическая чистота)
3.	Капсулы	1. Описание капсулы и содержимого 2. Родственные примеси 3. Количественное определение 4. Растворение 5. Потеря в массе при высушивании или вода 6. Микробиологическая чистота
4.	Лекарственные средства для парентерального применения	1. Описание 2. Родственные примеси 3. Количественное определение 4. Цветность 5. Прозрачность 6. pH 7. Стерильность

		8. Токсичность Для суспензий дополнительно: 1. Размер частиц 2. Седиментационная устойчивость Для эмульсий дополнительно: 1. Вязкость 2. Разделение фаз 3. Размер частиц эмульсии Для средств в предварительно заполненных шприцах дополнительно: 1. Сохранность техники применения (герметичность упаковки, подвижность поршня, проходимость иглы)
5.	Мягкие лекарственные формы	1. Описание 2. Родственные примеси 3. Количественное определение 4. pH 5. Размер частиц 6. Микробиологическая чистота
6.	Назальные спреи и капли (растворы и суспензии)	1. Описание 2. Родственные примеси 3. Количественное определение 4. pH 5. Размер частиц суспензии 6. Однородность распыляемой дозы 7. Количество доз в упаковке 8. Микробиологическая чистота
7.	Порошки для перорального применения, используемые в виде растворов или суспензий	1. Описание 2. Родственные примеси 3. Количественное определение 4. Размер частиц приготовленной суспензии 5. pH 6. Потеря в массе при высушивании или вода 7. Время смешивания с дисперсионной средой перед использованием 8. Микробиологическая чистота
8.	Растворы и суспензии для перорального применения	1. Описание 2. Родственные примеси 3. Количественное определение 4. Размер частиц 5. Седиментационная устойчивость 6. Плотность 7. pH 8. Микробиологическая чистота
9.	Сиропы	1. Описание 2. Родственные примеси

		3. Количественное определение 4. Плотность 5. Вязкость 6. pH 7. Микробиологическая чистота
10.	Спреи и порошки для ингаляций	Спреи для ингаляций: 1. Описание 2. Родственные примеси 3. Количественное определение 4. pH 5. Количество доз в упаковке 6. Микробиологическая чистота Порошки для ингаляций: 1. Описание 2. Родственные примеси 3. Количественное определение 4. Размер частиц 5. Потеря в массе при высушивании или вода 6. Микробиологическая чистота
11.	Суппозитории	1. Описание 2. Родственные примеси 3. Количественное определение 4. Температура плавления 5. Время полной деформации 6. Растворение 7. Микробиологический контроль
12.	Таблетки	1. Описание 2. Родственные примеси 3. Количественное определение 4. Растворение 5. Потеря в массе при высушивании или вода (при необходимости) 6. Микробиологическая чистота
13.	Эмульсии	1. Описание 2. Родственные примеси 3. Количественное определение 4. Размер частиц эмульсии 5. pH 6. Вязкость 7. Микробиологическая чистота

Примечание

Приведенный перечень дополняться по усмотрению производителя

Приложение 5
к правилам проведения
производителем лекарственного
средства исследования стабильности,
установления срока хранения и
повторного контроля
лекарственных средств

Результаты исследований стабильности лекарственного препарата

торговое наименование

лекарственная форма

таро-укупорочная система

номер серии

Показатели качества	Условия исследова- ний	Метод исследова- ний	Спецификация: нормы отклоне- ния	Периоды контроля, мес.							
				0	3	6	9	12	18	24	т. д
Описание											
Посторонние примеси: продукт распада А; продукт распада В; сумма примесей											
Количественное опреде- ление											
Другие показатели каче- ства											

Примечание

Таблица результатов исследований подписывается лицами, ответственными за проведение исследований и получение аналитических данных:

- 1) руководителем отдела качества предприятия;
- 2) заведующим испытательной лабораторией;
- 3) аналитиком.

Приложение 6
к правилам проведения
производителем лекарственного
средства исследования стабильности,
установления срока хранения и
повторного контроля
лекарственных средств

Отчет об исследованиях стабильности фармацевтической субстанции

1) общие сведения о фармацевтической субстанции:

наименование (международное непатентованное наименование при наличии);

номера серий;

тип серии (промышленный, опытно-промышленный, лабораторный);

размер серии;

дата производства;

производитель фармацевтической субстанции;

дата производства указанных серий фармацевтической субстанции;

дата повторного контроля или срок годности указанных серий
фармацевтической субстанции;

таро-укупорочная система (материал, тип, размеры);

2) порядок проведения исследований стабильности:

вид исследований стабильности (стрессовые, ускоренные, долгосрочные);

условия исследований стабильности (температура, влажность,
освещенность, положение упаковки);

порядок отбора проб;

частота и продолжительность испытаний;

спецификация исследований (показатели качества и регламентируемые
нормы отклонения);

методики исследований;

3) результаты исследований стабильности:

результаты стрессовых исследований и (или) результаты ускоренных исследований;

результаты дополнительных исследований в промежуточных условиях (в случае обнаружения значительных изменений при ускоренных исследованиях);

результаты долгосрочных исследований;

кинетические кривые разложения;

хроматограммы химической чистоты;

4) анализ результатов исследований стабильности:

наличие или отсутствие значительных изменений результатов ускоренных исследований или дополнительных исследований в промежуточных условиях;

статистическая оценка результатов долгосрочных исследований;

5) данные, дополнительно подтверждающие стабильность:

результаты исследований стабильности лабораторных образцов фармацевтической субстанции;

научная информация или ссылки на ее источники;

6) заключение.

Приложение 7
к правилам проведения
производителем лекарственного
средства исследования стабильности,
установления срока хранения и
повторного контроля
лекарственных средств

Отчет об исследованиях стабильности лекарственного препарата

1) общие сведения о лекарственном препарате:

наименование (торговое и международное непатентованное наименование при наличии);

лекарственная форма;

дозировка или активность;

состав;

номер серии;

тип серии (промышленный, опытно-промышленный, лабораторный);

размер серии;

дата производства;

производитель лекарственного препарата;

номера серий фармацевтической субстанции, используемых для
производства исследуемых лекарственных препаратов;

дата производства указанных серий фармацевтической субстанции;

дата повторного контроля или срок годности указанных серий
фармацевтической субстанции;

производитель фармацевтической субстанции;

таро-упупорочная система (материал, тип, размеры, набивка, уплотнители,
осушители);

2) порядок проведения исследований стабильности:

вид исследований стабильности (ускоренные, долгосрочные);

условия исследований стабильности (температура, влажность, освещенность, положение упаковки);

порядок отбора проб (отбор серий и отобранное их количество, отбор образцов и отобранное их количество с учетом дозировок, фасовок и типа упаковки);

частота и продолжительность исследований;

спецификация исследований (показатели качества и регламентируемые нормы отклонения);

методики исследований;

3) результаты исследований стабильности:

результаты ускоренных исследований;

результаты дополнительных исследований в промежуточных условиях (в случае обнаружения значительных изменений при ускоренных исследованиях);

результаты долгосрочных исследований;

результаты исследований стабильности после растворения или первого вскрытия многодозового контейнера (при необходимости);

кинетические кривые разложения;

хроматограммы химической чистоты;

4) анализ результатов исследований стабильности:

Наличие (отсутствие) значительных изменений результатов ускоренных исследований или дополнительных исследований в промежуточных условиях;

статистическая оценка результатов долгосрочных исследований;

5) данные, дополнительно подтверждающие стабильность:

результаты исследований стабильности лабораторных образцов лекарственного препарата;

научная информация или ссылки на ее источники;

6) заключение.

Заключение содержит следующие сведения:

период повторного контроля, срок хранения фармацевтической субстанции или срок хранения лекарственного препарата (условный или установленный в результате долгосрочных исследований стабильности);

рекомендуемые условия хранения лекарственного средства;

период применения и рекомендуемые условия хранения лекарственного препарата после растворения или после первого вскрытия многодозового контейнера (при необходимости);

обоснованность избытка активного ингредиента, добавленного для гарантии активности лекарственного препарата в конце срока хранения.

Приложение 8
к правилам проведения
производителем лекарственного
средства исследования стабильности,
установления срока хранения и
повторного контроля
лекарственных средств

Условия, предъявляемые к исследованиям стабильности лекарственных
средств на момент подачи регистрационного досье

Лекарственное средство	Вид исследований стабильности	Минимальная продолжительность исследований на момент подачи регистрационного досье*	Наличие гарантийного обязательства производителя*
1. Новая фармацевтическая субстанция			
1) устойчивая	а) стрессовые;	а) полный срок;	-
	б) ускоренные;	б) 6 месяцев.	-
	в) долгосрочные	в) 12 месяцев. (при продолжении испытаний)	+
2) неустойчивая (в том числе термолабильная)	а) стрессовые;	а) полный срок	-
	б) дополнительные в промежуточных условиях;	б) 6 месяцев. (при продолжении испытаний)	+
	в) долгосрочные	в) 12 месяцев. (при продолжении испытаний)	+
2. Воспроизведенная фармацевтическая субстанция			
1) устойчивая	а) ускоренные;	а) 6 месяцев.	-
	б) долгосрочные	б) 6 месяцев. (при продолжении испытаний)	+
2) неустойчивая (в том числе термолabile)	а) дополнительные в промежуточных условиях;	а) 6 месяцев. (при продолжении испытаний)	+
	б) долгосрочные	б) 12 месяцев. (при продолжении испытаний)	+
3. Лекарственный препарат (в том числе воспроизведенный)			
1) в традиционной лекарственной форме	а) ускоренные или дополнительные в промежуточных условиях; б) долгосрочные	а) 6 месяцев.	-
		б) 6 месяцев. (при продолжении испытаний)	+
		в) 12 месяцев. (при продолжении испытаний)	+
2) нетрадиционной лекарственной форме	а) дополнительные в промежуточных условиях; б) долгосрочные	а) 6 месяцев. (при продолжении испытаний)	+
б) 12 месяцев. (при продолжении испытаний)		+	
4. Многокомпонентные лекарственные препараты			
	а) ускоренные или дополнительные в промежуточных условиях; б) долгосрочные	а) 6 месяцев.	-
		б) 6 месяцев. (при продолжении испытаний)	+
		в) 12 месяцев. (при продолжении испытаний)	+
5. Лекарственные средства биологического происхождения			
	а) дополнительные в промежуточных условиях;	а) 6 месяцев. (при продолжении испытаний)	+

	б) долгосрочные	б) 12 месяцев. (при продолжении испытаний)	+
6. Медицинские иммунобиологические препараты			
	а) дополнительные в промежуточных условиях;	а) 3 месяцев. (при продолжении испытаний)	+
	б) долгосрочные	б) 6 месяцев. (при продолжении испытаний)	+

Примечание

* При возникновении чрезвычайных ситуаций природного или техногенного характера, организации и проведении санитарно-противоэпидемических и санитарно-профилактических мероприятий и связанных с ними ограничительных мероприятий, в том числе карантин, отечественные производители лекарственных средств при подаче регистрационного досье или внесении изменений в регистрационное досье предоставляют:

данные исследования стабильности (долгосрочных, ускоренных исследований) не менее чем за 3 месяца исследований, полученных на раннем этапе разработки лекарственного средства одной серии;

гарантийное обязательство по проведению исследований стабильности в пострегистрационный период.

Приложение 9
к правилам проведения
производителем лекарственного
средства исследования стабильности,
установления срока хранения и
повторного контроля
лекарственных средств

Форма

Гарантийное обязательство по проведению исследований стабильности в
пострегистрационный период

Заявитель _____

(наименование юридического лица/фамилия, имя, отчество

(при его наличии) физического лица)

обязуется провести исследования стабильности после регистрации лекарственного препарата:

торговое наименование _____

МНН (при наличии) _____

Лекарственная форма _____

Дозировка _____

Форма выпуска _____

Таро-упупорочная система _____

Производственные серии лекарственного препарата от каждой дозировки включены в исследования стабильности:

стрессовые _____

число серий

ускоренные _____

число серий

дополнительные

в промежуточных условиях _____

число серий

долгосрочные _____

число серий

По одной производственной серии лекарственного препарата от каждой дозировки ежегодно будет включаться в долгосрочные исследования стабильности. Долгосрочные исследования стабильности будут продолжены до достижения условного срока хранения _____ года (лет).

Стабильность и срок хранения лекарственного препарата будут установлены на основании результатов долгосрочных исследований.

После завершения исследований, обобщения и оценки их результатов отчет об исследовании стабильности будет представлен в государственную экспертную организацию в сфере обращения лекарственных средств и медицинских изделий.

Качество лекарственного препарата соответствует требованиям _____

Производственные серии лекарственного препарата соответствующего года выпуска, качество которых не отвечает установленным требованиям, будут изъяты с фармацевтического рынка с извещением государственного органа в сфере обращения лекарственных средств и медицинских изделий и государственной экспертной организации в сфере обращения лекарственных средств и медицинских изделий.

Заявитель _____

подпись

Фамилия, имя, отчество (при его наличии)

« ____ » _____ 20 ____ г.

Приложение 10
к правилам проведения
производителем лекарственного
средства исследования стабильности,
установления срока хранения и
повторного контроля
лекарственных средств

Определение срока хранения и периода повторного контроля в зависимости
от степени вариабельности данных по стабильности

Степень разложе- ния активного ин- гредиента	Степень вариабельно- сти данных по ста- бильности	Определение срока хранения и периода повторного контроля
Незначительная	Низкая	Объединение данных по стабильности отдельных серий без применения методов статистики
Значительная	Низкая	1. Объединение данных по стабильности отдельных серий с применением мето- дов статистики 2. Статистическая обработка (значения Р для уровня значимости отбраковки выше 0,25) наклонов регрессий и точек их пересечения с нулевой отметкой для отдель- ных серий
Значительная	Высокая	1. Объединение данных по стабильности отдельных серий невозможно 2. Определение минимального времени, в течение которого показатели качества всех серий остаются в допустимых и обоснованных пределах