

## **Дәрілік препараттар мен фармацевтикалық субстанциялардың тұрақтылығын зерттеуге қойылатын талаптарды бекіту туралы**

Еуразиялық экономикалық комиссия Алқасының 2018 жылғы 10 мамырдағы № 69 шешімі

2014 жылғы 29 мамырдағы Еуразиялық экономикалық одақ туралы шарттың 30-бабына, 2014 жылғы 23 желтоқсандағы Еуразиялық экономикалық одақ шеңберіндегі Дәрілік заттар айналысының бірыңғай қағидаттары мен қағидалары туралы келісімнің 3-бабының 2-тармағы мен 6-бабына және Еуразиялық экономикалық комиссияның 2017 – 2019 жылдарға арналған Еуразиялық экономикалық одақ шеңберіндегі дәрілік заттар мен медициналық бұйымдардың ортақ нарығын реттеу мәселелері жөніндегі актілер тізбесінің (Еуразиялық экономикалық комиссия Алқасының 2017 жылғы 17 мамырдағы № 15 өкіміне қосымша) 3-тармағына сәйкес Еуразиялық экономикалық комиссия Алқасы **шешті**:

1. Ұсынылып отырған Дәрілік препараттар мен фармацевтикалық субстанциялардың тұрақтылығын зерттеуге қойылатын талаптар бекітілсін.
2. Осы Шешім ресми жарияланған күнінен бастап 6 ай өткен соң күшіне енеді.

*Еуразиялық экономикалық комиссия  
Алқасының Төрағасы*

*Т. Саркисян*

Еуразиялық экономикалық  
комиссия Алқасының  
2018 жылғы 10 мамырдағы  
№ 69 шешімімен  
БЕКІТІЛГЕН

## **Дәрілік препараттар мен фармацевтикалық субстанциялардың тұрақтылығын зерттеуге қойылатын ТАЛАПТАР**

### **I. Жалпы ережелер**

1. Осы Талаптар 2014 жылғы 23 желтоқсандағы Еуразиялық экономикалық одақ шеңберіндегі Дәрілік заттар айналымының бірыңғай қағидаттары мен қағидалары туралы келісімге сәйкес Еуразиялық экономикалық комиссия Кеңесінің 2016 жылғы 3 қарашадағы № 78 шешімімен бекітілген Медициналық мақсаттарға арналған дәрілік заттарды тіркеу және сараптау қағидаларының (бұдан әрі – Тіркеу және сараптау қағидалары), Еуразиялық экономикалық комиссия Кеңесінің 2016 жылғы 3 қарашадағы № 77 шешімімен бекітілген Тиісті деңгейдегі өндірістік практика қағидаларының ережелеріне қосымша ретінде Еуразиялық экономикалық одаққа мүше мемлекеттердің

(бұдан әрі тиісінше – мүше мемлекеттер, Одақ) дәрілік препараттар мен фармацевтикалық субстанциялардың тұрақтылығын зерттеу тәртібін белгілеу мақсатында әзірленді.

2. Биологиялық дәрілік заттардың тұрақтылығын зерттеуге қойылатын талаптар Еуразиялық экономикалық комиссия Кеңесінің 2016 жылғы 3 қарашадағы № 89 шешімімен бекітілген Биологиялық дәрілік заттардың тұрақтылығына зерттеу жүргізу қағидаларында белгіленген.

3. Осы Талаптар фармацевтикалық субстанциялардың және солардың негізіндегі дәрілік препараттардың тұрақтылығына зерттеуді жоспарлау және оны жүргізу кезінде, сондай-ақ тіркеу досьесін құру кезінде қолданылады. Бұл ретте шығу тегі биологиялық (соның ішінде биотехнологиялық) фармацевтикалық субстанцияларға және дәрілік препараттарға қатысты осы Талаптар Еуразиялық экономикалық одақтың Биологиялық дәрілік заттардың тұрақтылығына зерттеу жүргізу қағидаларының 8-тарауының талаптарына қайшы келмейтін бөлігінде қолданылады. Радиофармацевтикалық, өсімдік фармацевтикалық субстанцияларына, сондай-ақ солардың негізінде алынған дәрілік препараттарға осы Талаптар Радиофармацевтикалық және өсімдік фармацевтикалық субстанциялары мен Еуразиялық экономикалық комиссия (бұдан әрі – Комиссия) айқындайтын дәрілік препараттардың тұрақтылығын зерттеуге қойылатын талаптарға қайшы келмейтін бөлігінде қолданылады.

4. Тұрақтылық зерттеулерін жүргізудің мақсаты уақыт өте келе қоршаған ортаның әртүрлі факторларының (температураның, ылғалдылықтың және жарықтың) ықпалымен фармацевтикалық субстанциялардың немесе дәрілік препараттың сапасының өзгеруі туралы мәліметтерді алу, сондай-ақ фармацевтикалық субстанциялардың тұрақтылығын қайтадан зерттеуге, тұрақтылығы төмен фармацевтикалық субстанциялардың немесе дәрілік препараттардың жарамдылық мерзіміне дейін ұсынылатын сақтау шарттары мен кезеңдерін белгілеу болып табылады.

## **II. Анықтамалар**

5. Осы талаптардың мақсаттары үшін мынадай ұғымдар пайдаланылады, олар мыналарды білдіреді:

"шекті нұсқаларын таңдау (брекетинг)" (bracketing) – толық зерттеулерді жүргізу кезінде пайдаланылатын бақылаудың барлық уақыт нүктелерімен қатар айқындалған факторлардың шекті (шегіндегі) мәндері бар сынамалар ғана зерттеуге алынатындай етіп тұрақтылықты зерттеу жоспарын жасау. Жоспар аралық мәні бар факторлардың тұрақтылығы шекті мәні бар сынамалармен теңестіріледі дегенді білдіреді;

"тұрақтылықты қосымша растайтын мәліметтер" (supporting stability data) – шарттастырылған зерттеулер барысында (осы зерттеулерге қойылатын талаптарға сәйкес стандартты түрде орындалатын) алынған, тұрақтылық туралы негізгі мәліметтер

болып табылмайтын мәліметтер. Мұндай мәліметтер талдау әдістемелерін, қайта зерттеуге дейінгі ұсынылған кезеңді немесе жарамдылық мерзімін, сондай-ақ сақтау шарттарын қосымша негіздейді;

"жарамдылық мерзімінің (сақтау мерзімінің) аяқталу күні" (expiration date) – фармацевтикалық субстанциялардың немесе дәрілік препараттың контейнеріндегі таңбалауда көрсетілген және сол аралықта белгіленген талаптармен сақталған кезде олардың бекітілген ерекшеліктерге сәйкес келетінін, ол аяқталған соң пайдалануға болмайтын кезеңді білдіретін күн;

"зерттеулерді қайтадан жүргізу күні" (re-test data) – одан кейін фармацевтикалық субстанциялардың тұрақтылығын және тиісінше айқындалған дәрілік препараттың өндірісі үшін жарамдылығын растау үшін оларға зерттеуді қайта жүргізу дұрыс болатын күн;

"серияларын өндіру күні" – фармацевтикалық субстанциялардың дәрілік препараттың басқа ингредиенттерімен араласып кетуін көздейтін алғашқы операция орындалатын күн. Фармацевтикалық субстанциялар үшін олардың серияларын шығару күні бөліп салу және орамасын жасау операцияларының бастапқы күні болып есептеледі. Фармацевтикалық субстанциялардың бастапқы орамасының бірінен тұратын дәрілік препараттар үшін өндіру күні бастапқы орамасын алғашқы толтыру күні болып есептеледі;

"ұзақ мерзімді зерттеу" (long term testing) – тұрақтылықты зерттеу бұрын белгіленген жарамдылық мерзімін және (немесе) дәрілік препарат туралы ақпаратта көрсетілген сақтау шарттарын растау үшін қайтадан жүргізілетін зерттеулердің кезеңін анықтау мақсатындағы фармацевтикалық субстанциялардың немесе дәрілік препараттың физикалық, химиялық, биологиялық, биофармацевтикалық және микробиологиялық сипаттамаларының тұрақтылығын зерттеу;

"сақтау шарттарындағы жол берілетін ауытқушылықтар" (storage condition tolerances) – шартты тұрақтылықты зерттеулер кезінде сақтауға арналған техникалық құралдардағы тиімді температураның ауытқулары мен салыстырмалы ылғалдылығы;

"дәрілік препараттың елеулі өзгерісі" (significant change of the drug product) – мынадай өзгерістердің бірі:

құрамының 5-пайыздық өзгеруі немесе белсенділік жөніндегі (potency) тиімділік критерийлеріне сәйкессіздігі (биологиялық немесе иммунологиялық әдістерді пайдалану кезінде);

деградациялық өнімнің тиімділік критерийлерінің артуы;

сыртқы түрі, физикалық және функционалдық сипаттамалары бойынша (мысалы, түсі, фазаларға бөлінуі, ресуспендиялануға қабілеті, түйдектелуі (жабысқақтығы), төзімділігі, қолданысқа қосу кезінде бір дозаның жеткізілуі бойынша) тиімділік

критерийлеріне сәйкессіздігі. Жедел зерттеулер жағдайларында физикалық қасиеттерінің кейбір өзгерісіне жол беріледі (мысалы, суппозиторияларының жұмсаруы, кремдерінің балқымалығы);

pH мәні бойынша тиімділік критерийіне сәйкессіздігі (осы көрсеткіштің ерекшелікте болуы кезінде);

дәрілік препарат дозасының 12 бірлігінің еруі кезіндегі тиімділік критерийіне сәйкессіздігі (осы көрсеткіштің ерекшелікте болуы кезінде);

"фармацевтикалық субстанциялардың елеулі өзгерісі" (significant change of the API) – одан кейін фармацевтикалық субстанция ерекшелікке сәйкес келмей қалатын өзгеріс;

"мәжбүрлі деградациялық зерттеу (ыдырау)" (forced degradation testing studies) – сынаманы әдейі деградациялауға бағытталған зерттеулер. Егер өзгеше негізделмесе, мұндай зерттеулерді фармацевтикалық субстанцияларды әзірлеу кезінде жүргізген дұрыс, зерттеулердің мәліметтері әдістемені әзірлеу кезінде және (немесе) оны деградациялау (ыдырату) жолдарын анықтау үшін материалдың жалпы фотосезімталдығына баға беру үшін пайдаланылады;

"климаттық аймақтар" (climatic zones) – оларды бөлу жыл сайынғы басым климаттық жағдайларға негізделген аймақтар зонаы;

"бөлме температурасы" – қоршаған ортаның қалыпты жағдайлары;

"дәрілік препараттың немесе фармацевтикалық субстанциялардың сыни өзгерісі" – дәрілік препараттың немесе фармацевтикалық субстанциялардың тиімділігіне, қауіпсіздігіне және (немесе) сапасына әсер ететін өзгеріс;

"материцалық баланс" (mass balance) – алынған соманың талдау әдістемесінің шеңберінде жол берілген қателіктерді ескере отырып бастапқы мәннің 100 пайызына қаншалықты жақындығына баға беру үшін айқындалатын сандық анықтау кезінде алынған массаның және өнімдердің деградациялану (ыдырау) массасының сомасы;

"матрицалық жоспарлау", "матрицалық әдіс" (matrixing) – факторлардың барлық комбинацияларын ескере отырып, белгілі бір уақыт кезеңінде сынамалардың жалпы санынан таңдап алынған бөлігіне ғана талдай жүргізілетіндей етіп тұрақтылық зерттеуінің жоспарын әзірлеу. Бақылаудың келесі кезеңдерінде барлық факторлар комбинацияларын ескере отырып олардың жалпы санынан Жбасқа комплектіні зерттеу керек. Жоспар осы уақыт кезіндегі зерттелген сынамалардың тұрақтылығы барлық сынамалардың тұрақтылығымен теңдестірілетінін білдіреді. Сол бір дәрілік препараттың сынамасындағы өзгешеліктер, соның ішінде әртүрлі серияны, әртүрлі дозаны, ораманың бір түрінің әртүрлі дозасын және қаптамалық элементтерді, егер қажет болса "контейнер – қаптамаларының" жүйесін қамтитын өзгешеліктер анықталуы (нақтылануы) тиіс;

"көп дозалы орама" – дозалардың жалпы санынан дәрілік препараттың дозасын бірізді іріктеуге мүмкіндік беретін дәрілік препараттың бастапқы орамасы, бұл ретте

дәрілік препараттың қалған бөлігінің қауіпсіздігі, концентрациясы, сапасы және микробиологиялық жиілігі өзгермейді;

"жаңа фармацевтикалық субстанция", "жаңа молекулалық құрылым" (new molecular entity) – құрамында қандай да бір тіркелген дәрілік препарат, оның ішінде тұз, эфир немесе қолдануға рұқсат етілген туынды (нековалентті байланысы бар) фармацевтикалық субстанциялары жоқ, жаңа химиялық заттың молекуласын қамтитын фармацевтикалық субстанция;

"тәжірибелік-өнеркәсіптік серия" (pilot scale batch) – толық көлемді сериялық өндіріс кезінде (немесе оны модельдеу арқылы) пайдаланылатын технологияларға сәйкес өнеркәсіптік жабдықтарда өндірілген фармацевтикалық субстанциялардың немесе дәрілік препараттың сериясы. Ішке қабылданатын қатты дәрілік нысандардың тәжірибелік-өнеркәсіптік сериясы, әдетте, өнеркәсіптік сериясының кемінде 1/10 бөлік көлемін немесе дәрілік дәрілік нысанның дозаланған 100 000 бірлігін (көп болуына байланысты) құрайды;

"салыстырмалы ылғалдылық" – газдағы су буының парциалдық қысымының (бірінші кезекте, ауадағы) осы температура кезіндегі байытылған буына тең салмақты қысымының қатынасы;

"бастапқы серия" (primary batch) – қайта зерттеуге дейінгі ұсынылған кезеңді немесе жарамдылық мерзімін және тіркеу досьесіне енгізілетін тұрақтылық туралы мәліметтерді белгілеу үшін шарттастырылған зерттеулерде пайдаланылатын фармацевтикалық субстанциялардың немесе дәрілік препараттың сериясы. Фармацевтикалық субстанцияларға арналған бастапқы сериялардың көлемі кемінде тәжірибелік-өнеркәсіптік сериялардың көлеміндей болуы тиіс. Дәрілік препарат үшін 2-ші немесе 3-ші серияларының көлемі кемінде тәжірибелік-өнеркәсіптік сериялардың көлеміндей болуы тиіс, 3-ші сериясының көлемі өндірістің сыни сатысына қатысты оның көрнекілігі жағдайында азырақ болуы мүмкін. Бастапқы сериялар өнеркәсіптік болуы мүмкін;

"қайта зерттеулерге дейінгі кезең" (re-test period) – қайта зерттеуді жүргізуге дейінгі кезең, ол кезеңнің ішінде тұрақты фармацевтикалық субстанция фармацевтикалық субстанциялардың мастер-файлында мәлімделген, дәрілік препараттың тіркеу досьесіне енгізілген сақтау шарттарын сақтаған жағдайда сапасы ерекшеліктеріне сәйкес болады және дәрілік препаратты өндіру үшін жарамды болады. Дәрілік препараттың өндірісінде пайдалануға арналған фармацевтикалық субстанциялар сериясының осы кезеңі аяқталғаннан кейін ерекшелікке сәйкестікті қайта зерттеу және одан кейін дереу пайдалану қажет. Фармацевтикалық субстанциялардың сериясын көп ретті зерттеуге жол беріледі, серияның әртүрлі бөліктері әрбір қайта зерттеуден кейін, ерекшелікке сәйкес келгенге дейін пайдаланылуы мүмкін;

"дәрілік препаратты қолдану кезеңі" (utilization period of medicinal product) – оның ішінде ерекшеліктегі белгіленген сапасын сақтай отырып, бастапқы ораманы алғаш ашқаннан кейін дәрілік препаратты көп дозалы орамада қолдануға жол берілетін кезең;

"расталатын зерттеулер" (confirmatory studies) – осы Талаптарда, Одақтың Фармакопеясында немесе мүше мемлекеттердің фармакопеяларында белгіленген стандартты жағдайларда фототұрақтылық сипаттамаларының анықтамалары үшін жүргізілетін зерттеулер. Мұндай зерттеулер фармацевтикалық субстанцияларды өндіру немесе дайындау немесе жарықтың әсерін азайту үшін дәрілік препараттың құрамын әзірлеу кезінде, сондай-ақ жарыққа төзімді орамаларды және (немесе) арнайы таңбалауды пайдалану қажеттілігі кезінде талап етілетін сақтандыру шараларының анықтамалары үшін жүргізіледі. Растайтын зерттеулер үшін серияны (серияларды) осы Талаптардың III және IV бөлімдерінде сипатталған ұзақ мерзімді және жедел зерттеулер үшін серияларды таңдау жөніндегі нұсқаулықтарға сәйкес таңдап алған дұрыс;

"жартылай өткізетін орамалар (контейнерлер)" (semi-permeable containers) – ерітіндінің (әдетте суда) өтуіне мүмкіндік беретін, бірақ ерітілген заттың жоғалып кетуіне кедергі болатын контейнерлер;

"алдын ала жарамдылық мерзімі" (provisional shelf-life) – жедел зерттеулердің қанағаттандыратын нәтижелері және өткізуге арналған "контейнер – қаптамасы" жүйесіндегі дәрілік препаратты ұзақ мерзімді зерттеулердің қолда бар мәліметтері негізінде уақытша белгіленген жарамдылық мерзімі;

"аралық зерттеулер" (intermediate testing) – 30 С температурада және 65 пайыздық салыстырмалы ылғалдылықта жүргізілетін, 25 С температурада ұзақ мерзімге сақталуы жоспарланған фармацевтикалық субстанциялардың немесе дәрілік препараттың химиялық деградациясының немесе физикалық өзгерістерінің жылдамдығын қалыпты түрде арттыруға бағытталған зерттеулер;

"өнеркәсіптік серия" (production batch) – бұл дәрілік препараттың тіркеу досьесінде көрсетілгендіктен, өндірістік құрал-жабдықтар пайдаланыла отырып өндірістік үй-жайда өндірілген фармацевтикалық субстанциялардың немесе дәрілік препараттың өнеркәсіптік ауқымдағы сериясы;

"міндеттемеге сәйкес тұрақтылығын зерттеуге алынған сериялар" (commitment batches) – Тіркеу және сараптама жүргізу қағидаларына сәйкес және тіркеу досьесінде көрсетілген рәсімдерді жүргізу кезінде тұрақтылығын зерттеуді өтініш беруші өзіне алған міндеттемелерге сәйкес тіркеуден кейін тұрақтылықты зерттеу басталған немесе аяқталған фармацевтикалық субстанциялардың немесе дәрілік препараттың өнеркәсіптік сериясы;

"шығаруға арналған ерекшелік", "шығару кезіндегі ерекшелік" (release specification) – сапа көрсеткіштерінің, оларды анықтау әдістерінің және оның көмегімен дәрілік

препараттың шығарылу кезіндегі сапасы айқындалатын тиімді болу критерийлерінің тізбесі;

"жарамдылық мерзіміне арналған ерекшелік (сақтау мерзімі)" (shelf life specification) – сапа көрсеткіштерінің, оларды анықтау әдістерінің және жарамдылық мерзімі ішінде фармацевтикалық субстанция немесе дәрілік препарат оларға сәйкес болуы тиіс тиімді болу критерийлерінің тізбесі";

"жарамдылық мерзімі", "сақтау мерзімі" (shelf life, expiration dating period) – орамада көрсетілген сақтау талаптары тиісінше сақталған кезде дәрілік препарат ерекшеліктерге сәйкес болуға тиісті кезең;

"тұрақты субстанция" (stable substance) – 2 жыл ішінде 25°C температурада және 60 пайыз салыстырмалы ылғалдылықта немесе 30 С температурада және 60 пайыз (65 пайыз) салыстырмалы ылғалдылықта, сондай-ақ 6 ай ішінде 40 С температурада және 75 ылғалдылықта сақталған кезде ерекшеліктерге сәйкес болатын фармацевтикалық субстанция;

"дәрілік препаратты стресстік зерттеулер" (stress testing of the medicinal product) – сақтауға және фототұрақтылыққа зерттеулер мен белгілі бір дәрілік нысандарға тән параметрлерді зерттеуді қамтитын жедел зерттеулерге қарағанда анағұрлым қолайсыз жағдайлардағы әсерге баға беру үшін жүргізілетін зерттеулер;

"фармацевтикалық субстанцияларды стресстік зерттеулер" (stress testing of the API) – фармацевтикалық субстанцияларға тән тұрақтылық сипаттамаларын белгілеу үшін жүргізілетін зерттеулер. Мұндай зерттеулер әзірleme стратегияларының бір бөлігі болып табылады және, әдетте, жедел зерттеулерге қарағанда анағұрлым қолайсыз жағдайлар кезінде жүргізіледі;

"қолда бар фармацевтикалық субстанция" (existing API) – Одақтың аумағында тіркелген дәрілік препараттың құрамына кіретін фармацевтикалық субстанция;

"жедел зерттеулер" (accelerated testing) – фармацевтикалық субстанциялардың не дәрілік препараттың химиялық деградациясын немесе физикалық өзгерісін сақтаудың қолайсыз жағдайларын жасау арқылы жеделдету мақсатында жоспарланған және тұрақтылықты зерттеу бағдарламасының шарттастырылған бөлігі болып табылатын зерттеу. Тұрақтылықты ұзақ мерзімді зерттеулерге қосымша мұндай мәліметтер жедел емес зерттеулер жағдайында анағұрлым бөлектенген химиялық әсерлерге баға беру үшін, сондай-ақ тасымалдау кезінде туындауы мүмкін, таңбалауда көрсетілген сақтау талаптарынан қысқа мерзімді ауытқушылықтардың әсерлеріне баға беру үшін пайдаланылады. Жедел зерттеулердің нәтижелері физикалық өзгерістерді әр уақытта болжауға мүмкіндік бермейді;

"сақтау шарттары" – дәрілік препараттың немесе фармацевтикалық субстанциялардың сапасын сақтауды қамтамасыз ету үшін қажетті қоршаған ортаның

ұтымды параметрлері (температура, қоршаған ауаның ылғалдылығы, жарықтық режимі және т.б.) және қолдану қағидалары (бүлінуден алдын ала қорғау шаралары және басқалары);

"тұрақтылық зерттеулерінің шарттастырылған бағдарламасы" – тұрақтылықты зерттеудің құжаттастырылған бағдарламасы, ол фармацевтикалық субстанциялардың және дәрілік препараттардың осы химиялық тобы үшін бір типті бірқатар зерттеулерді (сақтау шарттарын) қамтиды;

"шарттастырылған зерттеу" – қойылатын талаптарға сәйкес стандартты орындалатын зерттеу;

"экстраполяция" – бар мәліметтердің негізінде болашақ мәліметтер туралы ақпаратты алу тәсілі.

Осы Талаптардың мақсаттары үшін "фармацевтикалық қолдануға (пайдалануға) арналған субстанция" ұғымы Еуразиялық экономикалық комиссия Алқасының 2017 жылғы 2 мамырдағы № 12 Ұсынымдарында көзделген, дәрілік заттар айналымы саласындағы Еуразиялық экономикалық одақ шеңберінде қолданылатын Ақпараттық анықтамалықта айқындалған ұғымдардың мәнінде, "фармацевтикалық субстанция" ұғымы 2014 жылғы 23 желтоқсандағы Еуразиялық экономикалық одақ шеңберіндегі Дәрілік заттар айналымының бірыңғай қағидаттары мен қағидалары туралы келісімінде айқындалған мәнінде қолданылады.

### **III. Жаңа фармацевтикалық субстанциялардың тұрақтылығын зерттеу**

#### **1. Жалпы ережелер**

6. Осы бөлімде жаңа фармацевтикалық субстанциялардың тұрақтылығы туралы ақпарат қаралады, оны тіркеу досьесінде көрсеткен дұрыс.

Осы бөлімнің ережелері оңайлатылған тіркеу досьесі бар дәрілік препаратты тіркеу туралы өтінішті, тіркеу досьесіне өзгерістер енгізу туралы өтінішті, клиникалық зерттеулерді жүргізуге рұқсат алу туралы өтінішті және т. б. жасау кезінде қолданылмайды.

Фармацевтикалық субстанциялардың тұрақтылығы туралы деректе оның тұрақтылығын бағалауға арналған жүйелі тәсілдердің ажырамас бөлігі болып табылады.

7. Фармацевтикалық субстанциялардың тұрақтылығын оны өндіруші тұрақтылықты зерттеулердің нәтижелері бойынша белгілейді және фармацевтикалық субстанциялардың тұрақтылығын қайта зерттеу кезеңін немесе тұрақтылығы аз фармацевтикалық субстанциялардың жарамдылық мерзімін анықтау үшін қажет.

8. Зерттеу жүргізудің алдында өндіруші (өтініш беруші) фармацевтикалық субстанциялардың тұрақтылығын зерттеу бағдарламасын жасайды, ол өзіне жүргізілетін зерттеулердің түрлерін (стресстік, жедел және ұзақ мерзімді), серияларын



таңдауы, "контейнер – қаптамасы" жүйесінің сипаттамасын, зерттелетін сипаттамаларын, талдау әдістемесін, зерттеулер жиілігін, сақтау шарттарын қамтиды.

## **2. Стресстік зерттеулер**

9. Фармацевтикалық субстанцияларды стресстік зерттеулер ықтимал деградация өнімдерін сәйкестендіруге көмектесуі мүмкін, бұл деградация жолдарын және молекулаға тән тұрақтылықты анықтауға, сондай-ақ тұрақтылықты анықтау әдістемесінің қабілетін валидациялауға көмектеседі. Стресстік зерттеулерді жүргізу фармацевтикалық субстанциялардың дара ерекшеліктеріне және дәрілік препараттың түріне байланысты.

10. Сәйкестендірілген өнімдерді және деградация жолдарын растау үшін ғылыми әдебиеттерде жарияланған қосымша мәліметтер ұсынылуы мүмкін. Деградацияның жекелеген өнімдерін жеке зерттеу, егер олардың жедел немесе ұзақ мерзімді зерттеулер жағдайында пайда болмайтындығы негізделген болса, қажет болмауы мүмкін. Егер мұндай мәліметтер болмаса, онда стресстік зерттеулер жүргізу қажет.

11. Стресстік зерттеулер фармацевтикалық субстанциялардың бір сериясына жүргізіледі. Мұндай зерттеулер біртіндеп 10°C-қа арттыра отырып (мысалы, 50 C, 60 C және т. б.) жүргізілетін жедел зерттеулер кезіндегі температурадан асып кететін температураның әсерін, ылғалдылықтың әсерін (мысалы, 75 пайыз және одан асатын салыстырмалы ылғалдылығын), сондай-ақ қажет кездегі тотығуды және фотолизді зерттеуді қамтиды. Егер фармацевтикалық субстанция ерітіндіні немесе суспензияны білдірсе, тұрақтылықты зерттеу барысында рН кең ауқымды аралығындағы олардың гидролизге қабілеттілігін бағалау қажет.

12. Фототұрақтылықты бағалау – стресстік зерттеулердің ажырамас бөлігі. Фототұрақтылыққа зерттеу талаптары осы Талаптардың V бөлімінде сипатталған.

13. Деградация жолдарын, сондай-ақ тиісті талдау әдістемелерін әзірлеуді және валидациялауды белгілеу үшін деградация өнімдерін стресстік жағдайларда зерттеу талап етіледі. Алайда егер сол немесе өзге ұзақ мерзімді және жедел зерттеулер жағдайында деградация өнімдері пайда болмаса, өздігінше оларды зерттеу талап етілмейді.

14. Стресстік зерттеулердің нәтижелері дәрілік препараттың тіркеу досьесінде мүше мемлекеттің уәкілетті органына ұсынылатын ақпараттың ажырамас бөлігін құрайды.

## **3. Серияларын таңдау**

15. Тұрақтылықты шарттастырылған зерттеулер барысында алынған мәліметтерді кемінде фармацевтикалық субстанциялардың 3 бастапқы сериялары үшін ұсыну қажет. Фармацевтикалық субстанциялардың тәжірибелік-өнеркәсіптік серияларын өндіру кезінде оны синтездің дәл сондай жолымен, сондай-ақ өнеркәсіптік серияларды өндіру

үшін пайдаланылатын түпкілікті процесті имитациялайтын өндірістің әдісі мен технологияларын пайдалана отырып алу қажет.

16. Фармацевтикалық субстанциялардың сапасы тұтастай тұрақтылықты зерттеуге тартылатын сериялар үшін өнеркәсіптік ауқымда шығарылатын өнімнің сапасына қатысты көрнекі болуы тиіс. Өзге негіздейтін мәліметтерді ұсынуға жол беріледі.

#### **4. "Контейнер – қаптамасы" жүйесі**

17. Тұрақтылықты зерттеулер фармацевтикалық субстанцияларды сақтау және өткізу кезінде пайдаланылатын "контейнер – қаптамасы" жүйесін пайдалана отырып немесе оны имитациялау жолымен оралған осы фармацевтикалық субстанцияларға қатысты жүргізілуі тиіс.

#### **5. Шығаруға арналған ерекшелік және жарамдылық мерзімінің ерекшелігі**

18. Тұрақтылықты зерттеу фармацевтикалық субстанцияларды сақтау барысында өзгеріске ұшыраған және дұрысында сапасына, қауіпсіздігіне және (немесе) тиімділігіне әсер етуі сияқты қасиеттерін қамтиды. Зерттеу, егер қолдануға болатын болса, физикалық, химиялық, биологиялық және микробиологиялық көрсеткіштерін қамтуы тиіс. Комиссия бекіткен талдау әдістемелерін, тұрақтылығын растайтын талдау әдістемелерін валидациялау жөніндегі нұсқамаға сәйкес валидацияланғандарын пайдалану қажет. Қайталауға жататын зерттеулердің қажеттілігі мен көлемі валидацияланған зерттеулердің қажеттілігіне байланыста болады.

19. Зерттеулердің әдістемелері фармацевтикалық субстанциялардың және оны бір-бірімен қоспасында деградациялау өнімдерінің құрамын анық айқындауға мүмкіндік беруге тиіс.

20. Ерекшеліктер зерттеулердің әдістемелерін, фармацевтикалық субстанциялардың қоспалары мен деградация өнімдерінің құрамының жол берілетін шектерін белгілеуі тиіс.

Жол берілетін бұл шектер, сондай-ақ фармацевтикалық субстанциялардың сапалық және сандық физикалық, химиялық, биологиялық және микробиологиялық сипаттамалары мен олардың ерекшелікке енгізілетін жол берілетін ауытқуларын фармацевтикалық субстанциялардың деградация бейінінің негізінде анықтаған дұрыс.

#### **6. Зерттеулердің жиілігі**

21. Ұзақ мерзімді зерттеулерді жүргізу кезінде зерттеулердің жиілігі фармацевтикалық субстанциялардың тұрақтылық бейінін белгілеуді қамтамасыз етуі тиіс. Фармацевтикалық субстанцияларды зерттеулердің жиілігі, кемінде 12 айды құрайтын қайта зерттеулерге дейін ұсынылатын кезеңі, сақтаудың ұзақ мерзімді жағдайларында әдетте, алғашқы жылы әрбір 3 айдың аралығын, екінші жылы әрбір 6

айдың аралығын, содан кейін қайта зерттеуге дейінгі ұсынылатын барлық кезеңнің аралығын құрайды.

22. 6 айлық жедел зерттеу жағдайында бастапқы және соңғысын қоса алғанда (мысалы, 0, 3 және 6 айлық), кемінде 3 уақыт нүктесін пайдаланған дұрыс. Егер әзірлеу тәжірибесі негізінде жедел зерттеулердің нәтижелері мүмкін болғанындай мәнді өзгерістердің критерийлерімен шектелетін болса, онда кеңейтілген зерттеулерді қаптамаларды соңғы уақыттық нүктеге қосу арқылы не төртінші уақыттық нүктені зерттеу хагтамасына енгізу арқылы жүргізу қажет.

23. Егер жедел сақтаудың нәтижелері бойынша елеулі өзгерістердің салдарынан сақтаудың аралық жағдайларында зерттеу жүргізу қажет болса, бастапқысын және соңғысын қоса алғанда, 4 уақыттық нүктеде кемінде 12-айлық зерттеу жүргізу ұсынылады (мысалы, 0, 6, 9 және 12 айлық).

## **7. Зерттеу талаптары**

24. Фармацевтикалық субстанцияны оның термикалық тұрақтылығын және егер қажет болса, ылғалдың әсеріне сезімталдығын зерттеуге мүмкіндік беретін жағдайларда (сақтау жағдайларындағы жол берілетін тиісті ауытқушылықтармен бірге) зерттеу қажет. Зерттеулердің шарттары мен ұзақтығы оны сақтау, өткізу және одан кейін қолдану кезіндегі шарттарға және кезеңге сәйкес келетіндей етіп таңдап алынады.

25. Зерттеулерді жүргізу кезінде пайдаланылатын құралдар осы Талаптарда сипатталған тиісті диапазондардың шеңберіндегі сақтау шарттарына бақылау жасауы тиіс. Пайдаланылатын құралдар не зерттеуші сақтау шарттарын байқап және тіркеп отыруы тиіс. Құралдың есігінің ашылуы салдарынан жағдайдың қысқа мерзімді өзгерістері сақтау үшін онсыз болмайтын жағдай ретінде қабылданады. Құралдың жұмыс істемеуіне орай сақтау шарттарынан ауытқыған жағдайда, ол егер тұрақтылықты зерттеу нәтижелеріне әсер етті деп күтілсе, оның салдары анықталуы және есепке енгізілуі тиіс. 24 сағаттан аса сақтау жағдайларында жол берілетін ауытқушылықтардан асып кететін ауытқушылықтардың салдарына талдау жасалуы тиіс.

26. Мүше мемлекеттің уәкілетті органына (ұйымына) дәрілік препаратты тіркеуге өтініш берген кезде ұзақ мерзімді зерттеу осы Талаптардың 15-тармағында көрсетілген серияларды пайдалана отырып кемінде 12 ай жүргізілуі және қайта зерттеулердің күтілетін кезеңіне дейінгі немесе жарамдылық мерзіміне дейінгі барлық кезең ішінде жалғасуы тиіс. Тұрақтылықты зерттеулердің нәтижелері бойынша тіркеу кезеңі ішінде жинақталған қосымша мәліметтер мүше мемлекеттің уәкілетті органына ұсынылады. Жедел зерттеулер кезінде, егер қажет болса, аралық зерттеулер кезінде алынған мәліметтер таңбалануда көрсетілген сақтау шарттарынан қысқа мерзімді ауытқушылықтарға баға беру үшін пайдаланылуы мүмкін (ол тасымалдау кезінде болуы мүмкін).

27. Ұзақ мерзімді, жедел және, егер қажет болса, аралық зертеулер кезіндегі фармацевтикалық субстанциялардың зерттеу талаптары 1 – 3-кестелерде келтірілген.

28. Жалпы қағидалар.

1-кесте

### "Жалпы қағидаларды" зерттеу талаптары

Зерттеу	Зерттеу талаптары (температура және салыстырмалы ылғалдылық)	Тіркеу туралы өтінішті беру кезіндегі тұрақтылықты зерттеудің ең төменгі ұзақтығы (айлармен)
Ұзақ мерзімді*	25 ± 2 °C және 60 ± 5 %, немесе 30 ± 2 °C және 65 ± 5 %**, немесе 30 ± 2 °C және 75 ± 5 %**	12
Аралық***	30 ± 2 °C және 65 ± 5 %	6
Жедел	40 ± 2 °C және 75 ± 5 %	6

\* Ұзақ мерзімді зерттеу жүргізілетін кездегі шарттар фармацевтикалық субстанцияны сақтауға ниет білдірілетін климаттық жағдайлармен анықталады және оны осы Талаптардың № 1 қосымшасына сәйкес өтініш беруші таңдап алады. Қолайсыз жағдайлар кезіндегі зерттеулер 25 ± 2 °C температура кезіндегі және 60 ± 5 % салыстырмалы ылғалдылықтағы немесе 30 ± 2 °C температура кезіндегі және 65 ± 5 % салыстырмалы ылғалдылықтағы зерттеулерге балама болуы мүмкін.

\*\* Осы Талаптардың № 1 қосымшасында айқындалған III және IV климаттық аймақ елдеріндегі дәрілік заттар айналымы кезінде орындалады.

\*\*\* Егер ұзақ мерзімді зерттеу 30 ± 2 °C температурада және 65 ± 5 % салыстырмалы ылғалдылықта немесе 30 ± 2 °C температурада және 75 ± 5 % салыстырмалы ылғалдылықта жүргізілсе, онда аралық зерттеулер жүргізілмейді.

1-кестеде сипатталған шарттар, егер фармацевтикалық субстанцияларға осы Талаптардың 30 және 35-тармақтарында сипатталған шарттар қолданылмаса, қолданылады. Егер экспериментті немесе талдамалық расталған негіздемелер ұсынылса өзге де сақтау шарттары қолданылуы мүмкін.

29. Егер жедел зерттеулер жағдайында кез келген уақытта 6 айдың ішінде елеулі өзгерістер болса, онда қосымша сақтау шарттарының ерекшеліктерінде ұсынылған аралық зерттеулер жүргізілуі тиіс. Егер өзге экспериментті немесе талдамалық расталған негіздемелер ұсынылса, нәтижелері "елеулі өзгерістер" критерийіне қатынасы бойынша бағалануы (бұл шамамен, егер ұзақ мерзімді зерттеу 25 ± 2 °C температура кезінде 60 ± 5 пайыз салыстырмалы ылғалдылықта жүргізілген жағдайда) және ұзақ мерзімді зерттеулердің шеңберіндегі барлық зерттеулерді қамтуы тиіс. Тіркеуге арналған құжаттарда аралық зерттеулердің кемінде 6 ай ішінде алынған мәліметтері қамтылуы тиіс (зерттеулердің жалпы ұзақтығы 12 ай болған кезде).

30. Тоңазытқышта сақтауға жататын фармацевтикалық субстанциялардың зерттеу талаптары 2-кестеде келтірілген.

2-кесте

## Тоңазытқышта сақтауға жататын фармацевтикалық субстанциялардың зерттеу талаптары

Зерттеу	Зерттеу талаптары (температура және салыстырмалы ылғалдылық)	Тіркеу туралы өтінішті беру кезіндегі тұрақтылықты зерттеудің ең төменгі ұзақтығы (айлармен)
Ұзақ мерзімді	$5 \pm 3 \text{ }^\circ\text{C}$	12
Жедел*	$25 \pm 2 \text{ }^\circ\text{C}$ және $60 \pm 5 \%$ , немесе $30 \pm 2 \text{ }^\circ\text{C}$ және $65 \pm 5 \%$ **, немесе $30 \pm 2 \text{ }^\circ\text{C}$ және $75 \pm 5 \%$ **	6

\* Жедел зерттеулер үшін сақтау шарттарын таңдау тәуекелдерді бағалауға негізделген. Қолайсыз жағдайлар кезіндегі зерттеулер  $25 \pm 2 \text{ }^\circ\text{C}$  температура кезіндегі және  $60 \pm 5 \%$  салыстырмалы ылғалдылықтағы немесе  $30 \pm 2 \text{ }^\circ\text{C}$  температура кезіндегі және  $65 \pm 5 \%$  салыстырмалы ылғалдылықтағы зерттеулерге балама болуы мүмкін.

\*\* Осы Талаптардың № 1 қосымшасында айқындалған III және IV климаттық аймақ елдеріндегі дәрілік заттар айналымы кезінде орындалады.

31. Егер төменде өзгеше көрсетілсе, тоңазыту жағдайында алынған мәліметтерді осы бөлімнің 9 кіші бөліміне сәйкес бағалау қажет.

32. Егер жедел зерттеулер жағдайында зерттеулердің 3-ші және 6-шы айлары аралығында елеулі өзгерістер байқалса, қайта зерттеулерге дейінгі ұсынылатын кезең немесе жарамдылық мерзімі ұзақ мерзімді зерттеулер жағдайындағы шынайы уақытта алынған мәліметтердің негізінде айқындалады.

33. Егер елеулі өзгерістер жедел зерттеулердің бастапқы 3 айы ішінде байқалса, онда таңбалауда, мысалы тасымалдау кезінде көрсетілген сақтау шарттарынан қысқа мерзімді ауытқушылықтардың әсерін қарау қажет. Егер қажет болса, бұл мәселенің қаралуы фармацевтикалық субстанциялардың бір сериясының одан кейінгі ұзақтығы кемінде 3 ай болатын зерттеулерімен, бірақ фармацевтикалық субстанцияларға жедел зерттеулерді жүргізу кезіне қарағанда үлкен жиілікпен жүргізілетін осы фармацевтикалық субстанциялардың зерттелуімен бекітілуі тиіс.

34. Егер елеулі өзгерістер жедел зерттеулердің бастапқы 3 айында өтсе, бұл зерттеулер тоқтатылады.

35. Сирек жағдайларда кейбір фармацевтикалық субстанцияларды мұздату камерасында сақтау қажет. Қайта зерттеулерге дейінгі кезеңді немесе осындай фармацевтикалық субстанциялардың жарамдылық мерзімін белгілеу 3-кестеде көрсетілгендей, тұрақтылықты ұзақ мерзімді зерттеу кезінде алынған мәліметтердің негізінде жүзеге асырылады.

3-кесте

**Мұздату камерасында сақталуға жататын фармацевтикалық субстанцияларды зерттеу талаптары**

--	--	--

Зерттеу	Зерттеу талаптары (температура)	Тіркеуге құжаттарды беру кезіндегі тұрақтылықты зерттеудің ең төменгі ұзақтығы (айлармен)
Ұзақ мерзімді	минус $20 \pm 5$ °С	12

Бұл жағдайда жедел зерттеулер жүргізілмейді және таңбалауда (мысалы, тасымалдау кезінде) көрсетілген сақтау шарттарынан қысқа мерзімді ауытқушылықтардың салдарын бағалау үшін жоғары температурадағы (мысалы,  $5 \pm 3$  С немесе  $25 \pm 2$  С, немесе  $30 \pm 2$  С температура кезінде) бір серияға тиісті уақыт кезеңі ішінде талдау жасалады.

36. Минус  $20$  °С-тан төмен температурада сақталуы қажет фармацевтикалық субстанциялардың тұрақтылығын зерттеу бағдарламасы жеке тәртіппен жасалады.

## 8. Тұрақтылықты зерттеуді жалғастыру жөніндегі міндеттемелер

37. Егер тіркеу досьесінде қайта зерттеулерге дейінгі күтілетін кезең ішіндегі 3 өнеркәсіптік серияның ұзақ мерзімді тұрақтылығы туралы мәліметтер ұсынылса, тұрақтылықты зерттеулерді жалғастыру жөніндегі міндеттемелер талап етілмейді.

38. Егер бастапқы сериялардың ұзақ мерзімді тұрақтылығы туралы қолда бар мәліметтерді тіркеу нәтижелері бойынша мақұлданған қайта зерттеулерге дейінгі күтілетін барлық кезеңді қамтымаса, осындай кезеңді түпкілікті анықтау мақсатында өтініш беруші Тіркеу және сараптау қағидаларына сәйкес рәсімдерді өткізуі кезінде тіркеу куәлігін алғаннан кейін тұрақтылықты зерттеуді жалғастыру жөніндегі міндеттемені қамтитын кепілдеме хатты ұсынуы қажет.

Көрсетілген кепілдеме хатқа сәйкес өтініш беруші мыналарды:

егер тіркеу досьесінде кемінде 3 өнеркәсіптік серияның тұрақтылығы туралы мәліметтер қамтылса, – қайта зерттеулерге дейінгі күтілетін барлық кезең ішіндегі тұрақтылықты зерттеуді жалғастыру жөніндегі міндеттемені қамтитын кепілдеме хатты ;

егер тіркеу досьесінде 3 өнеркәсіптік сериядан аз серияның тұрақтылығы туралы мәліметтер қамтылса, сериялардың жалпы санын 3-ке жеткізу мақсатында – қайта зерттеулерге дейінгі күтілетін барлық кезең ішіндегі тұрақтылықты зерттеуді жалғастыру жөніндегі және қайта зерттеулерге дейінгі ұсынылатын кезең ішіндегі ұзақ мерзімді тұрақтылықты зерттеуге қосымша өнеркәсіптік серияларды енгізу жөніндегі міндеттемені қамтитын кепілдеме хатты;

егер тіркеу досьесінде өнеркәсіптік сериялардың тұрақтылығы туралы мәліметтер болмаса, – қайта зерттеулерге дейінгі ұсынылатын кезең ішіндегі ұзақ мерзімді тұрақтылықты зерттеуге бастапқы 3 өнеркәсіптік серияны енгізу жөніндегі міндеттемені қамтитын кепілдеме хатты ұсынуға міндеттенеді.

Тұрақтылықты зерттеуді жалғастыру жөніндегі міндеттемені алу кезіндегі Ұзақ мерзімді тұрақтылықты зерттеу хаттамасы, егер ғылыми тұрғыдан басқа тәсіл негізделмеген болса, бастапқы сериялардағыдай сияқты болуы тиіс.

## 9. Мәліметтерді бағалау

39. Тұрақтылықты зерттеудің мақсаты фармацевтикалық субстанциялардың кемінде 3 сериясын зерттеудің және тұрақтылық туралы мәліметтерді бағалаудың (қажет болған жағдайда физикалық, химиялық, биологиялық және микробиологиялық зерттеулердің нәтижелерін қоса алғанда) негізінде, ұқсас жағдайларда өндірілген фармацевтикалық субстанциялардың кейінгі барлық сериялары үшін қолданылатын қайта зерттеулерге дейінгі кезеңді анықтау болып табылады. Жекелеген сериялардың вариабельділік деңгейі алдағы уақыттағы өнеркәсіптік сериялар қайта зерттеулерге дейінгі кезең ішінде ерекшеліктерге сәйкес келетініне сенімділікті қамтамасыз етуі тиіс.

40. Мәліметтер аса елеусіз деградацияны және аса үлкен емес вариабельділікті, бұл оларды қарау кезінде қайта зерттеуге дейінгі ұсынылатын кезеңнің мақұлданатындығының айқын екендігін көрсетуі мүмкін. Мұндай жағдайлар кезінде, әдетте, мәліметтерді статистикалық өңдеуді жүргізудің қажеті жоқ, оның жоқтығына негіздеме ұсыну жеткілікті.

41. Шамамен уақыт бойынша өзгертін сандық белгі мәліметтерін талдау тәсілі орта есеппен көлбеу үшін 95 пайыздық бір жақты сенім шегі кезіндегі тиімділік критерийімен қиылысатын уақыт кезеңін анықтаумен байланысты.

42. Егер талдау сериядан серияға дейінгі вариабельділік үлкен емес екенін көрсетсе, мәліметтерді бір ортақ баға үшін біріктірген (бір мәнді алу мақсатында) пайдалы. Бұл регрессияның көлбеуі мен жекелеген сериялар үшін олардың нөлдік белгімен қиылысу нүктелерін статистикалық өңдеу жолымен (мысалы, 0,25-тен асатын ақаулы ету мәнінің деңгейі үшін  $p$  мәндері) жасалуы мүмкін. Егер бірнеше сериялардың мәліметтерін біріктірген тиімсіз болса, онда қайта зерттеулерге дейінгі толық кезең соның ішінде серия тиімділік критерийіне сәйкес келетін ең төменгі уақыт негізінде айқындалады.

43. Регресті талдау сызығын жүргізу мақсатында мәліметтерді түрлендіру қажеттілігі деградацияның заңдылық сипатына байланысты. Әдетте мұндай заңдылық арифметикалық немесе логарифмдік шкала бойынша сызықты, шаршылық, немесе кубтік функциялар түрінде сипатталады. Барлық сериялар мен біріктірілген сериялардың (егер қолданылатын болса) күтілетін сызықпен немесе көлбеу деградациямен келісім деңгейін бағалау мақсатында статистикалық әдістерді пайдалану қажет.

44. Тіркеу рәсімдері барысында негіздемелер жеткілікті болған кезде қайта зерттеулерге дейінгі кезеңді ұлғайту мақсатында шынайы уақытта, ұзақ мерзімді

жағдайларда сақтау нәтижелері бойынша алынған мәліметтерді тыс мәліметтерді кейбір экстраполяциясына жол беріледі. Негіздеме деградацияның тетіктері, жедел сақтау жағдайларындағы зерттеулердің нәтижелері, таңдап алынған математикалық модельмен мәліметтердің келісу деңгейі, серияның дозасы, тұрақтылық туралы қосымша мәліметтердің бар-жоғы және т.б. туралы мәліметтерге сүйенуі тиіс. Сонымен қатар мұндай экстраполяция осындай деградация заңдылығы одан әрі де жалғасады дегенді (алынған мәліметтерден тыс) білдіреді.

45. Әрбір бағалау сандық анықтаманы ғана емес, сонымен бірге деградация өнімдерінің құрамын да және басқа да сапа көрсеткіштерін қамтуы тиіс.

46. Тұрақтылық туралы мәліметтерді бағалаудың қосымша ақпараты осы Талаптардың IX бөлімінде келтірілген.

## **10. Таңбалаудағы нұсқау**

47. Сақтау шартына қатысты таңбалаудағы нұсқауды Еуразиялық экономикалық комиссия Кеңесінің 2016 жылғы 3 қарашадағы № 76 шешімімен бекітілген Медициналық мақсатта қолданылатын дәрілік заттарды және ветеринариялық дәрілік заттарды таңбалауға қойылатын талаптарға сәйкес жазу қажет. Сақтау жөніндегі нұсқаулар фармацевтикалық субстанциялардың тұрақтылығын бағалаудың негізінде белгіленуі және таңбалануы тиіс. Қажет болған кезде, әсіресе мұздатуға шыдамайтын фармацевтикалық субстанцияларға қатысты арнайы нұсқаулар келтірген дұрыс. " Қоршаған ортаның жағдайы" немесе "бөлме температурасы" сияқты терминдерді пайдалануға болмайды.

48. Осы Талаптарға № 2 қосымшада келтірілген сақтау шарттарына қатысты нұсқауларға қойылатын талаптар. Қайта зерттеулерге дейінгі кезеңі немесе жарамдылық мерзімінің кезең тұрақтылық туралы ақпараттың негізінде айқындалады. Зерттеулерді қайтадан жүргізу күні (қажет болған кезде) немесе жарамдылық мерзімі орамадағы таңбалауда көрсетілуі тиіс.

## **11. Тіркеуден кейінгі тұрақтылықты зерттеудің жалғасуы**

49. Осы Талаптардың 38-тармағында көзделген жағдайларда, фармацевтикалық субстанциялардың тұрақтылығын зерттеу дәрілік препаратты тіркегеннен кейін жалғасады. Зерттеулерді жалғастырудың жасалған бағдарламасы тұрақтылықтың кез келгенін өзгерісін анықтауға (мысалы, деградация өнімдері санының өзгерісін), фармацевтикалық субстанциялардың тұрақтылығын байқауға және қайта зерттеуге дейінгі кезең немесе жарамдылық мерзімі ішінде таңбалауда көрсетілген сақтау шарттары сақталған кезде одан әрі ерекшеліктерге фармацевтикалық субстанциялардың серияларының сәйкестігін және сәйкес болатынын бекітуге мүмкіндік береді.



50. Тұрақтылықты зерттеулерді жалғастыру бағдарламасы хаттамада сипатталуы және нәтижелері есепте ұсынылуы тиіс.

Тұрақтылықты зерттеулерді жалғастыру бағдарламасының хаттамасы қайта зерттеулерге дейінгі кезенді немесе жарамдылық мерзімін қамтуы және өзіне мынадай мәліметтерді:

серияның (сериялардың) нөмірін және дозаларын;

тиісті физикалық, химиялық және биологиялық талдау әдістемелерін немесе оларға сілтемелерді;

тиімділік өлшемшартын;

"контейнер – қаптамасы" жүйесінің сипаттамасын;

зерттеулердің жиілігін;

сақтау шарттарының сипаттамасын (ұзақ мерзімді зерттеулер үшін осы Талаптарда белгіленген және фармацевтикалық субстанциялардың таңбалануымен келісілген стандартты шарттарды) қамтуы (бірақ олармен шектелмеуі) тиіс:

фармацевтикалық субстанцияларға тән өзге де мәліметтерді.

51. Еш болмаса фармацевтикалық субстанциялардың жылына бір өнеркәсіптік сериясы (егер бір жыл ішінде бір де бір серия өндірілмеген жағдайды қоспағанда) тұрақты байқау бағдарламасына қосылуы және тұрақтылықты растау үшін жыл сайын талдау жасалуы тиіс. Жекелеген жағдайларда тұрақтылықты байқау бағдарламасына қосымша сериялар енгізілуі мүмкін. Мысалы, тұрақтылықты зерттеуді жалғастыру кез келген елеулі өзгерістерден кейін немесе өндіріс технологиясындағы немесе орама жүйесіндегі елеулі ауытқулардан кейін жүргізілуі тиіс, бұл фармацевтикалық субстанциялардың тұрақтылығына әсер етуі мүмкін (қосымша осы Талаптардың X бөліміндегі ережелерді ескерген дұрыс).

52. Ерекшеліктерге сәйкес келмейтін зерттеулердің барлық нәтижелері және оған тән емес тенденциялар зерерделенуі тиіс. Әрбір расталған ерекшеліктерге сәйкес келмейтін елеулі өзгеріс, зерттеулердің нәтижелері, және оған тән емес тенденциялар дереу дәрілік препараттың өндірушісінің назарына жеткізілуі тиіс. Өткізу кезіндегі серияларға жасалуы мүмкін әсерлерді тиісті өндіруші және дәрілік препаратты тіркеген референтті мемлекеттің уәкілетті органы қарауы және талқылауы тиіс.

53. Тұрақтылықты зерттеу бағдарламасы бойынша алынған мәліметтер және алдын ала қорытындылар талдануы, сондай-ақ зерттеуші белгілеген тәртіппен құжатталуы және сақталуы қажет.

#### **IV. Жаңа дәрілік препараттардың тұрақтылығын зерттеу**

##### **1. Жалпы ақпарат**

54. Дәрілік препараттың тұрақтылығын зерттеу бағдарламасын әзірлеу фармацевтикалық субстанциялардың мінез-құлқы, қасиеттері және тұрақтылығы

туралы білімді, сондай-ақ препараттардың құрамын әзірлейтін зерттеулердің нәтижелері бойынша алынған, клиникалық зерттеулерде пайдаланылған тәжірибені негізге алуы тиіс. Сақтау шарттарының ықтимал өзгерістерін сипаттау және тұрақтылықты шарттастырылған зерттеу барысында зерттеуге жататын көрсеткіштерді таңдаудың негіздерін ұсыну қажет.

## **2. Фототұрақтылыққа зерттеу**

55. Фототұрақтылыққа зерттеуді дәрілік препараттың кемінде 1 бастапқы сериясына жүргізген дұрыс. Фототұрақтылыққа зерттеудің стандарттық шарттары осы Талаптардың V бөлімінде сипатталған.

## **3. Серияларын таңдау**

56. Тұрақтылық туралы мәліметтер дәрілік препараттың кемінде 3 бастапқы сериялары үшін алынуы тиіс. Бастапқы сериялар өткізуге арналған сериялардағыдай сияқты дәл сондай технологиялармен өндірілуі және дәл сол "контейнер – қаптамасы" жүйесінде оралуы тиіс. Бастапқы серияларды өндіру өнеркәсіптік сериялардың өндірісін имитациялауы, дәл сондай сападағы өнімдердің алынуын қамтамасыз етуі және нарыққа түсетін сериялардағыдай дәл сондай ерекшеліктерге сәйкес келуі тиіс. Үш серияның екеуінің көлемі кемінде тәжірибелік-өнеркәсіптік сериялардағыдай көлемде болуы тиіс, егер өндіруші тиісті негіздемелерді ұсынса, үшіншісінің көлемі кішілеу болуы мүмкін. Егер мүмкін болса, дәрілік препараттың серияларын фармацевтикалық субстанциялардың әртүрлі серияларын пайдалана отырып өндіру қажет.

57. Тұрақтылықты зерттеу, шекті нұсқаларын таңдау (брекетинг) немесе матрицалық жоспарлау қолданылатын жағдайларды қоспағанда, әрбір жеке доза, дәрілік нысан, оның түрі және дәрілік препарат орамасының сыйымдылығы үшін ұсынылуы тиіс. Негіздейтін өзге де мәліметтерді ұсынуға жол беріледі.

## **4. "Контейнер – қаптамасы" жүйесі**

58. Тұрақтылықты зерттеу өткізуге арналған серияларға қолданылатын сол бастапқы ораманы ("контейнер – қаптамасы" жүйесін) пайдалана отырып оралған дәрілік затқа қатысты жүргізілуі тиіс. Қорғау функцияларын екінші (тұтынушы) орамамен орындау кезінде зерттеу екінші (тұтынушы) орамаға оралған дәрілік затқа қатысты жүргізілуі тиіс. Бастапқы орамасыз немесе орама материалдарының басқа түрлерінен болған дәрілік препаратқа қатысты зерттеулер өткізуге арналғандарын зерттеумен салыстырғанда стресстік зерттеулердің бір бөлігі болуы немесе қосымша растайтын ақпарат ретінде қаралуы мүмкін.

## **5. Ерекшеліктер**

59. Тұрақтылықты зерттеу дәрілік препараттың сақтау процесі кезінде өзгеріске ұшыраған және оның сапасына, қауіпсіздігіне және (немесе) тиімділігіне әсер етуі мүмкін қасиеттерін зерттеуді қамтиды. Зерттеулер, егер қолданылатын болса, физикалық, химиялық, биологиялық және микробиологиялық көрсеткіштерін, консерванттарының құрамын (мысалы, антиоксиданттарды, микробқа қарсы консерванттарды) және функционалдық зерттеулерді (мысалы, дозаларын жеткізу жүйесін) қамтуы тиіс.

Дәрілік препараттардың және фармацевтикалық субстанциялардың тұрақтылығын зерттеуге арналған дозалардың үлгілері осы талаптардың № 3 қосымшасында келтірілген.

60. Комиссия бекіткен валидациялау жөніндегі нұсқаулыққа, тұрақтылық туралы куәландыратын талдау әдістемелеріне сәйкес валидацияланғандарын пайдалану қажет. Қайталауға жататын зерттеулердің қажеттілігі мен көлемі валидация нәтижелеріне байланысты.

Жарамдылық мерзіміне тиімділік критерийін тұрақтылық туралы қолжетімді мәліметтерді есепке ала отырып белгілеген дұрыс. Тұрақтылықты бағалаудың және сақтау кезінде туындайтын өзгерістердің негізінде жарамдылық мерзіміне және шығаруға тиімділік критерийлері арасындағы негізделген ауытқушылықтардың болуына жол беріледі.

61. Жарамдылық мерзіміне және микробқа қарсы консерванттарды шығаруға тиімділік өлшемшарттары арасындағы барлық ауытқушылықтарды сатуға арналған дәрілік препараттың (консерванттың концентрациясын қоспағанда) түпкілікті құрамын әзірлеу кезінде белгіленген құрамы мен консерванттың тиімділігі арасындағы дәлелденген тәуелділікпен (validated correlation) растау қажет. Шығару тиімділігі мен консерванттың құрамы бойынша жарамдылық мерзімінің критерийлері арасындағы айырмашылықтың бар-жоғына қарамастан, ұсынылатын жарамдылық мерзімін тексеру мақсатында микробқа қарсы консерванттың (оның құрамына толықтырудың) тиімділігін дәрілік препараттың бір бастапқы сериясында зерттеу қажет.

## **6. Зерттеулердің жиілігі**

62. Ұзақ мерзімді зерттеулер кезіндегі зерттеулердің жиілігі дәрілік препараттың тұрақтылық бейінін белгілеу үшін жеткілікті болуы тиіс. Ұзақ мерзімді сақтау жағдайындағы жарамдылық мерзімі кемінде 12 айды құрайтын дәрілік препараттарды зерттеулердің жиілігі, әдетте, бірінші жылдың ішіндегі әрбір 3 айды, екінші жылдың ішіндегі әрбір 6 айды, содан соң барлық ұсынылатын жарамдылық мерзімінің ішіндегі мерзімді құрауы тиіс.

63. 6 айлық жедел зерттеу жағдайында бастапқысын және соңғысын қоса алғанда (мысалы, 0, 3 және 6 ай), кемінде 3 уақыттық нүктені пайдалану ұсынылады. Егер

әзірлеме тәжірибесі негізінде жедел зерттеулердің нәтижелері, барлық ықтималдық бойынша елеулі өзгерістер критерийлерімен шектеседі деп күтілсе, онда соңғы уақыт нүктесіне қаптаманы қосу арқылы не зерттеу хаттамасына төртінші уақыттық нүктені енгізу жолымен кең ауқымды зерттеулер жүргізу қажет.

64. Егер тұрақтылықты жедел зерттеулердің нәтижесі бойынша елеулі өзгерістердің салдарынан зерттеу жүргізу қажет болса сақтаудың аралық жағдайларында 4 уақыттық нүктеге қарағанда, бастапқысын және соңғысын қоса алғанда (мысалы, 0, 6, 9 және 12 ай), кемінде 12 айлық зерттеу жүргізу ұсынылады.

65. Негіздеген жағдайда факторлардың жекелеген комбинацияларына қатысты зерттеулердің аз жиілігін немесе олардың болмағанын көздейтін қысқартылған хаттамаларды (шекті нұсқаларын таңдау (брекетинг) және матрицалық жоспарлау) пайдалануға жол беріледі.

## **7. Сақтау шарттары**

66. Дәрілік препаратты оның термикалық тұрақтылығын, егер қажет болса ылғалдың, жарықтың немесе ерітіндіні жоғалтып алу мүмкіндігіне сезімталдығын зерделеуге мүмкіндік беретін жағдайларда (жол берілетін ауытқушылықтарымен бірге) зерттеу қажет. Таңдап алынған зерттеу талаптары аумағында дәрілік препарат сатуға арналған жергілікті жердің климаттық жағдайларын ескере отырып, сақтау, тасымалдау және одан әрі қолдану талаптары мен ұзақтығына сәйкес келуі тиіс.

67. Егер "контейнер – қаптамасы" жүйесінің дәрілік препаратпен байланысының оның тұрақтылығына әсер ету ықтималдығы бар болса (мысалы, қаптаманың тасымалдау кезіндегі ерітіндімен байланысқа түсуі) немесе "контейнер – қаптамасы" жүйесінде өзгерістер орын алатын болса, хаттамаға сақтау кезіндегі дәрілік препараттың бағдары туралы ақпаратты енгізу қажет (яғни тікесінен немесе төңкерілген қалпында).

68. Зерттеулер кезіндегі жол берілетін ауытқуларға тұрақтылыққа зерттеу жүргізу кезінде сақтауға арналған температураның және құралдың салыстырмалы ылғалдылығының тиімді ауытқулары болып есептеледі. Пайдаланылатын құралдар осы талаптарда сипатталған диапазондар шеңберіндегі сақтау шарттарын бақылауы тиіс. Сақтау шарттары (мысалы, егер оларға бақылау жүзеге асырылса, іс жүзіндегі температура мен ылғалдылық) бақыланып отыруы және тіркелуі тиіс. Сақтау немесе қоймалық үй-жай үшін құралдың есігінің ашылуы салдарынан сақтау шарттарының қысқа мерзімді өзгерістері болып тұрады. Құралдың ақауы болуы салдарынан сақтау шарттарынан ауытқушылықтар болған жағдайда оның салдары белгіленуі және есепке енгізілуі тиіс. 24 сағаттан асатын уақыттың ішіндегі жол берілетін ауытқушылықтардан асып кететін ауытқушылықтардың салдарына есепте талдау жасалуы тиіс.

69. Қайта қалпына келтірілген немесе араластырылған дәрілік препаратты қолдану, сақтау шарттары және қолдану кезеңі туралы ақпаратты жасау мақсатында қайта

қалпына келтірілген немесе араластырылғаннан кейін оның тұрақтылығын зерделеу қажет. Мұндай зерттеулерді қайта қалпына келтірілген немесе араластырылған дәрілік препараттың бастапқы серияларына бастапқы және соңғы уақыт нүктелерінде шарттастырылған зерттеулердің шеңберіндегі ұсынылатын қолдану кезеңінің бойында және егер ұзақ мерзімді зерттеулердің толық жарамдылық мерзімі туралы мәліметтерді тіркеуді бастағанға дейін болмаса, 12-ші айда немесе ол үшін мәліметтер қолжетімді болатын соңғы уақыттық нүктеде жүргізу қажет. Міндеттеме алынған сериялармен мұндай зерттеулерді қайталау, әдетте, талап етілмейді.

70. Тіркеу досьесіне беру кезінде ұзақтығы кемінде 12 айға созылатын кемінде 3 бастапқы сериялардың ұзақ мерзімді зерттеулерінің нәтижелерін ұсыну және оны ұсынылатын жарамдылық мерзімін толық қамтығанға дейін жалғастыру қажет. Мүше мемлекеттің уәкілетті органының сұрауы бойынша тіркеу рәсімдері кезінде алынған қосымша мәліметтерді ұсыну қажет. Мәлімделген сақтау шарттарының (тасымалдау кезінде мүмкін болатын) шеңберінен тыс қысқа мерзімді ауытқушылықтардың әсерін бағалау мақсатында, егер аралық жағдайда сақтауда қолданылса, жедел сақтаудың нәтижелері бойынша алынған мәліметтерге жол беріледі.

71. Төменде ұзақ мерзімді, жедел және тиісті жағдайларда аралық зерттеулер кезіндегі дәрілік препаратты зерттеу талаптары сипатталған. Егер кейінгі кіші бөлімдердегі талаптар оны қозғамаса, дәрілік препаратқа қатысты жалпы қағидалар қолданылады. Негізделген жағдайда балама сақтау шарттарын пайдалануға жол беріледі (мысалы, 4-кестеде көрсетілген талаптардан өзгешеленетін).

72. "Жалпы қағидаларды" зерттеу талаптары 4-кестеде келтірілген.

4-кесте

### "Жалпы қағидаларды" зерттеу талаптары

Зерттеу	Зерттеу талаптары (температура және салыстырмалы ылғалдылық)	Тіркеуге өтінішті беру кезіндегі тұрақтылықты зерттеудің ең төменгі ұзақтығы (ай)
Ұзақ мерзімді*	25 ± 2 °C және 60 ± 5 %, немесе 30 ± 2 °C және 65 ± 5 %, немесе 30 ± 2 °C	12
Аралық***	30 ± 2°C және 65 ± 5 %	6
Жедел****	40 ± 2 °C және 75 ± 5 %	6

\*Ұзақ мерзімді зерттеу жүргізілетін кездегі шарттарды дәрілік препарат қолдануға арналған климаттық аймақ айқындайды және өтініш беруші таңдайды. Қолайсыз жағдайлар кезіндегі зерттеулер 25 ± 2 С температура кезіндегі және 60 ± 5 % салыстырмалы ылғалдылықтағы немесе 30 ± 2°C температура кезіндегі және 65 ± 5 % салыстырмалы ылғалдылықтағы зерттеулерге балама болуы мүмкін.

\*\* Алдын ала жарамдылық мерзімі дәрілік препараттың ұзақ мерзімді зерттеулерін жүргізуге дейінгі кезеңнен 2 есе артық болмауы тиіс.

\*\*\* Егер ұзақ мерзімді зерттеу  $30 \pm 2$  С температурада және  $65 \pm 5$  % салыстырмалы ылғалдылықта немесе  $30 \pm 2$  °С температурада және  $75 \pm 5$  % салыстырмалы ылғалдылықта жүргізілсе, онда аралық зерттеулер жүргізілмейді.

73. Егер ұзақ мерзімді зерттеу  $25 \pm 2$  С температура кезіндегі және  $60 \pm 5$  % салыстырмалы ылғалдылықта жүргізілсе және жедел сақтау жағдайындағы 6 айлық зерттеудің ішінде дәрілік препараттың елеулі өзгерістері анықталса, сақтаудың аралық жағдайларында қосымша зерттеу жүргізу және алынған нәтижелерін елеулі өзгерістер критерийімен салыстыру қажет. Тіркеу және сараптау қағидаларына сәйкес өтініш берілген кезде тіркеу досьесі сақтаудың аралық жағдайларындағы 12 айлық зерттеудің кемінде 6 айлық сақтау мерзімі туралы мәліметтерді қамтуы тиіс.

74. Герметикалы контейнерлерге оралған дәрілік препараттарды зерттеу.

Ылғалға сезімталдық немесе ерітіндіні жоғалтып алу мүмкіндігі ылғалдың немесе ерітіндінің өтуі үшін тұрақты шекпен қамтамасыз ететін герметикалық ыдысқа оралған дәрілік препарат үшін сыни болып табылмайды. Осылайша, өткізбейтін контейнерлерге оралған дәрілік препараттардың тұрақтылығын зерттеу кез келген бақыланатын жағдайларда немесе қоршаған ортаның ылғалдылық жағдайында өткізілуі мүмкін.

75. Өткізбейтін контейнерлерге оралған дәрілік препараттарды.

Жартылай өткізгіш контейнерлердегі тетік контейнер материалы арқылы өтіп кету және басқа үстіңгі қабаттан ерітіндінің кері сорылуы кезіндегі ерітіндіні контейнер бетімен өткізуден, диффузиясынан тұрады. Ерітіндіні өткізу парциалды қысымның градиенті бойынша өтеді. Үлкен көлемді парентералды дәрілік препараттар үшін жасалған пластикалық қаптар мен тығыздығы төмен полиэтиленнен жасалған жұмсақ қаптар, сондай-ақ тығыздығы төмен полиэтиленнен жасалған ампулалар мен флакондар жартылай өткізгіш контейнерлердің мысалы болып табылады.

Жартылай өткізгіш контейнерлерге оралған сулы негіздегі дәрілік препараттар үшін физикалық, химиялық, биологиялық және микробиологиялық тұрақтылықты бағалауға массадағы қосымша жоғалту мүмкіндігі бағалануы тиіс. Бұл бағалау 5-кестеде сипатталғандай төмен салыстырмалы ылғалдылық жағдайында өткізілуі тиіс. Жартылай өткізгіш контейнерлерге оралған сулы негіздегі дәрілік препараттар сақтау кезінде төмен салыстырмалы ылғалдылық жағдайына шыдайтынын растау қажет.

Ерітінді пайдаланылатын сусыз дәрілік препараттар үшін өзге салғастырылатын тәсілдерді әзірлеуге және ұсынуға жол беріледі.

5-кестеде сипатталған жағдайларда ұзақ мерзімді және жедел зерттеулер жүргізгеннен кейін ерекшеліктерге сәйкес келетін дәрілік препараттар жартылай өткізгіш ораманың бүтіндігін көрсетеді.

5-кесте

## Жартылай өткізгіш контейнерлерге оралған дәрілік препараттарды зерттеу талаптары

Зерттеу	Зерттеу талаптары (температура және салыстырмалы ылғалдылық)	(Тіркеуге өтінішті беру кезіндегі тұрақтылықты зерттеудің ең төменгі ұзақтығы (ай))	
Ұзақ мерзімді*	$25 \pm 2$ °C және $40 \pm 5$ % немесе $30 \pm 2$ °C және $35 \pm 5$ %		12
Аралық**	$30 \pm 2$ °C және $35 \pm 5$ %		6
Жедел	$40 \pm 2$ °C және 25 % аспайтын		6

\* Ұзақ мерзімді зерттеу жүргізілетін кездегі шарттарды дәрілік препарат қолдануға арналған климаттық аймақ айқындайды және өтініш беруші таңдайды.  $30 \pm 2$  °C температура кезіндегі және  $35 \pm 5$  % салыстырмалы ылғалдылықтағы зерттеулер  $25 \pm 2$  °C температура кезіндегі және  $40 \pm 5$  % салыстырмалы ылғалдылықтағы зерттеулерге балама болуы мүмкін

\*\* Егер ұзақ мерзімді зерттеу  $30 \pm 2$  °C температурада және  $35 \pm 5$  % салыстырмалы ылғалдылықта жүргізілсе, онда аралық зерттеулер жүргізілмейді.

76. Егер массадағы жоғалту болып табылмайтын жедел сақтау жағдайындағы 6 айлық зерттеу барысында елеулі өзгеріс анықталса, онда 30-градустық температураның әсерін зерттеу мақсатында  $25$  °C температура кезіндегі және  $40 \pm 5$  % салыстырмалы ылғалдылықтағы ұзақ мерзімді зерттеулерге қосымша жалпы қағидаларда сипатталған алгоритм бойынша қосымша зерттеу жүргізу қажет. Жедел сақтау жағдайында массасын жоғалтумен айрықша түрде берілетін елеулі өзгеріс аралық жағдайларда зерттеу жүргізуді талап етпейді. Оның үстіне  $25$  °C температурадағы және  $40 \pm 5$  % базалық салыстырмалы ылғалдылықтағы ұсынылатын жарамдылық мерзімі ішінде дәрілік препарат массасын жоғалтпайтынын растайтын мәліметтерді ұсыну қажет.

77.  $40$  °C температура кезінде және  $25$  % аспайтын салыстырмалы ылғалдылықта 3 айлық сақтауға барабар жағдайда жартылай өткізгіш контейнерлерге оралған дәрілік препараттарды сақтау кезіндегі массадағы 5 пайыздық жоғалу елеулі өзгеріс болып танылады. Сонымен бірге тиісінше негіздеген кезде кішігірім контейнерлер (1 мл және одан аз) мен бір дозалы дәрілік препараттар үшін  $40$  °C температура кезінде және  $25$  % аспайтын салыстырмалы ылғалдылықта 3 айлық сақтаудан кейін массасын 5 пайыздық жоғалтуына жол беріледі.

78. 5-кестеге сәйкес (ұзақ мерзімді немесе жедел зерттеулер) базалық салыстырмалы ылғалдылық кезіндегі зерттеуге қойылатын балама тәсіл жоғары салыстырмалы ылғалдылық жағдайында тұрақтылықты зерттеуді жүргізумен және қайта есептеу жолымен базалық салыстырмалы ылғалдылық кезіндегі массадағы жоғалуды есептеумен байланысты. Бұл "контейнер – қаптамасы" жүйесі үшін өткізу коэффициентін экспериментті анықтау жолымен немесе төменде үлгіде көрсетілгендей

сол бір температура кезіндегі ылғалдылықтың екі жағдайы арасындағы массада жоғалу жылдамдығын есептеу жолымен жүзеге асырылады. "Контейнер – қаптамасы" жүйесінің өткізу коэффициентін экспериментті түрде, дәрілік препаратқа арналған пессимистік сценарийді пайдалана отырып (мысалы, сериялардың концентрациясынан анағұрлым көп араласқанын) анықтауға болады.

*Массадағы жоғалуды анықтаудың үлгісі.*

*Базалық салыстырмалы ылғалдылық кезіндегі контейнердің сыйымдылығымен және номиналды көлемімен анықталған "контейнер – қаптамасы" жүйесі бар дәрілік препараттың массадағы жоғалу жылдамдығын анықтаудың тиісті тәсілі сол температура кезіндегі балама салыстырмалы ылғалдылық кезінде белгіленген массадағы жоғалу жылдамдығын 6-кестеде келтірілген массадағы жоғалу жылдамдығының коэффициентіне көбейтумен байланысты. Балама салыстырмалы ылғалдылық кезіндегі массадағы жоғалу жылдамдығы сақтау кезеңі ішінде сызықты екенін растау қажет.*

6-кесте

### **Массадағы жоғалу жылдамдығының коэффициентін анықтау**

Балама салыстырмалы ылғалдылық	Базалық салыстырмалы ылғалдылық	Берілген температура кезіндегі массадағы жоғалу жылдамдығының коэффициенті
60 %	25 %	1,9
60 %	40 %	1,5
65 %	35 %	1,9
75 %	25 %	3,0

Мысалы, 25 % аспайтын салыстырмалы ылғалдылық жағдайында сақтау кезінде берілген 40 С температурадағы массадағы жоғалудың есептелген жылдамдығы 75 % салыстырмалы ылғалдылыққа сәйкес келетін массадағы жоғалу жылдамдығы болып табылады, 3,0 көбейтілгені – массадағы жоғалу жылдамдығының тиісті коэффициенті.

Сондай-ақ 6-кестеде көрсетілгендегіден өзгешеленетін салыстырмалы ылғалдылық жағдайында массадағы жоғалу жылдамдығының шынайы коэффициентін пайдалануға жол беріледі.

79. Тоңазытқышта сақталуы тиіс дәрілік препараттарды зерттеу.

Тоңазытқышта сақталуы тиіс дәрілік препараттарды зерттеу талаптары 7-кестеде келтірілген.

7-кесте

### **Тоңазытқышта сақталуы тиіс дәрілік препараттарды зерттеу талаптары**

Зерттеу	Зерттеу талаптары (температура және салыстырмалы ылғалдылық)	Тіркеу туралы өтінішті беру кезіндегі тұрақтылықты зерттеудің ең төменгі ұзақтығы (ай)
---------	--	--



Ұзақ мерзімді	$5 \pm 3 \text{ } ^\circ\text{C}$	12
Жедел*	$25 \pm 2 \text{ } ^\circ\text{C}$ және $60 \pm 5 \%$ , немесе $30 \pm 2 \text{ } ^\circ\text{C}$ және $65 \pm 5 \%$ ** , немесе $30 \pm 2 \text{ } ^\circ\text{C}$ және $75 \pm 5 \%$ **	6

\* Жедел зерттеулер үшін шарттарды таңдау тәуекелдерді бағалауға негізделген. Қолайсыз жағдайлар кезіндегі зерттеулер  $25 \pm 2 \text{ } ^\circ\text{C}$  температура кезіндегі және  $60 \pm 5 \%$  салыстырмалы ылғалдылықтағы немесе  $30 \pm 2 \text{ } ^\circ\text{C}$  температура кезіндегі және  $65 \pm 5 \%$  салыстырмалы ылғалдылықтағы зерттеулерге балама болуы мүмкін.

\*\* Осы Талаптардың № 1 қосымшасында айқындалған III және IV климаттық аймақ елдеріндегі дәрілік заттар айналымы кезінде орындалады.

Егер дәрілік препарат жартылай өткізгіш контейнерлерге оралса, онда массадағы жоғалу дәрежесін бағалау мақсатында тиісті мәліметтерді ұсыну қажет.

Тоңазытқышта сақтау нәтижесінде алынған мәліметтерді осы бөлімнің 9 кіші бөліміне сәйкес бағалау қажет.

80. Егер жедел сақтау жағдайындағы 3-айдан 6-айға дейінгі кезең аралығында елеулі өзгерістер анықталса, онда ұсынылатын жарамдылық мерзімі табиғи сақтау нәтижесінде алынған шынайы уақыттағы мәліметтерге сүйенуі тиіс.

Егер жедел сақтау жағдайындағы алғашқы 3 айдың ішінде елеулі өзгерістер анықталса, онда мәлімделген сақтау шарттарынан тыс қысқа мерзімді ауытқушылықтардың әсеріне (мысалы, тасымалдау және түсіру кезінде) талдау жасау қажет. Көрсетілген талдауды (егер қолданылса) 3 айдан аз уақыттың ішінде дәрілік препараттың бір сериясының кейінгі зерттеулерінің мәліметтерімен, бірақ әдеттегіден жоғарырақ зерттеулердің жиілігімен күшейтуге болады. Бұл ретте, егер елеулі өзгеріс алғашқы 3 айдың ішінде орын алса, 6 айлық зерттеудегі дәрілік препаратты зерттеуді жалғастыру талап етілмейді.

81. Мұздатқыш камерасында сақталуға тиісті дәрілік препараттарды зерттеу.

Мұздатқыш камерасында сақталуға тиісті дәрілік препараттарды зерттеу талаптары 8-кестеде келтірілген.

8-кесте

### **Мұздатқыш камерасында сақтауға тиісті дәрілік препараттарды зерттеу талаптары**

Зерттеу	Зерттеу талаптары (температура)	Тіркеу туралы өтінішті беру кездегі тұрақтылықты зерттеудің ең төменгі ұзақтығы (ай)
Ұзақ мерзімді	минус $20 \pm 5 \text{ } ^\circ\text{C}$	12

Мұздатқыш камерасында сақталуға тиісті дәрілік препараттардың жарамдылық мерзімі, ұзақ мерзімді жағдайларда сақтаудың нәтижесінде алынған, шынайы уақыттағы мәліметтердің негізінде белгіленеді. Жедел сақтау жағдайындағы мұздатқыш камерасында сақталуға тиісті дәрілік препараттарды зерттеу нәтижелері

болмағанда, қысқа мерзімді ауытқушылықтардың әсерін зерттеу мақсатында ұсынылған сақтау шарттарынан тыс уақыт ұзақтығы ішінде жоғары температурада (мысалы, 5 3 С-та немесе 25 2 С-та) бір серияны зерделеген дұрыс.

82. Минус 20 °С температурадан төмен жағдайда сақталуға тиіс дәрілік препараттарды зерттеу.

Минус 20 С температурадан төмен жағдайда сақтауға тиіс дәрілік препараттарды жеке тәртіппен қарау қажет.

## **8. Тұрақтылықты зерттеуді жалғастыру жөніндегі міндеттеме**

83. Егер тіркеу досьесінде ұсынылатын жарамдылық мерзімін қамтитын 3 өнеркәсіптік серияның ұзақ мерзімді тұрақтылығын зерттеу мәліметтері ұсынылса, онда тұрақтылықты зерттеуді жалғастыру жөніндегі міндеттеме талап етілмейді.

84. Егер қолда бар бастапқы сериялардың ұзақ мерзімді тұрақтылықты зерттеу мәліметтері тіркеу нәтижелері бойынша мақұлданған барлық ұсынылатын жарамдылық мерзімін қамтымаса, осындай жарамдылық мерзімін түпкілікті анықтау мақсатында тіркеу куәлігін алғаннан кейін тұрақтылықты зерттеулерді жалғастыру жөніндегі міндеттемені қамтитын кепілдеме хатты ұсыну қажет.

Көрсетілген кепілдеме хатқа сәйкес өтініш беруші мыналарды:

егер тіркеу досьесінде кемінде 3 өнеркәсіптік серияның тұрақтылығы туралы мәліметтер болмаса, – ұсынылатын жарамдылық мерзімінің барлық кезеңі ішіндегі тұрақтылықты ұзақ мерзімді зерттеулерді және жедел сақтау жағдайындағы 6 айлық зерттеулерді жалғастыру жөніндегі міндеттемені қамтитын кепілдеме хатты;

егер тіркеу досьесінде 3-тен аз өнеркәсіптік серияның тұрақтылығы туралы мәліметтер қамтылса, сериялардың жалпы санын кемінде 3-еуге жеткізу мақсатында – ұсынылатын жарамдылық мерзімінің барлық кезеңі ішіндегі тұрақтылықты ұзақ мерзімді зерттеулерді және жедел сақтау жағдайындағы 6 айлық зерттеулерді жалғастыру жөніндегі, сондай-ақ тұрақтылықты ұзақ мерзімді зерттеулерге және жедел сақтау жағдайындағы 6 айлық зерттеулерге қосымша өнеркәсіптік серияны енгізу жөніндегі міндеттемені қамтитын кепілдеме хатты;

егер тіркеу досьесінде өнеркәсіптік серияның тұрақтылығы туралы мәліметтер болмаса, – тұрақтылықты ұзақ мерзімді зерттеулерге және жедел сақтау жағдайындағы 6 айлық зерттеулерге алғашқы 3 өнеркәсіптік серияны енгізу жөніндегі міндеттемені қамтитын кепілдеме хатты ұсынуға міндетті .

Тұрақтылықты зерттеуді жалғастыру жөнінде міндеттеме алған кездегі ұзақ мерзімді тұрақтылықты зерттеу хаттамасы, егер басқа тәсіл ғылыми тұрғыдан негізделмесе, бастапқы сериялар үшін жасалған сондай хаттамадай болуы тиіс.

Егер аралық зерттеу жүргізу қажеттілігі бастапқы серияларды жедел сақтау жағдайындағы елеулі өзгерістермен байланысты болса, онда серияларды қабылданған міндеттемелерге сәйкес аралық немесе жедел сақтау жағдайында зерттеуге жол

беріледі. Алайда егер оларға қатысты міндеттеме алынған жедел сақтау жағдайындағы серияларда елеулі өзгерістер анықталса, аралық сақтау жағдайындағы зерттеуді де жүргізу қажет.

## 9. Мәліметтерді бағалау

85. Тұрақтылық туралы ақпаратты ұсыну және бағалау үшін жекелеген дәрілік нысандардың (мысалы, қатты дәрілік нысандар үшін еру жылдамдығы) ерекшелікті сипаттамаларын қоса алғанда, зерттеулердің физикалық, химиялық, биологиялық және микробиологиялық қасиеттерін қамтитын жүйелі тәсіл пайдаланылуы тиіс.

86. Тұрақтылықты зерттеу нәтижелері дәрілік препараттың 3 сериясының талдауына сүйене отырып жарамдылық мерзімін және дәрілік препарат туралы ақпаратта көрсетілетін және бірдей жағдайларда өндірілетін дәрілік препараттың барлық кейінгі серияларына қолданылатын сақтау жөніндегі ұсынымдарды белгілеуге мүмкіндік береді.

Жекелеген сериялардың варибельділік дәрежесі алдағы уақыттағы өнеркәсіптік сериялар барлық жарамдылық мерзімі ішінде ерекшеліктерге сәйкес болатынына сенімділікті қамтамасыз етуі тиіс.

Егер мәліметтер алдағы уақыттағы өнеркәсіптік сериялар барлық жарамдылық мерзімі ішінде ерекшеліктерге сәйкес болатынын растайтын елеулі емес деградацияны және кішігірім варибельділікті көрсетсе және ұсынылатын жарамдылық мерзімі расталса, мәліметтерге статистикалық өңдеу жүргізудің қажеттілігі жоқ. Мұндай өңдеудің жоқтығының толық негіздемесін ұсыну жеткілікті.

87. Егер мынадай талаптар сақталса, 24 ай алдын ала жарамдылық мерзімі белгіленуі мүмкін:

а) дәрілік препарат дайындалған фармацевтикалық субстанция тұрақты екені белгілі болса;

б) тұрақтылықты зерттеу осы Талаптардың 66 – 84-тармақтарында сипатталған жағдайларда жүргізілсе және зерттеулер уақытында ешқандай елеулі өзгерістер орын алмаса;

в) 24 сағат және одан жоғары жарамдылық мерзімі бар осындай құрамдағы дәрілік препараттың тұрақтылығын растайтын қосымша мәліметтер бар болса;

г) өндіруші күтілетін жарамдылық мерзімі ішінде ұзақ мерзімді зерттеу жүргізуге және алынған нәтижелерді дәрілік препаратты тіркеу куәлігін берген мүше мемлекеттің уәкілетті органына (мүше мемлекеттің уәкілетті органдарына) беруге міндеттенсе.

88. Шамамен уақыт бойынша өзгертін сандық көрсеткішті талдау тәсілі уақыт кезеңін айқындаумен байланысты, ол кезде орташа көлбеуі үшін 95 пайыздық біржақты сенім шегі тиімділік критерийімен қиылысады. Егер сериядан серияға дейінгі талдау нәтижесі бойынша төмен варибельділік анықталса, онда көрсетілген мәліметтерді бір бағаға (бір мәнді алу мақсатында) біріктірген дұрысырақ болады. Мұны тиісті

статистикалық тестілерді алдын ала (мысалы, ақаулы деп тану мәнінің деңгейі үшін  $p = 0,25$ ) регрессия көлбеуіне және жекелеген сериялар үшін алынған уақыттың нөлдік қиылысу нүктесіне қолдану арқылы жүзеге асыруға болады. Егер бірнеше серияның сандық көрсеткішінің мәліметтерін біріктіру ұтымсыз болса, онда толық жарамдылық мерзімі оның ішінде серия тиімділік критерийін қанағаттандыратын ең төменгі уақыт негізінде анықталады.

89. Сызықты регрессиялық талдау жүргізу мақсатында мәліметтерді түрлендіру қажеттілігі деградацияның заңдылық сипатына байланысты. Әдетте мұндай заңдылық арифметикалық немесе логарифмдік шкалада сызықты, шаршылық немесе кубтік функциялар түрінде сипатталады. Алдын ала сызығы немесе көлбеу деградациясы бар барлық сериялардың және біріккен сериялардың (егер қолданылса) мәліметтердің келісу дәрежесін бағалау мақсатында статистикалық әдістерді пайдалану қажет.

90. Тіркеу рәсімдері барысында негізделген жағдайда жарамдылық мерзімін ұлғайту мақсатында ұзақ мерзімді жағдайларда сақтау нәтижелері бойынша алынған шынайы уақыттан тыс мәліметтердің кейбір экстраполяциясына жол беріледі. Негіздеме деградация тетіктері туралы мәліметтерге, жедел сақтау жағдайындағы зерттеулердің нәтижелеріне, таңдап алынған математикалық моделі бар мәліметтердің келісу дәрежесіне, сериялардың дозасына, тұрақтылық туралы қосымша мәліметтердің бар-жоғына және т.б. сүйенуі тиіс. Сонымен бірге мұндай экстраполяция осындай деградация заңдылығы одан әрі де (алынған мәліметтерден тыс) байқауда болатындығын білдіреді.

91. Әрбір бағалау сандық анықтаманы ғана емес, сонымен бірге деградация өнімдерінің құрамын және өзге де сапа көрсеткіштерін де қамтуы тиіс. Тиісті жағдайларда материалдық баланстың және тұрақтылық пен деградацияның әртүрлі заңдылықтарының дұрыс құрылуын қайта бағалауға мән берген дұрыс.

92. Тұрақтылық туралы мәліметтерді бағалау жөніндегі қосымша ақпарат осы Талаптардың IX бөлімінде келтірілген.

## **10. Дәрілік препарат туралы жазбалар (ақпарат)**

93. Сақтау шарттарын сипаттау мақсатында оларды дәрілік препарат туралы ақпараттың құрамына енгізу Медициналық мақсатта қолданылатын дәрілік заттарды және ветеринариялық дәрілік заттарды таңбалауға қойылатын талаптарға, сондай-ақ Еуразиялық экономикалық комиссия Кеңесінің 2016 жылғы 3 қарашадағы № 88 шешімімен бекітілген Дәрілік препараттарды медициналық мақсатта қолдану жөніндегі нұсқаулыққа және дәрілік препараттардың жалпы сипаттамаларына қойылатын талаптарға сәйкес жүзеге асырылуы қажет. Сақтау шарттарын сипаттау дәрілік препараттың тұрақтылығын бағалауға сүйенуі тиіс. Қажет болған кезде сипаттамада

арнайы сақтау шарттарын, әсіресе мұздатуға шыдамайтын дәрілік препараттарға сақтау шарттарын көрсеткен дұрыс. "Қоршаған ортаның жағдайы" немесе "бөлме температурасы" сияқты терминдерді пайдалануға болмайды.

Жарамдылық мерзімі туралы мәліметтер дәрілік препараттың экспериментті расталған тұрақтылығына тікелей байланысты болуы тиіс. Контейнердің таңбалануында жарамдылық мерзімі аяқталатын күнді көрсету қажет.

## **11. Дәрілік препараттарды қолдану кезіндегі олардың тұрақтылығы**

94. Дәрілік препараттарды қолдану кезінде (егер қолданылса) олардың тұрақтылығын зерттеудің мақсаты оның ішінде дәрілік препараттың көп дозалы орамасы ашылғаннан кейін сапасы ерекшеліктерге сәйкес келетін және оны мақсатты түрде пайдалануға жол берілетін мерзімді белгілеу болып табылады.

Осы кіші бөлімнің ережелерін қаптамалы жүйесінің бүтіндігі бұзылғаннан кейін көп рет ашудың және жабудың салдарынан өзінің физикалық жай-күйіне және химиялық құрамына қарай дәрілік препарат үшін микробты контаминация, пролиферация және (немесе) физикалық-химиялық деградация тұрғысынан қауіп төндіруі мүмкін көп дозалы орамалардағы дәрілік препараттарға қолдануға болады.

95. Көп дозалы орамалардағы дәрілік препараттардың тіркеу досьесіне қолдануға дайын дәрілік препараттың жарамдылық мерзімін растайтын тұрақтылық туралы мәліметтер енгізілуі немесе экспериментті зерттеулердің нәтижелеріне сүйенуі мүмкін осындай мәліметтердің жоқ болу себептерінің негіздемесі көрсетілуі қажет.

96. Қолдану кезінде дәрілік препараттардың тұрақтылығын зерттеуді тәжірибелік-өнеркәсіптік сериялардың көлеміне сәйкес келетін ең кемінде дәрілік препараттың 2 сериясына жүргізген дұрыс. Ең болмағанда бір сериясының жарамдылық мерзімі аяқталатындай болуы тиіс. Егер осындай зерттеулердің нәтижелері болмаса, нәтижелері тіркеу досьесінде көрсетілетін сол тұрақтылықты зерттеулер кезіндегі бақылаудың соңғы нүктесіндегі бір серияға зерттеу жүргізген дұрыс. Дәрілік препараттың әрбір сериясының нөмірін, оның дозасы мен өндірілу күнін көрсеткен дұрыс. Зерттелетін дәрілік препараттың, сондай-ақ медициналық бұйымның орамасы мен қаптамасының типі (болған жағдайда) дәрілік препараттың, сондай-ақ сату үшін ұсынылатын медициналық бұйымның орамасының типімен және қаптаманың типімен бірдей (сәйкестендірілген) болуы тиіс.

Егер дәрілік препарат бірден көп контейнер сыйымдылығымен немесе әртүрлі дозада ұсынылатын болса, онда қолдануға дайын дәрілік препараттың тұрақтылығын зерттеуді көбірек өзгеріске ұшыраған сол дозамен немесе сыйымдылықпен жүзеге асыру қажет. Әр уақытта зерттелетін дәрілік препараттың таңдалуын негіздеген дұрыс.

97. Қолдануға дайын дәрілік препараттың тұрақтылығын зерттеуді контейнердің номиналды көлемі мен алдын ала араластыру және қайта қалпына келтіру қажеттілігін ескере отырып, қолданудың шынайы шарттарын имитациялайтындай етіп жоспарлаған

дұрыс. Шынайы уақытқа ұқсас белгілі бір уақыт аралығынан кейін дәрілік препарат туралы ақпаратта көрсетілген әдісті пайдалана отырып, тиісті көлемді шығарып алу қажет. Сынамаларды іріктеуді қоршаған ортаның қалыпты жағдайларында жүзеге асыру қажет.

Қолдануға дайын дәрілік препараттың ұсынылатын жарамдылық мерзімі ішінде сақтау кезінде өзгеріске ұшыраған осы дәрілік препараттың физикалық, химиялық, биологиялық және микробиологиялық қасиеттерін зерттеу қажет. Мүмкіндігінше зерттеуді қолдануға дайын дәрілік препараттың ұсынылатын жарамдылық мерзімінің аралық және соңғы уақыттық нүктесінде контейнердегі дәрілік препараттың қалдығын пайдалана отырып жүргізген дұрыс.

98. Зерттеу кезінде дәрілік препаратты дәрілік препарат туралы ақпаратта көрсетілген жағдайларда сақтаған дұрыс (дәрілік препараттың сипаттамаларындағы және қоса жүретін парақтағы).

Қолдану кезінде өзгеріске ұшыраған дәрілік препараттың тиісті физикалық, химиялық және микробиологиялық қасиеттерін бақылап отыру қажет. Зерттелетін сапа көрсеткіштері дәрілік нысанға сәйкес келуге тиіс. Сонымен бірге келесі сапа көрсеткіштері де зерттеуге тартылуы мүмкін:

физикалық: түсі, мөлдірлігі, қаптаманың бүтіндігі, механикалық қосылуы, частицаларының мөлшері;

химиялық: фармацевтикалық субстанциялардың сандық анықтамасы, микробқа қарсы консерванттың, антиоксиданттың, деградация өнімдерінің, рН-дің құрамы;

микробиологиялық: тіршілікке қабілетті ағзалардың жалпы саны (total viable count), стерильділігі.

Зерттеуде пайдаланылатын аналитикалық әдістемелер Комиссия бекіткен талдау әдістемелерін валидациялау жөніндегі нұсқаулыққа сәйкес валидациялануы тиіс. Тұрақтылық туралы растаушы әдістемені пайдалану қажет.

Зерттеулердің нәтижелері кестелер немесе графиктер түрінде ресімделеді.

Зерттеулердің нәтижелері туралы есепте алынған қорытындылар жазылуы тиіс. Аномалды нәтижелер жағдайында (ерекшеліктердің шегінен тыс) олардың болуын түсіндірген дұрыс.

Егер дәрілік препараттың өндірушісі өзгеше негіздемесе, қолдануға дайын препараттың жарамдылық мерзіміне ерекшелікті ұсынған дұрыс.

Қолдануға дайын препараттың жарамдылық мерзімін және қосымша сақтау шарттарын көрсетудің қажеттілігін анықтау үшін қолдануға дайын препараттың тұрақтылығы туралы мәліметтерді пайдаланған дұрыс.

99. Дәрілік препаратты қолдану кезеңін таңбалауда көрсеткен дұрыс. Сонымен қатар, таңбалауда, егер ораманың дозасы мүмкіндік берсе, қолданушы үшін ораманы алғашқы ашқан күнді немесе ораманы ашқаннан кейін дәрілік препаратты қолдануға жол берілетін күнді көрсету орнын қарастырған дұрыс.

Дәрілік препаратты қолдану кезеңі және оны қолдану кезінде сақтау жөніндегі ұсынымдарды (егер сақтау шарттары оның тұрақтылығына әсер етсе) дәрілік препараттың жалпы сипаттамаларында, медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулықта және екінші рет (тұтыну) орамасындағы таңбалау мәтінінде көрсеткен дұрыс.

## 12. Стерильді дәрілік препараттарды қолданудың ең үлкен кезеңі

100. Осы кіші бөлімнің ережелері, радиофармацевтикалық және экспериментті дайындалатын немесе модификацияланатын дәрілік препараттарды қоспағанда, медициналық мақсатта қолдануға арналған стерильді дәрілік препараттарға қолданылады.

Рәсімдердің өткізілетіндігі туралы мәлімдеушінің Тіркеу және сараптау қағидаларына сәйкес дәрілік препараттың тіркеу досьесін дайындау кезінде стерильді дәрілік препараттардың жекелеген санаттарына қатысты орамасын алғаш ашқаннан кейін сақтау мерзімі мен шарттарына қатысты Фармакопея Одағының фармакопеялық мақалаларының ережелерін ескерген жөн. Фармакопея Одағының фармакопеялық мақалалары болмаған жағдайда референтті мемлекет ретінде дәрілік препаратты тіркеу процесіне қатысатын фармакопеяға мүше мемлекеттің фармакопеялық мақалаларының ережелерін ескерген дұрыс.

Осы кіші бөлімде стерильді дәрілік препараттың контейнерін ашу мен оны пациентке егу уақыты арасындағы мерзім қаралады, оның қалайша егілуі ескерілмейді.

101. Стерильді дәрілік препаратты ашу, араластыру, қалпына келтіру, сақтау және т.б. кездегі барлық мүмкін болатын шарттарды алдын ала болжау мүмкін болмайтындықтан, қиын болса да пайдаланушы пациентке егілетін препараттың сапасында болуына жауапкершілікте болады. Қолданушыға жәрдемдесу мақсатында тіркеу куәлігін ұстаушы қажетті зерттеу жүргізуге және қолданушыға арналған ақпаратта 9-кестеде келтірілген үлгілерге сәйкес тиісті мәліметтерді көрсетуге (мысалы , дәрілік препараттың жалпы сипаттамаларында, қоса жүретін парақта, таңбалауда) міндетті.

9-кесте

### Орамасын ашқаннан кейін немесе қолдануға дайындағаннан кейін дәрілік препаратты медициналық мақсатта қолданудың ең ұзақ кезеңі туралы ақпаратты ұсыну үлгілері

Консервантсыз стерильді дәрілік препараттар	Ақпаратты ұсыну үлгілері
Жалпы нұсқаулықтар	Қолдануға дайын препараттың у С-та х сағат (күн) ішінде расталған химиялық және физикалық тұрақтылығы Микробиологиялық тұрғысынан, егер ашу немесе қайта қалпына келтіру, немесе араластыру әдісі микробты контаминацияға кедергі келтірмесе, препарат дереу қолданылуға жатады.

	Егер препарат дереу егілмесе, қолдануға дайын препаратты сақтау және сақтау шарттарын қамтамасыз ету қолданушының міндеті болып табылады.
Инфузиялық немесе инъекциялық	Қолдануға дайын препараттың у С-та х сағат (күн) ішінде расталған химиялық және физикалық тұрақтылығы. Микробиологиялық тұрғысынан препарат дереу қолданылуға жатады. Егер препарат дереу егілмесе, қолдануға дайын препаратты сақтау және сақтау шарттарын қамтамасыз ету қолданушының міндеті болып табылады. Егер қайта қалпына келтіру немесе араластыру және т.б. тексерілген және валидацияланған асептиялық жағдайларда жүзеге асырылмаса, сақтау 2 – 8 С температура кезінде 24 сағаттан аспауы тиіс.
Су қосылған консервантты препараттар (микробқа қарсыларын қоса алғанда) Консерванттар және өздігінен консервацияланатын препараттар). Су қосылмаған препараттар (мысалы, майлы)	Қолдануға дайын препараттың у С-та х сағат (күн) ішінде расталған химиялық және физикалық тұрақтылығы. Микробиологиялық көзқарас тұрғысынан препаратты ашқаннан кейін t С температура кезінде z күннен аспайтын мерзімде сақтауға жол беріледі. Өтініш беруші z және t мәндерін жеке тәртіппен негіздеуге міндетті, z мәні тұтастай 28 күннен аспауы тиіс. Сақтаудың өзге шарттары мен ұзақтығы өтініш берушінің жауапкершілігі болып табылады.

### 13. Дәрілік препаратты тіркегеннен кейін оның тұрақтылығын зерттеудің жалғасуы

102. Осы Талаптардың 84-тармағында көзделген жағдайларда дәрілік препараттың тұрақтылығын зерттеу оны тіркегеннен кейін жалғасады. Зерттеулердің жалғасу бағдарламасы дәрілік зат өткізілетін "контейнер – қаптамасы" жүйесіндегі өзгерістермен байланысты тұрақтылықтың барлық өзгерістерін анықтауды (мысалы, деградация өнімдері санының өзгерісін немесе еру жылдамдығының өзгерісін) және барлық жарамдылық кезеңі ішіндегі тұрақтылықты бақылауды қамтамасыз етуі, сондай-ақ дәрілік препарат туралы ақпаратта көрсетілген сақтау шарттары сақталған жағдайда дәрілік препараттың барлық кейінгі сериялары ерекшеліктерге сәйкес келетінін растауы тиіс.

103. Егер өндіруші бөліп салынбаған ораудың алдындағы және (немесе) өндіру орнынан орау орнына дейінгі жеткізудің алдындағы дәрілік препараттың сақталуын көздесе, бөліп салынбаған дәрілік препараттың сақталу уақытының оралған дәрілік препараттың тұрақтылығына әсерін зерттеу қажет. Егер мұндай зерттеулер көзделмесе, онда тұрақтылықты зерттеуді жалғастыру кезінде жекелей зерттеу жеткілікті болуы мүмкін. Осындай зерттеу аралық зерттеулер үшін де өткізіледі, олар ұзақ мерзім сақталады және пайдаланылады.



104. Тұрақтылықты зерттеуді жалғастыру бағдарламасы хаттамада сипатталуы тиіс және нәтижелері зерттеулердің нәтижелері туралы есепте жазылуы тиіс.

Тұрақтылықты зерттеуді жалғастыру бағдарламасының хаттамасы барлық жарамдылық мерзімін қамтуы және өзіне мынадай параметрлері енгізуі тиіс (бірақ олармен шектелмеуі тиіс):

сериялардың дозалары мен әрбір доза үшін олардың нөмірлері (егер қолданылса);  
тиісті физикалық, химиялық және биологиялық аналитикалық әдістемелері;

тиімділік критерийі;

аналитикалық әдістемелерге сілтеме жасалуы;

"контейнер – қаптамасы" жүйесінің сипаттамасы;

зерттеулердің жиілігі;

зерттеулердің талаптарының сипатталуы (осы Талаптарда сипатталғандай және дәрілік препарат туралы ақпараттағы сақтау шарттарына қатысты нұсқаулықтармен келісілгендей ұзақ мерзімді зерттеулер үшін стандартты жағдайлар);

дәрілік препаратқа тән басқа да сай келетін параметрлер.

Егер өндіруші тиісті негіздеме ұсынса және бұл зерттеу хаттамасында көрсетілсе, Тұрақтылықты зерттеуді жалғастыру бағдарламасының хаттамасы тіркеу досьесінде бастапқы ұсынылғандағыдан өзгешеленуі мүмкін.

105. Сериялардың саны мен зерттеулердің жиілігін талдау үшін қажетті мәліметтердің жеткілікті санын алуды қамтамасыз етуге тиіс. Егер өзгеше негізделмесе, бір жыл ішінде дәрілік препараттың әрбір дозадағы және әрбір бастапқы орамасындағы кемінде бір сериясы, егер елеулі болса, тұрақтылықты зерттеу бағдарламасына енгізілуі тиіс (егер жыл ішінде бір де бір сериясы өндірілмеген жағдайды қоспағанда). Егер бұл хаттамада ғылыми негізделмесе, шекті нұсқаларын таңдау (брекетинг) және матрицалық жоспарлау қолданылуы мүмкін.

106. Белгілі бір жағдайларда тұрақтылықты зерттеулерді жалғастыру бағдарламасына қосымша серияларды енгізген дұрыс. Мысалы, егер елеулі өзгеріс орын алса немесе өндіру процесінде немесе "контейнер – қаптамасы" жүйесінде елеулі ауытқушылықтар болса, ағымдағы тұрақтылықты зерттеуді өткізу қажет. Әрбір қайта өңдеу, қайтадан қайта өңдеу, регенерация (қайта қалпына келтіру) Еуразиялық экономикалық одақтың Тиісті өндірістік практика қағидаларына сәйкес белгіленген тәртіппен өндірушінің тергеп-тексеруіне жатады. Қосымша осы Талаптардың X бөліміндегі ережелерді ескерген орынды болады.

107. Фармацевтикалық субстанцияларды немесе ерекшеліктерге сәйкес келмейтін дәрілік препаратты немесе тән емес тенденцияларды зерттеулердің барлық нәтижелері қарауға, бағалауға және негіздеуге жатады. Әрбір расталған маңызы бар өзгерістер, тиісті ерекшеліктерді зерттеулердің нәтижелері не тән емес тенденциялар туралы ақпарат дереу дәрілік препараттың өндірушісіне жеткізілуі қажет. Дәрілік препаратты сату кезіндегі сыртқы факторлардың дәрілік препараттың сериясының тұрақтылығына

мүмкін болған әсер етулері тиісті өндірушінің мүше мемлекеттің уәкілетті органының дистрибьютордың (өндірушінің) жазбаша өтініштерін қарауы шеңберінде консультациялар жүргізуі арқылы қаралуы тиіс.

Бағдарлама бойынша жүргізілген зерттеулердің нәтижесінде алынған мәліметтер мен алдын ала қорытындыларды өндіруші талдау жасауы, құжаттастыруы және сақтауы қажет.

## **V. Жаңа фармацевтикалық субстанциялары мен дәрілік препараттарды фототұрақтылыққа зерттеу**

### **1. Жалпы ережелер**

108. Фототұрақтылыққа зерттеу жаңа фармацевтикалық субстанциялар мен дәрілік препараттарды стресстік зерттеулердің ажырамас бөлігі болып табылады.

109. Жарықтың әсері жол берілмейтін өзгерістерге әкеп соқпайтындай дәлелдеу үшін жаңа фармацевтикалық субстанцияларға және дәрілік препараттарға тән фототұрақтылықтың ішкі қасиеттерін бағалаған дұрыс. Әдетте, фототұрақтылыққа зерттеу осы Талаптардың III бөлімінің 3 кіші бөліміне және IV бөлімінің 3 кіші бөліміне сәйкес іріктеп алынған материалдың бір сериясымен жүргізіледі. Мұндай зерттеулерді, егер белгілі бір өзгерістер (мысалы, құрамына, ормаға) енгізілген болса, қайталау қажет. Мұндай зерттеулерді қайталау қажеттілігі тіркеуге өтінішті алғашқы берген кезде анықталған фототұрақтылықтың қасиеттеріне және енгізілген өзгерістердің типіне байланысты болады.

Осы бөлімде жаңа фармацевтикалық субстанцияларға және тиісті дәрілік препараттарға тіркеу досьесін жасау үшін фототұрақтылық туралы ақпаратты алудың қажеттілігі қарастырылады. Осы бөлімнің талаптары дәрілік препараттарды енгізгеннен кейін (яғни оларды қолдану жағдайында), сондай-ақ осы Талаптардың III және IV бөлімдерінде қаралмаған пайдалану шарттарында олардың фототұрақтылығына қатысы болмайды. Ғылыми негіздемені ұсынған жағдайда, осы бөлімде балама жазылған тәсілдерді пайдалануға жол беріледі.

110. Фототұрақтылыққа зерттеуге қолданылатын жүйеленген тәсіл мынадай осындай зерттеулерді жүргізуді көздейді (егер қолданылса):

фармацевтикалық субстанцияларды зерттеу;

бастапқы орамасыз дәрілік препаратты зерттеу;

бастапқы орамадағы дәрілік препаратты зерттеу (қажет болған кезде);

екінші (тұтынушы) орамадағы дәрілік препаратты зерттеу (қажет болған кезде).

Фармацевтикалық субстанцияларды немесе дәрілік препаратты фототұрақтылыққа зерттеулердің көлемі туралы шешім зерттеудің соңында № 4 қосымшаға сәйкес

блок-схемамен пайда болған ұтымды өзгерістердің бар-жоғы (немесе болмауы) негізінде қабылдануы тиіс. Ұтымды өзгеріс болып өтініш беруші негіздеген шектегі өзгерістер есептеледі.

111. Жарықтың әсеріне тұрақсыз фармацевтикалық субстанцияларды және дәрілік препараттарды таңбалауға қойылатын талаптар осы Талаптардың № 2 қосымшасында белгіленген.

## **2. Жаңа фармацевтикалық субстанциялар мен дәрілік препараттарды фототұрақтылыққа зерттеу кезіндегі жарық көздері**

112. Фототұрақтылыққа зерттеулер үшін мынадай жарық көздері пайдаланылуы мүмкін:

1-нұсқа: D65 не ID65 сәулелендіру стандартына ұқсас жарықты өндіруге арналған кез келген жарық көзі, мысалы, жасанды күндізгі жарықтың көрінетін және ультракүлгін сәулелерді үйлестіретін флуоресцентті шамы, ксенонды немесе галогенді шамдар (D65 ISO 18909:2006 стандартына сәйкес сыртты күндізгі жарықтандыру үшін пайдаланылады. ID65 – үй-жайдың ішіндегі шағылысқан күндізгі жарықтандыруға арналған барабар стандарт. 320 нм-ден аз аумақтағы сәулеленудің елеулі бөлігін бөлетін жарық көзін тиісті сүзгімен немесе осы сәулеленуді жоюға арналған сүзгімен жарықтандыруға жол беріледі);

2-нұсқа: суық ақ флуоресценциямен жарық өндіруге арналған, ISO 18909:2006 стандартында көрсетілгендегіге ұқсас шамдар немесе 350нм-нен 370 нм-ге дейінгі толқынның ұзақтығы диапазонында энергияның барынша сәулеленуі бар спектрлік бөлістіретінімен бірге жақын ультракүлгінді аумақтағы сәулеленуі бар шамдар. Бұл ретте шамның ультракүлгінді сәулеленуінің елеулі бөлігі 320 нм-нен 360 нм-ге дейінгі және 360 нм-нен 400 нм-ге дейінгі диапазонда болуы тиіс.

Сол бір сынаманы экспозицияға айналдырған дұрыс.

Өтініш беруші оның локалды өзгерістерінің әсерін барынша азайту үшін температураға тиісті бақылауды жүзеге асыруы немесе қоршаған ортаның дәл сондай жағдайларында қатар қараңғылықта бақыланатын зерттеулерді жүргізуі тиіс (егер өзгеше негізделмесе). Көрсетілген нұсқалар үшін дәрілік препараттың өндірушісі немесе өтініш беруші өндіруші ұсынған жарық көзін спектральді бөлістіру ерекшеліктерінің мәліметтерін пайдалануы мүмкін.

## **3. Жаңа фармацевтикалық субстанциялар мен дәрілік препараттарды фототұрақтылыққа зерттеудің әдістемелері**

113. Жаңа фармацевтикалық субстанцияларды және дәрілік препараттарды фототұрақтылыққа зерттеуді растау кезінде сынамалар кемінде 1,2 млн лк-ч жалпы жарық экспозициясы жағдайында жарықтың әсеріне және кемінде  $200 \text{ Втч/м}^2$  жақын

уальтракүлгінді аумақта фармацевтикалық субстанцияларға және дәрілік препаратқа тікелей салыстыру жүргізуге болатындай етіп энергетикалық экспозицияға ұшырайды.

Егер № 5-қосымшадағы әдістемеге сәйкес шарттар калибрленген радиометрлердің (люксметрлердің) көмегімен бақыланса, сынамалар белгілі бір әсердің алынғанын растайтын валидацияланған химиялық актинометрикалық жүйелерді қолдану кезінде немесе тиісті уақыт аралығы ішінде жан-жақтан жарық экспозициясына ұшырайды.

Егер өзгерген температурамен жалпы бақыланатын өзгерістерге индукцияланған үлесті бағалау үшін "көлеңкелі" бақылау ретінде қорғалған сынамалар пайдаланылса (мысалы, сынамалар, алюминий фольгаға оралған), онда оларды фототұрақтылыққа зерттелетін сынамамен қатар орналастырған дұрыс.

#### **4. Фармацевтикалық субстанцияларды фототұрақтылыққа зерттеу**

114. Фармацевтикалық субстанцияларды фототұрақтылыққа зерттеу 2 бөліктен тұруы қажет: мәжбүрлі деградация зерттеуі және растайтын зерттеу.

Мәжбүрлі деградациялық зерттеулердің мақсаты аналитикалық әдістемелерді өңдеу үшін фармацевтикалық субстанциялардың жалпы фотосезгіштігін бағалау және (немесе) фармацевтикалық субстанциялардың деградация жолдарын анықтау болып табылады. Талдау әдістемелерін тексеру үшін бұл зерттеулерде қолданылатын, фармацевтикалық субстанцияның өзін және (немесе) оның қарапайым ерітінділерін (суспензиялар) пайдалануға жол беріледі. Мұндай зерттеулерді жүргізу кезінде сынақтар химиялық инертті және мөлдір контейнерлерде орналасуы қажет. Мәжбүрлі деградация зерттеулері үшін берілген фармацевтикалық субстанциялардың фотосезімділігіне және қолданылатын жарық көздерінің интенсивтілігіне байланысты жарықтың әртүрлі әсер ету шарттары қолданылуы мүмкін. Өңдеу мақсатында және валидация әдістемелерін мақсатты түрде жарықтық экспозицияның уақытын шектеу және егер маңызды декомпозиция байқалса зерттеуді аяқтау қажет. Жарыққа шыдамды өнімдер үшін экспозицияның орынды деңгейіне жеткенде зерттеуді аяқтауға жол беріледі. Осындай эксперименттерді жоспарлау өтініш берушінің қалауы бойынша жүзеге асырылады, бірақ қолданылатын экспозиция деңгейлері ақталған болуы керек.

Мәжбүрлі деградация жағдайында зерттеулерді растайтын құрылуы екіталай деградация өнімдері табылуы мүмкін. Мұндай мәліметтер тиісті талдау әдістемелерінің валидациясы кезінде пайдаланылуы мүмкін. Егер іс жүзінде осы деградация өнімдерін растайтын зерттеулер барысында пайда болмайтындығы дәлелденсе, онда қосымша зерттеулер жүргізудің қажеті жоқ.

115. Өнімдерді таңбалау және таңбалауды растау үшін, егер қажет болса, оны өңдеуге ақпарат алу үшін жүзеге асырылуға тиіс (осындай зерттеулерді жоспарлау туралы ақпарат осы заңдардың 113, 116 және 117-тармақтарында көрсетілген).

Даму сатысында әдетте фармацевтикалық заттардың бір тобы зерттеледі, ал егер фармацевтикалық зат бірегей фотостатоникалық немесе фотографиялық болып табылса

, фототұрақтандыру параметрлері осы заңдардың III бөліміне сәйкес таңдалған I серия үшін расталуы керек. Егер растайтын зерттеулердің нәтижелері белгісіз болса, ең аз зерттеулер 2 қосымша серия бойынша жүргізілуі керек. Сынамаларды осы заңдардың III бөлімінің талаптарына сәйкес іріктеп алу керек.

## **5. Зерттеулерді жүргізу кезінде үлгілерді ұсыну**

116. Қажет болған жағдайда зерттелетін үлгілердің физикалық қасиеттерін ескеріп, өзгерістерді (мысалы, сублимация, булану және балқу) олардың физикалық жағдайына әсерін азайту үшін Usnemesses (мысалы, салқындату және (немесе) тығыздағыш контейнерлер) қолданыңыз. Қажет болған жағдайда үлгілерді контейнер ретінде пайдалану немесе үлгілерді жалпы қорғау үшін қандай да бір материалмен ықтимал өзара әрекеттесуді ескеріп, жойыңыз, егер мұндай өзара әрекеттесу зерттеуді талап етпесе.

117. Қатты фармацевтикалық заттардың үлгілеріне тікелей жарық әсерін зерттеу үшін, егер жеткілікті мөлшерде материалды таңдалса, ол әйнек немесе полимерлі ыдысқа салынады және егер таңдалған әдіспен мұндай жабын қажет деп саналса әдіснаманы зерттеу үшін қолайлы мөлдір жабындымен қорғалады. Фармацевтикалық заттарды қабаттың қалыңдығы 3 мм-ден аспайтындай етіп контейнерге тарату қажет. Сұйықтық болып табылатын фармацевтикалық заттар химиялық инертті мөлдір контейнерлерге орналастыру қажет.

## **6. Сынамаларды талдау**

118. Жарық экспозициясы аяқталғаннан кейін сынамаларды олардың физикалық қасиеттерінде (мысалы, сыртқы түрінде, ерітіндінің мөлдірлігінде немесе түсінде), кез келген өзгерістердің бар-жоғына талдау жасау сондай-ақ фармацевтикалық субстанцияларға сандық анықтаманы және фотохимиялық деградация процесі нәтижесінде пайда болуын күтуге болатын өнімдерге қатысты тиісті түрде валидацияланған тәсілдің көмегімен деградация өнімдерін айқындауды жүргізу қажет.

119. Қатты фармацевтикалық субстанцияларды зерттеу кезінде жекелеген зерттеулерде сынаманың көрнекі үлесі пайдаланылатынына көз жеткізу қажет. Бұл қағида (мысалы, барлық сынамалардың гомогенизациясы) экспозициядан кейін гомогенділігін жоғалтуы мүмкін басқа материалдарға қатысты әділетті болып табылады. Экспозицияға ұшыраған сынаманы талдауды, егер ондай қарастырылған болса, "көлеңкелі" бақылау ретінде пайдаланылатын қорғалған сынамалармен бір мезгілде жүзеге асыру қажет.

## **7. Зерттеулердің нәтижелерін бағалау**

120. Мәжбүрлеу деградациясын зерттеуді растайтын зерттеулерде пайдаланылатын талдау әдістемелерін әзірлеу және валидациялау үшін қажетті мәліметтердің алынуын қамтамасыз ететіндей етіп жоспарлау қажет. Мұндай әдістемелердің зерттеулерді растау барысында пайда болатын фотолитикалық деградация өнімдерін ажыратып тани білетін және таба білетін қабілеті болуға тиіс. Мұндай растайтын зерттеу стресстік зерттеулердің бір бөлігі болып табылады және өзгерістердің сапалық және сандық шектерін белгілеуге арналмаған.

121. Растайтын зерттеу дәрілік препаратты өндіру кезінде немесе құрамын әзірлеуде талап етілетін алдын ала сақтану шараларын, сондай-ақ жарыққа төзімді орамаларды пайдалану қажеттілігін айқындауы тиіс. Фармацевтикалық субстанциялардың сапалық көрсеткіштері оны пайдалану кезінде ерекшеліктерде белгіленген шектермен үйлесіп орналасатынына көз жеткізу үшін растайтын зерттеулердің нәтижелерін интерпретациялау кезінде жарық экспозициясы салдарынан туындайтын өзгерістерге жол берілетіндігін анықтау мақсатында қалған тұрақтылықты шарттастырылған зерттеулердің нәтижелерін ескерген дұрыс (қараңыз. осы Талаптардың III бөлімі, сондай-ақ дәрілік заттардағы қоспаларды зерделеу жөніндегі және Комиссия бекітетін ерекшеліктерде оларға қойылатын талаптарды белгілеу жөніндегі қағида).

## **8. Дәрілік препаратты фототұрақтылыққа зерттеу**

122. Әдетте, дәрілік препаратты фототұрақтылыққа зерттеуді дәрілік препаратты зерттеуден бастап және бастапқы орамадағы (қажет болған кезде), одан соң екінші (тұтынушы) орамадағы дәрілік препаратты зерттеуге көше отырып, бірізді жүргізген дұрыс. Зерттеу дәрілік препарат жарықтың әсер етуінен жеткілікті қорғалғанын растайтын нәтижелер алынғанға дейін жүргізілуі тиіс. Дәрілік препарат осы Талаптардың 113-тармағында көрсетілген жағдайларда жарықтың әсеріне ұшырауы тиіс.

123. Әзірлеу сатысында, әдетте, дәрілік препараттың бір сериясына зерттеу жасалады. Одан соң, егер дәрілік препарат түпкілікті фототұрақты немесе фотоикемді болса, фототұрақтылықтың параметрлерін осы Талаптардың IV бөліміне сәйкес таңдап алынған 1 серияда растау қажет. Егер растайтын зерттеу нәтижелері күмәнді болса, кемінде 2 қосымша серияға зерттеу жасау қажет.

124. Оларға қатысты жарыққа арналған бірінші ораманың толығымен өткізбейтіндігі расталған кейбір дәрілік препараттарды зерттеу (мысалы, алюминий тубтар немесе банкілер), әдетте, орамасыз дәрілік препаратқа жүргізіледі.

125. Кейбір жағдайларда қолданылу кезіндегі дәрілік препараттардың фототұрақтылығын зерделеу қажет (мысалы, инфузиялық сұйықтарды, жағуға арналған кремдерді және т.б.). Мұндай зерттеулердің көлемі қолдануға арналған ұсынымдарға байланысты және өтініш беруші оны өздігінше айқындайды.

Зерттеулердің қолданылатын әдістемелері Комиссия бекіткен талдау әдістемелерін валидациялау жөніндегі нұсқаулыққа сәйкес валидациялануы тиіс.

## **9. Сынамаларды ұсыну**

126. Зерттелетін сынамалардың физикалық қасиеттерін есепке алу және олардың физикалық жай-күйіне (мысалы, сублимация, булану және балқу) өзгерістердің әсерін барынша азайту үшін (мысалы, салқындату және (немесе) тығыздағыш контейнерлер) күш салу қажет. Контейнер ретінде пайдаланылатын немесе егер зерттеу жүргізу үшін мұндай өзара іс-қимыл талап етілмесе, сынамаларды ортақ қорғау үшін сынамалардың кез келген материалмен мүмкін болатын өзара әрекеттесуін ескеру және болдырмау қажет.

127. Дәрілік препараттың сынамаларын олардың бастапқы орамасынсыз зерттеуді фармацевтикалық субстанцияларды зерттеу үшін ұқсас тәсілмен жүзеге асыру қажет. Сынамаларды жарық көзінің әсер ету алаңын барынша қамтамасыз ететіндей етіп орналастыру қажет (мысалы, таблеткаларды, капсулаларды және т.б. бір қабатқа орналастыру қажет).

Егер тікелей жарық экспозициясы мүмкін болмаса (мысалы, дәрілік препараттың тотығуы салдарынан), сынаманы сәйкес келетін қорғалған инертті мөлдір контейнерге орналастыру қажет (мысалы, кварцты контейнер).

Егер зерттеуде дәрілік препараттың бастапқы контейнерде немесе екінші (тұтынушы) орамада болуын талап етілсе, сынамаларды неғұрлым біркелкі экспозицияны қамтамасыз етуіне қарай жарық көзіне жазығынан немесе оған қиғаш қою қажет. Үлкен көлемді контейнерлерді зерттеу кезінде (мысалы, диспенсерлерді) зерттеу шарттарын кішігірім модификациялауға жол беріледі.

## **10. Сынаманы талдау**

128. Жарық экспозициясы аяқталғаннан кейін осындай дәрілік нысандар үшін олардың физикалық қасиеттерінің кез келген өзгерісінің (мысалы, сыртқы түрінің, мөлдірлігінің немесе ерітіндінің түсінің, еруінің (бөлініп түсуінің) бар-жоғына сынамаларға талдау жасау қажет). Сондай-ақ фармацевтикалық субстанцияларға сандық анықтаманы және деградация өнімдерін айқындауды фотохимиялық деградация процесі нәтижесінде пайда болуын күтуге болатын өнімдерге қатысты Комиссия бекіткен талдау әдістемелерін валидациялау жөніндегі нұсқаулыққа сәйкес тиісті түрде валидацияланған тәсілдің көмегімен жүргізген дұрыс.

129. Ұнтақтарды зерттеу кезінде жекелеген зерттеулерде сынаманың көрнекілігінің үлесі пайдаланылатынына көз жеткізу қажет. Ішке қабылдауға арналған қатты дәрі түрлерін зерттеуді дәрілік препараттың (мысалы, 20 таблеткаға немесе капсулаға) жеткілікті санына жүзеге асыру қажет. Бұл қағида (мысалы, барлық сынамалардың

гомогенизациясы немесе соллюбилизациясы) экспозициядан кейін гомогенділігін жоғалтуы мүмкін басқа материалдарға (мысалы, кремдерге, жақпамайларға, суспензияларға және т.б.) қатысты әділетті болып табылады. Сынаманың экспозициясына ұшыраған талдауды, егер ондай қарастырылған болса, "көлеңкелі" бақылау ретінде пайдаланылатын қорғалған сынамалармен бір мезгілде жүзеге асыру қажет.

## **11. Нәтижелерді бағалау**

130. Зерттелетін дәрілік препараттың өзгеру дәрежесіне байланысты жарықтың сәулеленуінің әсерін төмендету мақсатында препараттағы және орамадағы ақпаратта қорғау шараларына немесе орау тәсілдеріне қатысты арнайы нұсқаулық қажет болады. Фармацевтикалық субстанциялардың сапалық көрсеткіштері барлық жарамдылық мерзімі ішінде ұсынылатын ерекшеліктермен үйлесіп орналасатынына көз жеткізу үшін растайтын зерттеулердің нәтижелерін интерпретациялау кезінде жарық экспозициясы салдарынан туындайтын өзгерістерге жол берілетіндігін анықтау мақсатында қалған тұрақтылықты шарттастырылған зерттеулердің нәтижелерін ескерген дұрыс (қараңыз. осы Талаптардың IV бөлімі, сондай-ақ дәрілік заттардағы қоспаларды зерделеу жөніндегі және Комиссия бекітетін ерекшеліктерде оларға қойылатын талаптарды белгілеу жөніндегі қағида).

## **VI. Қолда бар фармацевтикалық субстанциялардың тұрақтылығын зерттеу**

### **1. Қолданылу саласы**

131. Жаңа фармацевтикалық субстанцияларға қатысты осы Талаптардың III бөлімінде жазылған ережелер қолда бар фармацевтикалық субстанцияларға қолданылады. Сонымен бірге фармацевтикалық субстанциялардың тұрақтылығы туралы ақпараттың бар-жоғына және сипатына байланысты тіркеу үшін қажетті мәліметтердің көлемі қысқартылуы мүмкін.

Осы бөлімде қолда бар фармацевтикалық субстанциялардың тұрақтылығын зерттеу жөніндегі мәліметтердің жиынтығы келтіріледі. Сонымен бірге бағаланатын материалдардың қасиеттеріне әртүрлі ғылыми көзқарастармен байланысты болатын әртүрлі практикалық мән-жайларды қамтуға мүмкіндік беретін жеткілікті түрдегі икемділік көзделген. Егер ғылыми негізделген болса, басқа тәсілдерде де қолданылады.

Зерттеулер жүргізудің алдында өндіруші (өтініш беруші) жоспарланатын зерттеулердің түрлерін (стресстіке, жедел және ұзақ мерзімді), таңдау серияларын, "контейнер – қаптамасы" жүйесінің сипаттамасын, аналитикалық әдістемелерді, зерттеулердің жиілігін, сақтау шарттарын қоса қамтитын фармацевтикалық субстанциялардың тұрақтылығын зерттеу бағдарламасын жасайды.



## 2. Жалпы ережелер

132. Фармацевтикалық субстанциялардың тұрақтылығы туралы ақпарат оның тұрақтылығын бағалауға қолданылатын жүйелі тәсілдің бір бөлігі болып табылады.

Егер фармацевтикалық субстанция Фармакопея Одағының, мүше мемлекеттердің фармакопеясының, Еуропалық фармакопеяның фармакопеялық мақалаларында сипатталмаса тұрақтылыққа зерттеу жүргізу қажет.

Егер деградация өнімдері көрсетілген және мазмұнының тиісті шектері белгіленген, бірақ қайта зерттеулердің кезеңі айқындалмаған Фармакопея Одағының, мүше мемлекеттердің фармакопеясының, Еуропалық фармакопеяның фармакопеялық мақалаларында фармацевтикалық субстанция сипатталса, онда өтініш беруші:

не фармацевтикалық субстанция дәрілік препаратты тікелей өндірудің алдында фармакопеялық мақалаға сәйкес келетінін көрсетуге міндетті. Бұл жағдайда тұрақтылықты зерттеу, фармацевтикалық субстанциялардың белгілі бір өндірушілері үшін фармакопеялық мақалаға сәйкестігі расталған жағдайда, талап етілмейді;

ұзақ мерзімді тұрақтылықты зерттеу нәтижелерінің негізінде қайта зерттеулерге дейінгі кезеңді немесе жарамдылық мерзімін белгілеуге міндетті.

## 3. Стресстік зерттеулер

133. Фармацевтикалық субстанцияларды стресстік зерттеулер ықтимал деградация өнімдерін сәйкестендіруге көмектесуі мүмкін, бұл деградация жолдарын және молекулаға тән тұрақтылықты белгілеуге, сондай-ақ Комиссия бекітетін талдау әдістемелерін валидациялау жөніндегі нұсқаулыққа сәйкес талдау әдістемелерінің тұрақтылықты айқындау қабілетін валидациялауға мүмкіндік береді.

Дәрілік өсімдік шикізатына, аралық өнімдерге және дәрілік өсімдік препараттарына қатысты стресстік зерттеулерді жүргізу, әдетте, талап етілмейді.

Фармацевтикалық субстанциялар үшін мынадай тәсілдер қолданылуы мүмкін:

егер Фармакопея Одағының, мүше мемлекеттердің фармакопеясының, Еуропалық фармакопеяның фармакопеялық мақалаларында фармацевтикалық субстанция сипатталса және онда белгіленген ұтымдылық критерийлеріне сәйкес келсе, егер олар "Тазалыққа зерттеу" және (немесе) "Қоспалар жөніндегі бөлімдер" деген тақырыптармен тізімделсе деградация өнімдері туралы мәліметтерді келтіру талап етілмейді;

егер Фармакопея Одағының, мүше мемлекеттердің фармакопеясының, Еуропалық фармакопеяның фармакопеялық мақалаларында фармацевтикалық субстанция сипатталмаса, 2 нұсқа болуы мүмкін:

ғылыми әдебиеттерде жарияланған қажетті мәліметтер бар болған кезде, оларды деградация жолдарын негіздеу ретінде ұсынуға жол беріледі;

ғылыми әдебиеттерде жарияланған қажетті мәліметтер сипатталмаса, (Дүниежүзілік денсаулық сақтау ұйымы қалыптастыратын фармакопаяның тізбесіне енгізілген фармакопаяны қоса алғанда), стресстік зерттеулер жүргізу қажет. Мұндай зерттеулердің нәтижелері мүше мемлекеттердің уәкілетті органдарына берілетін дәрілік препараттың тіркеу досьесінің құрамына енгізілуі мүмкін.

134. Стресстік зерттеулер, әдетте, фармацевтикалық субстанциялардың бір сериясына жүргізіледі. Мұндай зерттеулер 10 °С-тан (мысалы, 50 °С, 60 °С т. б.) және ылғалдылықты біртіндеп жоғарылату, егер ол орынды болса (мысалы, 75 % және одан жоғары салыстырмалы ылғалдылық), сондай-ақ тотығу және фотолиз кезінде олардың фармацевтикалық субстанцияға әсерін зерттеуді қамтуы тиіс. Зерттеуде сондай-ақ ерітіндіде немесе суспензияда, рН мәнінің кең ауқымды диапазонындағы гидролизде болатын фармацевтикалық субстанциялардың өзгеріске ұшырауға төзімділігі бағалануы қажет. Фототұрақтылыққа зерттеу стресстік зерттеулердің ажырамас бөлігі болуы тиіс. Фототұрақтылыққа зерттеудің стандартты талаптары осы Талаптардың V бөлімінде келтірілген.

135. Деградация жолдарын, сондай-ақ тиісті талдау әдістемелерін әзірлеу және валидациялау үшін деградация өнімдерін стресстік жағдайларда зерттеу талап етіледі. Алайда егер сол немесе өзге деградация өнімдері ұзақ мерзімді және жедел зерттеулер жағдайында пайда болмаса, оларды өздігінше зерттеу талап етілмейді.

#### **4. Серияларды таңдау**

136. Серияларды таңдау кезінде 2 нұсқаға жол беріледі:

1-ші нұсқа: бірдей жағдайда және бірдей технология бойынша өндірілген, дәрілік препараттың тіркеу досьесінің 3.2.S.2 бөлігінде сипатталған кемінде 2 өнеркәсіптік серияны жедел және ұзақ мерзімді зерттеулердің нәтижесі бойынша тұрақтылық туралы мәліметтер. Беру кезінде кемінде 6 айлық ұзақ мерзімді және жедел зерттеулердің нәтижелері қажет;

2-ші нұсқа: бірдей жағдайда және бірдей технология бойынша өндірілген, дәрілік препараттың тіркеу досьесінің 3.2.S.2 бөлігінде сипатталған кемінде 3 тәжірибелік-өнеркәсіптік серияны жедел және ұзақ мерзімді зерттеулердің нәтижесі бойынша тұрақтылық туралы мәліметтер. Беру кезінде кемінде 6 айлық ұзақ мерзімді және жедел зерттеулердің нәтижелері қажет.

#### **5. "Контейнер – қаптамасы" жүйесі**

137. Тұрақтылықты зерттеу сақтау және өткізу кезінде пайдаланылатын дәл сондай немесе сондайды имитациялайтын "контейнер – қаптамасы" жүйесін пайдалана отырып фармацевтикалық субстанцияларға жүргізілуі тиіс.

#### **6. Ерекшеліктері**

138. Тұрақтылықты зерттеу фармацевтикалық субстанциялардың сақтау кезінде өзгеріске ұшыраған және сапасына, қауіпсіздігіне және (немесе) тиімділігіне әсер етуі ықтимал қасиеттерін қамтуы тиіс. Зерттеу физикалық, химиялық, биологиялық және микробиологиялық көрсеткіштерді (егер қолданылса) қамтуы тиіс. Комиссия бекітетін талдау әдістемелерін валидациялау жөніндегі нұсқаулыққа, тұрақтылық туралы куәландыратын аналитикалық әдістемелерге сәйкес валидацияланғандарын пайдалану қажет. Қайталауға жататын зерттеулердің қажеттілігі мен көлемі валидацияланған зерттеулердің қажеттілігіне байланысты болады.

139. Ұтымдылық критерийі – бұл белгілі бір зерттеулерде сипатталған сандық шектер, диапазондар және басқа да критерийлер, олар қоспалар мен деградация өнімдерінің жалпы және дара жоғарғы шектерін қамтуы тиіс. Қоспалар мен деградация өнімдері құрамының жалпы және дара жоғарғы шектерін таңдау кезінде қауіпсіздік және (немесе) тиімділік түсініктерін басшылыққа алу қажет. Фармакопея Одағының, мүше мемлекеттердің фармакопеясының, Еуропалық фармакопеяның фармакопеялық мақалаларында сипатталған фармацевтикалық субстанцияларға қатысты зерттеуді осындай мақалаларға сәйкес немесе фармакопеялармен қиылысып валидацияланған зерттеулерді ескере отырып жүргізу қажет, сондай-ақ өндірістің практика жүзіндегі тәсілін пайдаланумен байланысты туындаған барлық әлеуетті қоспалардың (өндірістік қоспалардың және деградация өнімдерінің) белгіленген талаптарға сәйкес бақыланатындығына негіздеме ұсыну қажет.

Өсімдік шикізатының, аралық өнімдердің және дәрілік өсімдік препараттарының ерекшеліктері Комиссия бекіткен дәрілік өсімдік препараттарының сапасы жөніндегі нұсқаулықта сипатталған.

## **7. Зерттеулердің жиілігі**

140. Зерттеулердің жиілігі жөніндегі нұсқаулықтар осы Талаптардың 21 – 23-тармақтарында келтірілген.

Негіздемелер жеткілікті болған кезде олар бойынша өтініш берушіде сериялардың архивтік мәліметтері болатын өсімдік шикізатын, аралық өнімдерді және дәрілік өсімдік препараттарын зерттеулердің жиілігін азайтуға болады.

## **8. Сақталу шарттары**

141. Фармацевтикалық субстанцияларды бағалауды (тиісті жол берілетін ауытқушылықтарымен) сақталу жағдайларында жүргізген дұрыс, олар оның термикалық тұрақтылығын және (қажет болған кезде) ылғалға сезімталдығын зерттеуге мүмкіндік береді. Сақталу шарттары және зерттеулердің ұзақтығы сақтауды, тасымалдауды және кейінгі пайдаланылуды қамтуы тиіс.

142. Тіркеу туралы өтініш беру кезінде осы Талаптардың 136-тармағында көрсетілген нұсқалар үшін ұзақ мерзімді зерттеулердің ұзақтығы кемінде 6 айды құрауы тиіс. Мүше мемлекеттің уәкілетті органының сұрауы бойынша тіркеу рәсімдері барысында алынған қосымша мәліметтерді ұсыну қажет. Мәлімделген сақталу шарттарынан қысқа мерзімді ауытқушылықтардың әсерін бағалау үшін (тасымалдау кезінде мүмкін болатын) жедел сақтаудың нәтижелері бойынша, егер қолданылса, аралық сақтау жағдайларында алынған мәліметтерді пайдалануға жол беріледі.

143. Осы кіші бөлімде фармацевтикалық субстанциялардың ұзақ мерзімді, жедел және тиісті аралық жағдайлардағы сақтау шарттары сипатталған. Егер осы бөлімнің кейінгі кіші бөлімдерінде сипатталатын талаптар фармацевтикалық субстанцияларды қозғамаса, оған қатысты жалпы қағидалар қолданылады. Негізделген жағдайда балама сақтау шарттарын пайдалануға жол беріледі.

Қажет болған кезде, егер өндіруші тиісті негіздемелерді ұсынса, зерттеулерді жүргізудің басқа да талаптары қолданылуы мүмкін.

10-кесте

### "Жалпы қағидаларды" зерттеу талаптары

Зерттеу	Зерттеу талаптары (температура және салыстырмалы ылғалдылық)	Тіркеу туралы өтінішті беру кезіндегі тұрақтылықты зерттеудің ең төменгі ұзақтығы (ай)
Ұзақ мерзімді*	25 ± 2 °C және 60 ± 5 %, немесе 30 ± 2 °C және 65 ± 5 %**, немесе 30 ± 2 °C және 75 ± 5 %**	6 (осы Талаптардың 136-тармағында көрсетілген нұсқалар үшін)
Аралық***	30 ± 2 °C және 65 ± 5 %	6
Жедел***	40 ± 2 °C және 75 ± 5 %	6

\* Өтініш беруші ұзақ мерзімді зерттеулерді 60 5 % ылғалдылық кезінде 25 2 C-та немесе 65 5% ылғалдылық кезінде 30 2 C-та жүргізу шарттарының 2 нұсқасының біреуін таңдауға құқылы. Екінші жағдайда сақтаудың аралық жағдайларында зерттеу талап етілмейді.

\*\* Осы Талаптардың № 1 қосымшасында айқындалған III және IV климаттық аймақ елдеріндегі дәрілік заттар айналымы кезінде орындалады.

\*\*\* Негізделген жағдайда, егер препарат туралы ақпаратта 25 C-тан температурадан төмен кезде сақтау қажеттілігі туралы анық нұсқау бар болса, өсімдік шикізатын, аралық өнімдерді және дәрілік өсімдік препараттарын жедел және аралық сақтау жағдайында зерттеу талап етілмейді.

144. Егер ұзақ мерзімді зерттеу 60 5 % салыстырмалы ылғалдылық кезіндегі 25 2 C жағдайында және 6 айлық зерттеу барысында елеулі өзгеріс анықталған жедел сақтау жағдайының ішінде жүргізілсе, аралық жағдайлардағы сақтауға қосымша зерттеу жүргізу және алынған нәтижелері елеулі өзгерістердің критерийлерімен салыстыру

қажет. Аралық жағдайларда сақтауды зерттеу барлық ұзақ мерзімді зерттеулердің (егер өзгеше негізделмесе) жүргізілуін көздеуі тиіс. Беру кезіндегі тіркеу досьесі жалпы ұзақтығы 12 айлық зерттеулердің кезіндегі кемінде 6 айдың ішінде алынған мәліметтерді қамтуы тиіс.

145. Тоңазытқышта сақтауға жататын фармацевтикалық субстанциялар.

Ұзақ мерзімді және жедел зерттеу кезіндегі тоңазытқышта сақтауға жататын фармацевтикалық субстанцияларды зерттеу талаптары 11-кестеде келтірілген.

11-кесте

### Тоңазытқышта сақтауға жататын фармацевтикалық субстанцияларды зерттеу талаптары

Зерттеу	Зерттеу талаптары (температура және салыстырмалы ылғалдылық)	Тіркеуге өтінішті беру кезіндегі тұрақтылықты зерттеудің ең төменгі ұзақтығы (ай)
Ұзақ мерзімді	$5 \pm 3 \text{ }^{\circ}\text{C}$	6 (осы Талаптардың 136-тармағында көрсетілген нұсқалар үшін)
Жедел*	$25 \pm 2 \text{ }^{\circ}\text{C}$ және $60 \pm 5 \%$ , немесе $30 \pm 2 \text{ }^{\circ}\text{C}$ және $65 \pm 5 \%$ **, немесе $30 \pm 2 \text{ }^{\circ}\text{C}$ және $75 \pm 5 \%$ **	6

\* Жедел зерттеулерге арналған шарттарды таңдау тәуекелдерді бағалауға негізделген. Қолайсыз жағдайлар кезіндегі зерттеулер  $25 \pm 2 \text{ }^{\circ}\text{C}$  температура кезіндегі және  $60 \pm 5 \%$  салыстырмалы ылғалдылықтағы немесе  $30 \pm 2 \text{ }^{\circ}\text{C}$  температура кезіндегі және  $65 \pm 5 \%$  салыстырмалы ылғалдылықтағы зерттеулерге балама болуы мүмкін.

\*\* Осы Талаптардың № 1 қосымшасында айқындалған III және IV климаттық аймақ елдеріндегі дәрілік заттар айналымы кезінде орындалады.

Егер алғашқы 3 айдың ішінде жедел сақтау жағдайында елеулі өзгерістер анықталса, онда мәлімделген сақтау шарттарының шегінен қысқа мерзімді ауытқушылықтардың әсеріне талдау жасау қажет (мысалы, тасымалдау және түсіру кезінде). Көрсетілген талдауды, егер қолданылса, 3 ай ішіндегі, бірақ әдеттегіге қарағанда зерттеулердің жиілігінен жоғары жағдайдағы фармацевтикалық субстанциялардың бір сериясына жүргізілген кейінгі зерттеулердің мәліметтерімен күшейтуге жол беріледі. Егер алғашқы 3 айдың ішінде елеулі өзгеріс орын алса, 6 айлық зерттеудегі фармацевтикалық субстанцияларды зерттеуді жалғастыру талап етілмейді.

146. Фармацевтикалық субстанцияларды тоңазытқышта сақтау кезінде алынған мәліметтерді бағалауды, төменде айтылған жекелеген жағдайларды қоспағанда, осы Талаптардың 39 – 46-тармақтарына сәйкес жүргізген дұрыс.

Егер жедел сақтау жағдайында 3-айдан 6-айға дейін кезеңнің ішінде елеулі өзгерістер анықталса, онда қайта зерттеуге дейін ұсынылатын кезең шынайы уақыттағы, ұзақ мерзімді сақтау нәтижесі бойынша алынған мәліметтерге негізделуі тиіс.

147. Мұздатқыш камерада сақтауға жататын фармацевтикалық субстанциялар.

Мұздатқыш камерада сақтауға жататын фармацевтикалық субстанциялардың тұрақтылығын ұзақ мерзімді зерттеулердің шарттары 12-кестеде келтірілген.

12-кесте

### **Мұздатқыш камерада сақтауға жататын фармацевтикалық субстанцияларды зерттеулердің шарттары**

Зерттеу	Зерттеу талаптары (температура)	Тіркеуге өтінішті беру кезіндегі тұрақтылықты зерттеудің ең төменгі ұзақтығы (ай)
Ұзақ мерзімді	минус $20 \pm 5$ °С	6 (осы Талаптардың 136-тармағында көрсетілген нұсқалар үшін)

Мұздатқыш камерада сақтауға жататын фармацевтикалық субстанцияларды қайта зерттеуге дейінгі кезең ұзақ мерзімді жағдайдағы сақтау нәтижесінде алынған, шынайы уақыттағы мәліметтердің негізінде белгіленеді. Мұздатқыш камерада жедел сақтау жағдайында (мысалы, тасымалдау және түсіру кезінде) сақтауға жататын фармацевтикалық субстанциялардың мәліметтері болмаған кезде ұсынылатын сақтау шарттарының шегінен қысқа мерзімді ауытқушылықтардың әсерін зерттеу үшін жоғары температура кезіндегі (мысалы, 5 3 С-та немесе 25 2 С-та) қажет болған кезеңнің ішінде бір серияны зерттеген дұрыс.

148. Минус 20 °С-тан төмен температура кезінде сақталуға жататын фармацевтикалық субстанциялар.

минус 20 °С-тан төмен температурада сақталуы қажет фармацевтикалық субстанциялардың тұрақтылығын зерттеу бағдарламасы жеке тәртіппен жасалады.

### **9. Тұрақтылықты зерттеуді жалғастыру жөніндегі міндеттеме**

149. Тұрақтылықты зерттеуді жалғастыру жөніндегі міндеттемені талап ететін шарттар мен қажетті мәліметтердің көлемі осы Талаптардың 37 және 38-тармақтарында келтірілген.

### **10. Мәліметтерді бағалау**

150. Мәліметтерді бағалау осы Талаптардың IX бөліміндегі 39 – 46-тармақтарға сәйкес жүргізіледі.

### **11. Таңбалау бойынша нұсқаулық**

151. Сақтау шарттарына қатысты таңбалау бойынша нұсқаулық осы Талаптардың 47 және 48-тармақтарында келтірілген.

### **12. Тіркеуден кейін тұрақтылықты зерттеуді жалғастыру**

152. Дәрілік препаратты тіркеуден кейін тұрақтылықты зерттеуді жалғастыру осы Талаптардың 49 – 53-тармақтарына сәйкес жүзеге асырылады.

## **VII. Тиісті фармацевтикалық субстанциялардан жасалған дәрілік препараттардың тұрақтылығын зерттеу**

### **1. Жалпы ережелер**

153. Дәрілік препараттың тұрақтылығын зерттеу бағдарламасын әзірлеу фармацевтикалық субстанциялардың және дәрілік нысанның қасиеттері мен тұрақтылығын білуге негізделуі тиіс.

Дәрілік препараттың тұрақтылығын зерттеу бағдарламасы жоспарланатын зерттеулердің түрлерін (жедел және ұзақ мерзімді), серияларын таңдауды, "контейнер – қаптамасы" жүйесінің сипаттамасын, зерттелетін сипаттамаларды, аналитикалық әдістемелерді, зерттеулердің жиілігін, сақтау шарттарын қамтуы тиіс.

### **2. Фототұрақтылыққа зерттеу**

154. Фототұрақтылыққа зерттеуді, егер олар талап етілсе, дәрілік препараттың кемінде бастапқы 1 сериясына жүргізген дұрыс. Фототұрақтылыққа зерттеудің стандартты талаптары осы Талаптардың V бөлімінде сипатталған.

### **3. Серияларды таңдау**

155. Тіркеу туралы өтініш беру кезінде нарықта өткізуге жоспарланған дәрілік препараттағыдай құрамдағы және сондай дәрілік нысандағы, осы дәрілік препарат нарыққа түсетін дәл сол "контейнер – қаптамасы" жүйесіндегідей сериялардың тұрақтылығын зерттеудің мәліметтері ұсынылуы қажет.

2 нұсқаға жол беріледі:

1-ші нұсқа: фармацевтикалық субстанциялары тұрақты болып табылатын, тұрақтылық көрсеткіштеріне қатысты стандартты дәрілік нысандар үшін (мысалы, дереу босатылатын қатты дәрілік нысандар, ерітінділер) кемінде бастапқы 2 тәжірибелік-өнеркәсіптік серия үшін берілетін ақпаратқа қарағанда тұрақтылық туралы ақпаратты ұсынуға жол беріледі;

2-ші нұсқа: фармацевтикалық субстанциялардың тұрақтылығы немесе тұрақсыздығы көрсеткіштеріне қатысты сыни болып табылатын дәрілік нысандар үшін бастапқы 3 сериясының тұрақтылығы туралы ақпаратты ұсыну. 3 сериясының ішінен 2 серияның көлемі тәжірибелік-өнеркәсіптік сериялардың көлеміне қарағанда аз болуы тиіс, 3-ші серияның көлемі тәжірибелік-өнеркәсіптік сериялардың көлеміне қарағанда аз болуы мүмкін.

Бастапқы серияларын дайындаудың өндірістік процесі өнеркәсіптік серияны дайындау үшін пайдаланылатын өндірістік процесті имитациялауы және сату үшін шығарылатын дәрілік препараттар сияқты сол ерекшеліктерге сәйкес келетін сол сападағы дәрілік препараттың сапасының өндірісін қамтамасыз етуі тиіс. Дәрілік препараттың серияларын мүмкіндігінше фармацевтикалық субстанциялардың әртүрлі серияларын пайдалана отырып өндіру қажет.

Тұрақтылықты зерттеу, шекті нұсқаларын таңдауды (брекетинг) немесе матрицалық жоспарлауды қолдану жағдайларын қоспағанда, дәрілік нысанның әрбір жеке дозасы, түрі және дәрілік препараттың орамасының сыйымдылығы үшін ұсынылуы тиіс.

Өзге қосымша мәліметтерді ұсынуға жол беріледі.

#### **4. "Контейнер – қаптамасы" жүйесі**

156. "Контейнер – қаптамасы" жүйесіне қойылатын талаптар осы Талаптардың 58-тармағында келтірілген.

#### **5. Ерекшеліктер**

157. Ерекшеліктерге қойылатын талаптар осы Талаптардың 59 – 61-тармақтарында келтірілген.

#### **6. Зерттеулердің жиілігі**

158. Зерттеулердің жиілігіне қойылатын талаптар осы Талаптардың 62 – 65-тармақтарында келтірілген.

#### **7. Сақтау шарттары**

159. Дәрілік препарат термикалық тұрақтылығын (жол берілетін ауытқышылықтар жағдайында сақтау) және (қажет болған кезде) ылғалдың әрекетіне сезімталдығын анықтауға немесе ерітіндіні жоғалтып алу мүмкіндігін тексеруге мүмкіндік беретін жағдайларда зерттелуі қажет. Зерттеулердің шарттары мен ұзақтығы аумағында дәрілік препарат сатуға арналған жергілікті жердің климаттық жағдайларын ескере отырып, сақтау, тасымалдау және одан әрі қолдану талаптары мен ұзақтығына сәйкес келетіндей етіп таңдалып алынуы тиіс.

160. Стресстік зерттеулердің ажырамас бөлігі болып табылатын фототұрақтылыққа зерттеу осы Талаптардың V бөліміне сәйкес дәрілік препараттың кемінде бастапқы 1 сериясына жүргізілуі тиіс.

161. Қайта қалпына келтірілген немесе араластырылған дәрілік препаратты қолдану , сақтау шарттары және қолданылу кезеңі туралы ақпаратты жасау үшін қалпына келтірілгеннен немесе араластырылғаннан кейін тұрақтылығын зерделеу қажет.



162. Мәліметтер зерттеуді қайта қалпына келтірілген немесе араластырылған дәрілік препараттың бастапқы серияларына шарттастырылған зерттеулердің шеңберінде ұсынылатын қолданылу кезеңінің ұзақтығында бастапқы және соңғы уақыттық нүктелерде, ал, егер ұзақ мерзімді зерттеулерді тіркеу басталғанға дейін толық жарамдылық мерзімі туралы мәліметтер болмаған жағдайда – мәліметтер қолжетімді болатын 6-шы айда немесе соңғы уақыттық нүктеде жүргізу қажет. Оларға қатысты міндеттеме алынған мұндай зерттеулерді серияларымен қайталау, әдетте, талап етілмейді.

163. Тіркеу туралы өтініш беру кезіндегі ұзақ мерзімді зерттеулердің ұзақтығы осы Талаптардың 155-тармағында көрсетілген 1-ші нұсқа үшін кемінде 6 айды құрауы, немесе осы Талаптардың 155-тармағында көрсетілген 2-ші нұсқа үшін 2 12 айды құрауы тиіс. Зерттеуді ұсынылған жарамдылық мерзімін қамтитындай жеткілікті уақыт ішінде жүргізген дұрыс. Тіркеу кезеңі ішінде жиналған қосымша мәліметтер мүше мемлекеттің уәкілетті органына ұсынылуы тиіс. Мәлімделген сақтау шарттарынан қысқа мерзімді ауытқушылықтардың әсерін бағалау үшін (тасымалдау кезінде болуы мүмкін) жедел сақтаудың нәтижелері бойынша алынған мәліметтерді пайдалануға, егер аралық жағдайда сақтау қолданылса, жол беріледі.

Дәрілік препараттың ұзақ мерзімді, жедел және аралық сақтау шарттары төменде сипатталған. Дәрілік препаратқа қатысты, егер осы бөлімнің кейінгі кіші бөлімдерінде сипатталатын талаптар оны қозғамаса, 13-кестеде көрсетілген зерттеу талаптары қолданылады. Негізделген жағдайда балама сақтау шарттарын пайдалануға жол беріледі.

### 13-кесте

#### "Жалпы қағидаларды" зерттеу талаптары

Зерттеу	Зерттеу талаптары (температура және салыстырмалы ылғалдылық)	Тіркеуге өтінішті беру кезіндегі тұрақтылықты зерттеудің ең төменгі ұзақтығы (ай)
Ұзақ мерзімді*	25 ± 2 °C және 60 ± 5 %, немесе 30 ± 2 °C және 65 ± 5 %**, немесе 30 ± 2 °C және 75 ± 5 %**	6 (осы Талаптардың 136-тармағында көрсетілген 1-ші нұсқа); 12 (осы Талаптардың 136-тармағында көрсетілген 2-ші нұсқа)
Аралық*	30 ± 2 °C және 65 ± 5 %	6
Жедел	40 ± 2 °C және 75 ± 5 %	6

\*Ұзақ мерзімді және аралық зерттеу жүргізілетін кездегі шарттар дәрілік препарат қолдануға арналған климаттық аймақпен анықталады және оны өтініш беруші таңдап алады. Қолайсыз жағдайларда кезіндегі зерттеулер 25 ± 2 °C температура кезіндегі

және  $60 \pm 5$  % салыстырмалы ылғалдылықтағы немесе  $30 \pm 2$  °C температура кезіндегі және  $65 \pm 5$  % салыстырмалы ылғалдылықтағы зерттеулерге балама болуы мүмкін.

\*\* Егер ұзақ мерзімді зерттеу  $30 \pm 2$  °C температурада және  $65 \pm 5$  % салыстырмалы ылғалдылықта немесе  $30 \pm 2$  °C температурада және  $75 \pm 5$  % салыстырмалы ылғалдылықта жүргізілсе, онда аралық зерттеулер жүргізілмейді.

164. 13-кестеде келтірілген "Жалпы қағидаларды" зерттеу талаптары 14 – 17-кестелерде талаптар қолданылмаған жағдайда қолданылады. Егер өндіруші тиісті негіздеме ұсынса, басқа да сақтау шарттары қолданылуы мүмкін.

165. Егер ұзақ мерзімді зерттеу  $25 \pm 2$  °C температура кезіндегі және  $60 \pm 5$  % салыстырмалы ылғалдылықта және 6 айлық жедел сақтау жағдайы ішіндегі зерттеу барысында елеулі өзгеріс анықталса, сақтаудың аралық жағдайларына қосымша зерттеу жүргізу қажет және алынған нәтижелерді елеулі өзгерістердің критерийлерімен салыстыру қажет. Беру кезінде тіркеу досьесі сақтаудың аралық жағдайларындағы 12-айлық зерттеуден сақтаудың кемінде 6 айлық мерзімі туралы мәліметтерді қамтуы тиіс.

166. Герметикалы контейнерлерге оралған дәрілік препараттарды зерттеу.

Герметикалы контейнерлерге оралған дәрілік препараттарды зерттеуге қойылатын талаптар осы Талаптардың 75-тармағында келтірілген.

167. Жартылай өткізгіш контейнерлерге оралған дәрілік препараттарды зерттеу.

Жартылай өткізгіш контейнерлерге оралған сулы негіздегі дәрілік препараттар үшін физикалық, химиялық, биологиялық және микробиологиялық тұрақтылығын бағалаумен қатар массадағы жоғалу мүмкіндігі де бағалануы тиіс. Бұл бағалау 14-кестеде сипатталғандай төменгі салыстырмалы ылғалдылық жағдайында жүргізілуі тиіс. Жартылай өткізгіш контейнерлерде сақталған сулы негіздегі дәрілік препараттар төменгі салыстырмалы ылғалдылық жағдайына төзімді екенін растау қажет.

Ерітінділер қолданылатын сусыз дәрілік препараттарға қатысты өзге салғастырмалы тәсілдерді әзірлеуге және қарауға ұсынуға жол беріледі.

168. 14-кестеде сипатталғандай ұзақ мерзімді және жедел жағдайда зерттеулерді жүргізгеннен кейін ерекшеліктерге сай келетін дәрілік препараттар жартылай өткізгіш ораманың бүтіндігін көрсетеді.

14-кесте

### **Жартылай өткізгіш контейнерлерге оралған дәрілік препараттарды зерттеу талаптары**

Зерттеу	Зерттеу талаптары (температура және салыстырмалы ылғалдылық)	Тіркеу туралы өтінішті беру кезіндегі тұрақтылықты ең төменгі ұзақтығы (ай)
Ұзақ мерзімді*	$25 \pm 2$ °C және $40 \pm 5$ % немесе $30 \pm 2$ °C және $35 \pm 5$ %	6 (осы Талаптардың 155-тармағында көрсетілген 1-ші нұсқа);

		12 (осы Талаптардың 155-тармағында көрсетілген 2-ші нұсқа)
Аралық	$30 \pm 2$ °C, $35 \pm 5$ %	6
Жедел	$40 \pm 2$ °C, 25 % аспайтын	6
<p>* Ұзақ мерзімді зерттеу жүргізілетін кездегі шарттар дәрілік препарат қолдануға арналған климаттық аймақпен анықталады және өтініш беруші тандап алады. <math>25 \pm 2</math> °C температура кезіндегі және <math>35 \pm 5</math> % салыстырмалы ылғалдылықтағы зерттеу <math>25 \pm 2</math> °C температура кезіндегі және <math>40 \pm 5</math> % салыстырмалы ылғалдылықтағы зерттеулерге балама болуы мүмкін.</p>		

169. Егер жедел зерттеулердің жағдайында сақтаудың 6 айы ішінде суды жоғалтумен байланысы жоқ елеулі өзгеріс байқалса,  $30 \pm 2$  °C температураның әсерін бағалау мақсатында (осы Талаптардың 163-тармағында жағдайда) қосымша аралық зерттеу жүргізген дұрыс.

170. Егер жедел зерттеулер кезіндегі сақтаудың 6 айы ішінде дәрілік препараттағы "суды жоғалту" көрсеткішінде ғана елеулі өзгеріс байқалса, онда аралық зерттеу жүргізудің қажеттілігі жоқ. Бұл жағдайда күтілетін жарамдылық мерзімі ішінде  $40 \pm 5$  % салыстырмалы ылғалдылықтағы  $25 \pm 2$  °C температура кезінде немесе  $35 \pm 5$  % салыстырмалы ылғалдылықтағы  $30 \pm 2$  °C температура кезінде осы дәрілік препараттағы "суды жоғалту" көрсеткішінде елеулі өзгеріс жоқ екендігін көрсететін мәліметтер ұсынылуы тиіс.

171. Егер жедел зерттеулер кезінде "суды жоғалту" көрсеткішінде және басқа көрсеткіште елеулі өзгеріс байқалса, ал ұзақ мерзімді зерттеу  $40 \pm 5$  % салыстырмалы ылғалдылықтағы  $25 \pm 2$  °C температура кезінде жүргізілсе, онда  $35 \pm 5$  % салыстырмалы ылғалдылықтағы  $30$  °C температура кезіндегі температуралық әсерді бағалау үшін қосымша аралық зерттеу жүргізу қажет.

172. Жартылай өткізгіш контейнерлерге оралған және 25 % салыстырмалы ылғалдылықтағы  $40$  °C температура кезінде 3 ай сақталған дәрілік препараттар үшін бастапқы массадан 5 пайыз массаны жоғалту елеулі өзгеріс болып есептеледі. Соған қарамастан кішігірім контейнерлер үшін (1 мл немесе 1 мл-ден аз) немесе бір қабылдау дозасындағы дәрілік препаратты қамтитын контейнерлер үшін 25 % салыстырмалы ылғалдылықтағы  $40$  °C температура кезінде 3 ай сақталғанда 5 пайыздық және одан жоғары массадағы жоғалтуға жол берілуі мүмкін.

173. Төменгі салыстырмалы ылғалдылық кезіндегі тұрақтылықты зерттеуге 14-кестеге ұсынылған балама тәсілдер неғұрлым жоғары салыстырмалы ылғалдылық кезіндегі тұрақтылықты зерттеу және төменгі салыстырмалы ылғалдылық кезіндегі есептеу жолымен массадағы жоғалуды айқындау болып табылады. Оған "контейнер – қаптамасы" жүйесінің өткізгіштік коэффициентін экспериментті анықтау жолмен

немесе ылғалдылықтың 2 жағдайы кезіндегі бірдей температурадағы (төменде мысалда сипатталғандай) массадағы жоғалуды есептеу коэффициентін пайдалану жолымен қол жеткізуге болады.

174. "Контейнер–қаптамасы" жүйесінің өткізгіштік коэффициенті зерттелетін дәрілік препарат үшін нашар жағдайдағы сценарийді экспериментті түрде (мысалы, зерттеу үшін әртүрлі дозалауда дәрілік препараттардан фармацевтикалық субстанциялардың азырақ концентрациясы бар дәрілік препарат тандап алынады) пайдалана отырып айқындалуы мүмкін.

*Массадағы жоғалуды анықтаудың мысалы.*

*"Контейнер – қаптамасы" жүйесімен берілген дозасы мен контейнердің толтырылуы бар дәрілік препарат үшін балама салыстырмалы ылғалдылық және сондай температура кезінде өлшенген массадағы жоғалу көлемін 15-кестеде көрсетілген массадағы жоғалу коэффициентіне көбейту жолымен төменгі салыстырмалы ылғалдылық кезіндегі массаның жоғалуын есептеу сай келеді. Массадағы жоғалу жылдамдығының сызықтық тәуелділігі балама салыстырмалы ылғалдылық кезіндегі сақтау кезеңі ішінде көрсетілуі тиіс.*

*Мысалы, берілген 40 °C температура кезінде есептелген 25 % аспайтын салыстырмалы ылғалдылық кезіндегі сақтау жағдайындағы массадағы жоғалу көлемі – бұл 75 % салыстырмалы ылғалдылық кезінде есептелген және 3 көбейтілген ( массадағы жоғалу коэффициентіне сәйкес келетін) судың жоғалуы.*

15-кесте

### **Массадағы жоғалу коэффициентін анықтау**

Балама салыстырмалы ылғалдылық (%)	Базалық төменгі салыстырмалы ылғалдылық (%)	Берілген температура кезіндегі массадағы жоғалу коэффициенті
60 %	25 %	1,9
60 %	40 %	1,5
65 %	35 %	1,9
75 %	25 %	3,0

15-кестеде көрсетілмеген салыстырмалы ылғалдылық кезіндегі массадағы жоғалу коэффициенттерін пайдалануға жол беріледі. Массадағы жоғалу коэффициентін есептеу әдістемелері Комиссия бекітетін талдау әдістемелерін валидациялау жөніндегі нұсқаулыққа сәйкес валидациялануы тиіс.

175. Тоңазытқышта сақтауға жататын дәрілік препараттарды зерттеу.

Тоңазытқышта сақтауға жататын дәрілік препараттар үшін зерттеу жүргізу шарттары 16-кестеге сәйкес тандап алынады.

16-кесте

### **Тоңазытқышта сақтауға жататын дәрілік препараттарды зерттеу талаптары**

--	--	--

Зерттеу	Зерттеу талаптары (температура және салыстырмалы ылғалдылық)	Тіркеу туралы өтінішті беру кезіндегі тұрақтылықты зерттеудің ең төменгі ұзақтығы (ай)
Ұзақ мерзімді	$5 \pm 3 \text{ }^\circ\text{C}$	6 (осы Талаптардың 155-тармағында көрсетілген 1-ші нұсқа); 12 (осы Талаптардың 155-тармағында көрсетілген 2-ші нұсқа)
Жедел*	$25 \pm 2 \text{ }^\circ\text{C}$ және $60 \pm 5 \%$ , немесе $30 \pm 2 \text{ }^\circ\text{C}$ және $65 \pm 5 \%$ ** , немесе $30 \pm 2 \text{ }^\circ\text{C}$ және $75 \pm 5 \%$ **	6
<p>*Жедел зерттеулер үшін шарттарды таңдау тәуекелдерді бағалауға негізделуі тиіс. Қолайсыз жағдайлар кезіндегі зерттеулер <math>25 \pm 2 \text{ }^\circ\text{C}</math> температура кезіндегі және <math>60 \pm 5 \%</math> салыстырмалы ылғалдылықтағы немесе <math>30 \pm 2 \text{ }^\circ\text{C}</math> температура кезіндегі және <math>65 \pm 5 \%</math> салыстырмалы ылғалдылықтағы зерттеулерге балама болуы мүмкін.</p> <p>** Осы Талаптардың № 1 қосымшасында айқындалған III және IV климаттық аймақ елдеріндегі дәрілік заттар айналымы кезінде орындалады.</p>		

Егер дәрілік препарат жартылай өткізгіш контейнерге оралса, онда массадағы жоғалу дәрежесін бағалау мақсатында тиісті мәліметтерді ұсыну қажет.

Дәрілік препаратты тоңазытқышта сақтау кезінде алынған мәліметтер, төменде сипатталған жағдайларды қоспағанда, 85 – 92-тармақтарға және осы Талаптардың IX бөліміне сәйкес бағалануы тиіс.

176. Егер жедел зерттеу кезінде сақтаудың 3-ші және 6-шы айлардың арасындағы кезеңде елеулі өзгеріс орын алса, болжамды жарамдылық мерзімі ұзақ мерзімді зерттеулер жағдайында алынған мәліметтерге негізделуі тиіс.

Егер елеулі өзгеріс жедел зерттеулердің бастапқы 3 айы ішінде байқалса, онда таңбалауда көрсетілген сақтау шарттарынан қысқа мерзімді ауытқушылықтардың әсерін қарау қажет (мысалы, тасымалдау кезінде). Қажет болған кезде бұл мәселенің қаралуы дәрілік препараттың бір сериясының ұзақтығы 3 айдан аз, бірақ неғұрлым жиі жүргізілетін кейінгі зерттеулерімен расталуы тиіс. Егер жедел зерттеулердің тәуекелдерді талдауға сәйкес таңдап алынған жағдайларындағы алғашқы 3 айда елеулі өзгеріс орын алмаған жағдайда, 6 айдың ішінде дәрілік препараттың тұрақтылығын зерттеуді жалғастыру талап етілмейді.

177. Мұздатқыш камерасында сақталуға тиісті дәрілік препараттарды зерттеу.

Мұздатқыш камерасында сақтауға тиісті дәрілік препараттар үшін зерттеулерді жүргізу талаптары 17-кестеде келтірілген.

17-кесте

**Мұздатқыш камерасында сақтауға тиісті дәрілік препараттар үшін зерттеулерді жүргізу талаптары**

Зерттеу	Зерттеу талаптары (температура) (°С)	Тіркеуге өтінішті беру кезіндегі тұрақтылықты зерттеудің ең төменгі ұзақтығы (ай)
Ұзақ мерзімді	минус 20 ± 5 °С	6 (осы Талаптардың 155-тармағында көрсетілген 1-ші нұсқа); 12 (осы Талаптардың 155-тармағында көрсетілген 2-ші нұсқа)

Мұздатқыш камерасында сақталуға тиісті дәрілік препараттардың жарамдылық мерзімі ұзақ мерзімді жағдайлардағы сақтау нәтижесінде алынған, шынайы уақыттағы мәліметтердің негізінде айқындалады. Мұздатқыш камерасында сақтауға тиісті дәрілік препараттардың тұрақтылығын жедел зерттеу нәтижелері болмаған кезде, жоғары температурада сақтау жағдайларының шегінен қысқа мерзімді ауытқушылықтардың әсерін зерттеу үшін қажетті кезеңнің ішінде бір серияны зерделеген дұрыс (мысалы, 5 3 С немесе 25 2 С кезінде).

178. Минус 20 °С төмен температура жағдайында сақталуға тиіс дәрілік препараттарды зерттеу.

Минус 20 °С төмен температура жағдайда сақталуға тиіс дәрілік препараттарды зерттеуді жеке тәртіппен қарастыру қажет.

## **8. Тұрақтылықты зерттеулерді жалғастыру жөніндегі міндеттеме**

179. Тұрақтылықты зерттеуді жалғастыруға қойылатын талаптар осы Талаптардың 83 және 84-тармақтарында келтірілген.

## **9. Мәліметтерді бағалау**

180. Мәліметтерді бағалау қойылатын талаптар осы Талаптардың IX бөлімінің 85 – 91-тармақтарында келтірілген.

## **10. Дәрілік препарат туралы ақпараттың тұжырымдамасы**

181. Таңбалау жөніндегі нұсқаулық осы Талаптардың 93-тармағында келтірілген.

## **11. Дәрілік препараттарды қолдану кезіндегі олардың тұрақтылығы**

182. Дәрілік препараттарды қолдану кезіндегі олардың тұрақтылығына қойылатын талаптар осы Талаптардың 94 – 99-тармақтарында келтірілген.

## **12. Тіркеуден кейінгі тұрақтылықты зерттеулерді жалғастыру**

183. Дәрілік препараттардың тұрақтылығын зерттеуді оларды тіркегеннен кейін жалғастыруға қойылатын талаптар осы Талаптардың 102 – 107-тармақтарында келтірілген.

## **VIII. Тұрақтылықты зерттеулерді математикалық жоспарлау.**

**Жаңа фармацевтикалық субстанциялардың және дәрілік препараттардың тұрақтылығын зерттеу кезінде шекті нұсқаларын таңдау (брекетинг) және матрицалық жоспарлау**

### **1. Жалпы мәліметтер**

184. Осы бөлімде тұрақтылықты зерттеуді осы Талаптардың III және IV бөлімдерінде баяндалған ережелерге сәйкес жүргізілетін, шекті нұсқаларын таңдауды (брекетингті) және матрицалық жоспарлауды қолдана отырып жүргізу жөніндегі нұсқаулық қамтылған.

Осы бөлім шекті нұсқаларын таңдауды (брекетингті) және матрицалық жоспарлауды қолдана отырып тұрақтылықты зерттеулерді жүргізу жоспарын жасау жөніндегі нұсқаулықты қамтылған.

Осы бөлімде жеке-дара немесе анағұрлым дұрыс нұсқа болып табылмайтын түсіндіруші мысалдар келтірілген.

### **2. Жалпы ережелер**

185. Толық зерттеулердің жоспары әрбір бақылау нүктесінде көзделген әрбір факторлардың ішінен сынаманы зерттеуді көздейді. Қысқартылған зерттеулердің жоспары әрбір бақылау нүктесінде емес көзделген факторлардың ішінен сынаманы зерттеуді көздейді. Қысқартылған зерттеулердің жоспары, егер көпфакторлы жоспарлау пайдаланылған жағдайда, толық зерттеулердің жоспарына сәйкес балама болуы мүмкін. Қысқартылған зерттеулердің кез келген жоспары қайта зерттеулерге дейінгі немесе дәрілік препараттың жарамдылық мерзімі аяқталғанға дейінгі кезеңді дұрыс болжауға мүмкіндік беруі тиіс. Қысқартылған зерттеулердің жоспарын негіздеудің алдында белгілі бір алдын ала болжамдарды бағалау және растау қажет. Мәліметтердің жеткіліксіздігі салдарынан қайта зерттеулерге немесе жарамдылық мерзіміне дейінгі анағұрлым қысқа мерзімді алудың әлеуетті қауіпін есепке алу қажет (толық зерттеулердің нәтижелерімен салыстырғанда).

186. Қысқартылған зерттеулерді жүргізу барысында негіздемелер жеткілікті болған кезде толық зерттеуге немесе аз қысқартылған зерттеуге, соңғысын жүргізу қағидаттары сақталған жағдайда, көшу мүмкін болады. Бұл ретте жүзеге асырылған көшудің салдарынан таңдап алу параметрінің ұлғайтылуын есепке алу үшін қажет болған кезде статистикалық талдауға түзетулер енгізген дұрыс. Мұндай көшуді жүзеге асырған кезде тұрақтылықты зерттеудің барлық қалған уақыттық нүктелерінде толық немесе қысқартылған зерттеу жүргізіледі.

### **3. Қысқартылған зерттеулер жоспарларының қолданылуы**

187. Дәрілік препараттардың көптеген түрлерінің тұрақтылығын шарттастырылған зерттеуде қысқартылған жоспарды пайдалануға жол беріледі, алайда дәрілік препараттар мен күрделі жүйенің компоненттерінің арасындағы әлеуетті өзара іс-қимылдардың жоғары саны бар дәрілік препараттарды жеткізудің кейбір осындай жүйелерін зерттеу кезінде қосымша негіздеме талап етіледі. Фармацевтикалық субстанцияларға қатысты матрицалық жоспарлау шектеулі қолданылады, ал шекті нұсқаларын таңдау (брекетинг) әдісі қолданылмайды.

Шекті нұсқаларын таңдау (брекетинг) және матрицалық жоспарлауды қолдану мүмкіндігі төменде сипатталған шарттарға байланысты. Қысқартылған жоспарлардың пайдаланылуын негіздеу қажет. Осы Талаптарда сипатталған жекелеген жағдайларда, қосымша негіздеме ұсыну талап етіледі. Әрбір жеке жағдайда ұсынылатын негіздемелердің тәсілі мен көлемі қолда бар растайтын мәліметтерге байланысты. Матрицалық жоспарлауды пайдалану кезінде растайтын мәліметтерде сипатталған дәрілік препараттың мәліметтері мен тұрақтылығының вариабелділігін есепке алу қажет.

188. Шекті нұсқаларды (брекетингі) және матрицалық жоспарлауды таңдаудың негізінде әртүрлі қағидаттар жатыр. Егер бір жоспарда екі әдісті пайдалану жоспарланған болса, мұқият талдау жасау және ғылыми негіздеме талап етіледі.

#### **4. Шекті нұсқаларды (брекетингі) таңдау әдісін пайдалана отырып зерттеу**

189. Шекті нұсқаларын таңдау (брекетинг) тұрақтылықты зерттеу кезінде барлық уақыттық нүктелерде толық жоспар бойынша факторлардың (мысалы, дозасы, контейнердің сыйымдылығы және (немесе) номиналды көлемі) шекті (шектегі) нұсқалары бар сынамалар ғана зерттелетіндей тұрақтылықты зерттеу жоспарын көздейді. Мұндай жоспар барлық аралық нұсқалардағы тұрақтылық зерттелген шекті нұсқалардың тұрақтылығына сәйкес келеді дегенді білдіреді.

Егер дәрілік препараттың дозалау диапазоны жеке-дара немесе құрамы бойынша өзара ұқсас болса (мысалы, сол бір негізгі ұнтақтан жасалған әртүрлі массадағы таблеткалар немесе сыйымдылығы бойынша ажыратылатын капсула түйіршіктерінің сол бір базалық құрамының әртүрлі массасымен толтыру жолымен өндірілген капсулалар), дозасының диапазонын зерттеу кезінде шекті нұсқаларды таңдауға (брекетингке) жол беріледі. Шекті нұсқаларын таңдауға (брекетингке) сыйымдылығы бойынша әртүрлі контейнерлерге немесе бірдей "контейнер – қаптамасы" жүйесінің әртүрлі номиналды көлемдеріне қатысты жол беріледі.

Егер зерттеу үшін таңдап алынған дозасы, контейнерлердің сыйымдылығы және (немесе) номиналды көлемдері шекті нұсқаларды білдіретінін растау мүмкін болмаған жағдайда, шекті нұсқаларын таңдауға (брекетингке) жол берілмейді.

#### **5. Зерттелетін факторлар**



190. Зерттелетін факторлар – олардың препараттың тұрақтылығын әсер етуіне қарай зерттеу жоспарында бағалануға жататын айнымалылар (мысалы, доза, контейнердің сыйымдылығы және (немесе) номиналды көлем).

## **6. Дозалау**

191. Құрамы бойынша бірдей немесе соған жақын бірнеше дозаға қатысты шекті нұсқаларын таңдауға (брекетингке) жол беріледі.

Мыналар мысал бола алады:

дозасы әртүрлі, құрамының массасы бойынша ажыратылатын, сол бір құрамы бар капсулалар;

дозасы әртүрлі, ұнтақ негізінде құрамының массасы бойынша ажыратылатын капсулалар;

дозасы әртүрлі ішке қабылдауға арналған, құрамы бойынша кішігірім ажыратылатын ерітінділер (мысалы, пайдаланылатын бояғыштардың немесе иістендіргіштердің есебінен).

Негізделген жағдайда фармацевтикалық субстанциялардың және қосалқы заттардың құрамының өзгеруімен ажыратылатын бірнеше дозадағы зерттеуге қатысты шекті нұсқаларын таңдауға (брекетингке) жол беріледі. Клиникалық зерттеулерде пайдаланылған сериялардың немесе әзірлеу сатысында алынған сериялардың әртүрлі дозаларының тұрақтылығы бейінін салғастыруды негіздеме деп есептеуге болады.

Егер әртүрлі дозаларда әртүрлі қосалқы заттар пайдаланылған болса, шекті нұсқаларды (брекетингті) таңдау әдісін пайдалануға, әдетте, жол берілмейді.

## **7. "Контейнер – қаптамасы" жүйесінің сыйымдылығы және (немесе) номиналды көлемі**

192. Бірдей "контейнер – қаптамасы" жүйесін пайдаланған жағдайда, егер басқа да тең жағдайларда контейнердің сыйымдылығының немесе номиналды көлемінің айырмашылығы болса, шекті нұсқаларын таңдауға (брекетингке) жол беріледі. Сонымен бірге, егер зерттеуді жүргізу контейнердің сыйымдылығы бойынша да, номиналды көлемі бойынша да айырмашылық кезінде жоспарланса, ораманың барлық конфигурациясындағы контейнердің үлкенірек және азырақ сыйымдылығын шекті нұсқасы ретінде қабылдауға болмайды. Дәрілік препараттың тұрақтылығына әсер етуге қабілетті шекті нұсқаларды мұқият іріктеп алу және "контейнер – қаптамасы" жүйесінің әртүрлі параметрлерін салыстыру қажет. Мұндай параметрлерге мыналар жатады:

контейнер қабырғасының қалыңдығы;

қаптама конфигурациясы;

контейнер алаңының оның көлеміне қатынасы;

еркін кеңістіктің көлемге қатынасы;

дәрілік нысанның бірлігіне су буы немесе оттегі үшін өткізгіштік дәрежесі; номиналды көлем.

Негіздемелер жеткілікті болған кезде қаптамалаудың әртүрлі нұсқалары бар сол бір контейнерге қатысты шекті нұсқаларын таңдауға (брекетингке) жол беріледі. Шекті нұсқаларды (брекетингті) іріктеуді пайдалана отырып зерттеуге енгізілген "контейнер – қаптамасы" жүйесінің өткізгіштігінің салыстырмалы дәрежесін талдауды негіздеме деп есептеуге болады.

## 8. Жоспарды жасау мәселелері және ықтимал тәуекелдер

193. Егер фактордың шекті нұсқалары бар дәрілік препаратты зерттеулер басталғаннан кейін оны нарыққа айналымға шығару жоспарланбаса, онда фактордың аралық нұсқалары бар дәрілік препараттың тұрақтылығын негіздеу үшін зерттеуді жалғастыруға жол беріледі. Бұл ретте тіркеуден кейінгі сатыда шекті нұсқалары бар дәрілік препараттың тұрақтылығын зерттеуді жалғастыру міндеттемесін алу қажет.

194. Шекті нұсқаларды (брекетингті) таңдауды пайдалана отырып зерттеу басталғанға дейін оның қайта зерттеулер кезеңіне және жарамдылық мерзіміне әсерін бағалау қажет. Шекті нұсқалары бар дәрілік препараттың тұрақтылығы өзгешеленген жағдайда, онда аралық нұсқалары бар дәрілік препараттар шекті нұсқалары бар дәрілік тұрақты препаратқа қарағанда аса тұрақты емес деп танылады (яғни аралық нұсқалары бар дәрілік препараттардың жарамдылық мерзімі шекті нұсқалары бар дәрілік тұрақты препараттардан аспауы тиіс).

## 9. Жоспардың үлгісі

195. 18-кестеде шекті нұсқаларды (брекетингті) таңдауды қолданумен қоса зерттеу жоспарының үлгісі келтірілген. Ол 3 дозада және контейнерлердің сыйымдылығының 3 нұсқасында ұсынылған дәрілік препаратқа негізделеді. Қаралып отырған үлгіде көлемдері 15 және 500 мл тығыздығы жоғары полиэтиленнен жасалған контейнерлердің сыйымдылығының нұсқасы расында да шекті нұсқаны білдіретінін растау қажет. Факторлардың әрбір таңдап алынған комбинацияларының сериясын барлық уақыттық нүктелерде зерттеу қажет (толық жоспар жағдайындағыдай).

18-кесте

### Шекті нұсқаларды (брекетингті) таңдау қолданылатын зерттеу жоспарының үлгісі

Д о з а (фармацевтикалық субстанциялардың құрамы) (мг)		50			75			100		
		1	2	3	1	2	3	1	2	3
Контейнердің	15 мл	Г	Г	Г	–	–	–	Г	Г	Г

мөлшері (мл)	100 мл	–	–	–	–	–	–	–	–	–
	500 мл	T	T	T	–	–	–	T	T	T

Ескертпе: T – зерттелетін сынама.

## 10. Матрицалық жоспарлауды (матрицалық әдісті) қолдана отырып зерттеу

196. Матрицалық жоспарлау (матрицалық әдіс) – тұрақтылықты зерттеу жоспарын әзірлеу, ол кезде белгілі бір уақыт кезінде факторлардың барлық комбинацияларының сынамасының жалпы санынан кіші топ қана зерттеуге ұшырайды. Кезекті уақыт кезеңінде факторлардың барлық комбинацияларының сынамасының басқа кіші тобы зерттеледі. Матрицалық жоспарлау зерттелетін сынаманың әрбір кіші тобының тұрақтылығы сол уақыт кезеңіндегі барлық сынаманың тұрақтылығын көрсететінін білдіреді. Сол бір дәрілік препараттың сынамасының әртүрлілігіне, мысалы, әртүрлі серияларын, әртүрлі дозаларды сол бір "контейнер – қаптамасы" жүйесінің әртүрлі сыйымдылығын және бірқатар жағдайларда әртүрлі "контейнер – қаптамасы" жүйелерін қамту жатады.

Екінші (тұтынушы) орамасында жүйе дәрілік препараттың тұрақтылығына үлес қосқан жағдайда, онда матрицалық жоспарлау осындай жүйеге қатысты қолданылуы мүмкін.

Әрбір сақтау шартын жеке матрицалық жоспарлаумен зерделеу қажет. Матрицалық жоспарлау әртүрлі зерттелетін көрсеткіштердің арасында қолданылмауы тиіс. Сонымен бірге әртүрлі зерттелетін көрсеткіштерге қатысты негіздемелер жеткілікті болған кезде балама әдістерді қолдануға жол беріледі.

## 11. Зерттелетін факторлар

197. Сәйкестендірілген немесе құрамы бойынша бір-біріне жақын бірнеше дозаларға қатысты матрицалық жоспарлауды қолдануға жол беріледі.

Оған мыналар үлгі бола алады:

дозасы әртүрлі, массасының құрамы бойынша өзгешеленетін, құрамы бірдей капсулалар;

дозасы әртүрлі, бастапқы ұнтағының массасы бойынша өзгешеленетін таблеткалар;

әртүрлі дозасы бар ішке қабылдауға арналған, құрамы бойынша кішігірім өзгешеленетін ерітінділер (мысалы, пайдаланылатын бояғыштардың немесе иістендіргіштердің есебінен).

Зерттелетін факторлардың басқа үлгілеріне қатысты матрицалық жоспарлауға жол беріледі, олар сол бір тәсілмен және сол бір жабдықта өндірілетін сериялар және сол бір "контейнер – қаптамасы" жүйесіндегі контейнерлердің сыйымдылығының және (немесе) номиналды көлемдерінің нұсқалары болып табылады.

Негізделген жағдайда әртүрлі қосалқы заттар немесе "контейнер – қаптамасы" жүйесі кезінде бір-біріне қатынасы бойынша фармацевтикалық субстанциялардың

және қосалқы заттар құрамының өзгерісі бойынша өзгешеленетін бірнеше дозасын зерттеуге қатысты матрицалық жоспарлауға жол беріледі. Әдетте, растайтын мәліметтер оған негіздеме бола алады. Мысалы, ылғалды (буды) салыстырмалы жылдамдығы немесе жарықтан ұқсас қорғау туралы болған кезде әртүрлі қаптамаларға немесе "контейнер – қаптамасы" жүйесіне қатысты матрицалық жоспарлауға жол беріледі. Балама ретінде оттегі, ылғал және жарық дәрілік препаратқа әсер етпейтінін растайтын мәліметтерді ұсынуға жол беріледі.

## **12. Жоспарды жасау**

198. Матрицалық жоспарлау факторлардың әрбір комбинациясы тіркеу досьесі берілгенге дейін қажетті зерттеу мерзімінің ұзақтығында және соңғы уақыттық нүктеде тең мөлшерде зерттелетіндей барынша теңгерімді болуы тиіс. Сонымен бірге белгілі бір уақыттық нүктесіндегі толық зерттеулер жүргізу туралы ұсынымдарды ескере отырып, уақыттық нүкте матрицаға енгізілген жоспардағы толық теңгерімге қол жеткізу қиындық тудырады.

Уақыттық нүктелері матрицаға енгізілген жоспардағы факторлардың барлық таңдап алынған факторларын бастапқы және соңғы уақыттық нүктелерді зерттеу қажет, ал аралық уақыттық нүктелерде белгілі бір комбинациялар ғана зерттеуге жататын болады. Егер тіркеуге дейін ұзақ мерзімді зерттеулердің ұсынылатын жарамдылық мерзіміне толық мәліметтер болмаса, онда сериялардың барлық таңдап алынған комбинацияларына, дозаларға, контейнерлердің сыйымдылығының және номиналды көлемдерінің нұсқаларына зерттеулердің 12 айы аяқталған соң немесе тіркеу досьесін берудің алдындағы соңғы уақыттық нүктесінде талдау жасау қажет. Әрбір таңдап алынған комбинацияға қатысты зерттеудің алғашқы 12 айының кемінде 3 уақыттық (бастапқысын қоса алғанда) нүктесі туралы мәліметтер қосымша қолжетімді болуы тиіс. Жедел және аралық зерттеулерде матрицалық жоспарлау кезінде факторлардың барлық таңдап алынған комбинацияларына талдау алғашқысын және соңғысын қоса алғанда, 3 уақыттық нүктеде жүргізілгендігіне көз жеткізу қажет.

Егер оларға қатысты матрицалық жоспарлау қолданылатын дозалардың біріндегі не контейнер сыйымдылығының бір нұсқасындағы және (немесе) номиналды көлемдердің біріндегі дәрілік препаратты нарық айналымына шығару күтілмесе, жоспардың басқа дозалардағы, контейнер сыйымдылығының басқа нұсқасындағы және (немесе) номиналды көлемдердегі дәрілік препараттың тұрақтылығын негіздеу үшін тұрақтылығын зерттеуді жалғастыруға жол беріледі.

## **13. Жоспарлардың үлгелері**

199. 19 және 20-кестелерде 2 дозаға (S1 және S2) қатысты уақыттық нүктелерді матрицалық жоспарлаудың үлгілері берілген. "Жартылай қысқарту" және "үштен бірін

қысқарту" ұғымдарымен толық жоспарға қатысты қысқартудың дәрежесі беріледі. Мысалы, жартылай жоспарлау кезінде әрбір 2-ші уақыттық нүкте, үштен бірін қысқарту кезінде – әрбір 3-шісі толық жоспардан алып тасталады. Осы Талаптардың 198-тармағында көрсетілген кейбір уақыттық нүктелердегі факторлардың барлық комбинацияларын толық зерттеу нәтижесінде 19 және 20-кестелерде ұсынылған үлгілерде қысқартудың шамасы жартылайға және үштен бірге қарағанда аз. Көрсетілген үлгілер алғашқы және соңғы нүктелерде және 12 айға сәйкес келетін нүктеде толық зерттеуді көздейді. Осыған байланысты қорытынды қысқарту жартысынан азына (24/48 емес, 15/48) және тиісінше үштен бірге (16/48 емес, 10/48) қарағанда аз.

19-кесте

**Дозаның 2 мәні бар дәрілік препарат үшін бақылау нүктесін матрицалық жоспарлаудың үлгісі (жартылай қысқарту)**

Бақылау нүктесі (айлар)		0	3	6	9	12	18	24	36	
Дозалау	S1	1 серия	T	T	–	T	T	–	T	T
		2 серия	T	T	–	T	T	T	–	T
		3 серия	T	–	T	–	T	T	–	T
	S2	1 серия	T	–	T	–	T	–	T	T
		2 серия	T	T	–	T	T	T	–	T
		3 серия	T	–	T	–	T	–	T	T

Ескертпе: T – зерттелетін сынама.

20-кесте

**Дозалаудың 2 мәні бар дәрілік препарат үшін бақылау нүктесін матрицалық жоспарлаудың үлгісі (үштен бірін қысқарту)**

Бақылау нүктесі (айлар)		0	3	6	9	12	18	24	36	
Дозалау	S1	1 серия	T	T	–	T	T	–	T	T
		2 серия	T	T	T	–	T	T	–	T
		3 серия	T	–	T	T	T	T	T	T
	S2	1 серия	T	–	T	T	T	T	T	T
		2 серия	T	T	–	T	T	–	T	T
		3 серия	T	T	T	–	T	T	–	T

Ескертпе: T – зерттелетін сынама.

21 және 22-кестелерде 3 дозасы және контейнер сыйымдылығының 3 нұсқасы бар матрицалық жоспарлау қолданылған жоспарлардың қосымша үлгілері келтірілген.

21-кестеде уақыттық нүктелерге байланысты, ал 22-кестеде – уақыттық нүктелерге және факторларға байланысты матрицалық жоспарлаудың жоспары ұсынылған.

21-кестеде сериялардың барлық комбинациялары, дозалар және контейнердің сыйымдылығы зерттеуге жатады, 22-кестеде кейбір комбинациялар зерттелмейді.

21-кесте

**3 дозасы бар дәрілік препарат үшін бақылау нүктесін матрицалық жоспарлаудың үлгісі ( уақыттық нүктелер бойынша)**

Дозалау	S1			S2			S3		
Контейнердің сыйымдылығы	A	B	C	A	B	C	A	B	C
1 серия	T1	T2	T3	T2	T3	T1	T3	T1	T2
2 серия	T2	T3	T1	T3	T1	T2	T1	T2	T3
3 серия	T3	T1	T2	T1	T2	T3	T2	T3	T1
Ескертпелер: S1, S2, S3 – әртүрлі дозалар; A, B, C – контейнердің әртүрлі сыйымдылығы; T – зерттелетін сынама; T1, T2, T3 – бақылау нүктелері, онда:									
Бақылау нүктесі ( айла р)	0	3	6	9	12	18	24	36	
T1	T	–	T	T	T	T	T	T	
T2	T	T	–	T	T	–	T	T	
T3	T	T	T	–	T	T	–	T	

22-кесте

**3 дозасы бар дәрілік препарат үшін бақылау нүктесін матрицалық жоспарлаудың үлгісі ( уақыттық нүктелер және сыйымдылық факторлары бойынша)**

Дозалау	S1			S2			S3		
Контейнердің сыйымдылығы	A	B	C	A	B	C	A	B	C
1 серия	T1	T2	–	T2	–	T1	–	T1	T2

2 серия	–	T3	T1	T3	T1	–	T1	–	T3
3 серия	T3	–	T2	–	T2	T3	T2	T3	–
Ескертпе: S1, S2, S3 – әртүрлі дозалар; А, В, С – контейнердің әртүрлі сыйымдылығы; Т – зерттелетін сынама; Т1, Т2, Т3 – бақылау нүктелері, онда:									
Бақылау нүктесі (айлаp)	0	3	6	9	12	18	24	36	
T1	T	–	T	T	T	T	T	T	T
T2	T	T	–	T	T	–	T	T	T
T3	T	T	T	–	T	T	–	T	T

#### 14. Зерттеулерді матрицалық жоспарлаудың және қысқарту дәрежесінің қолданылуы

200. Матрицалық жоспарлау кезінде мыналарды ескеру қажет, оның ішінде:  
мәліметтердің вариабельдігі;  
дәрілік препараттың күтілетін тұрақтылығы;  
негіздейтін мәліметтердің бар-жоғы;

1 фактордың шегіндегі немесе препарат факторларының арасындағы тұрақтылықтың айырмашылығы;

зерттеудегі факторлар комбинацияларының саны.

Матрицалық жоспарлауды, егер тұрақтылықты қосымша растайтын мәліметтер дәрілік препараттың болжанатын тұрақтылығын куәландыратын болса қолдануға болады.

Тұрақты қосымша куәландыратын мәліметтерге мыналар жатады:

синтездің экспериментті жолының көмегімен алынған фармацевтикалық субстанциялардың сериялардың, материалдардың толық ауқымды серияларының, айналымға шығаруға арналмаған зерттелетін дәрілік препараттардың, құрамы ұқсас дәрілік препараттардың және нарық айналымына шығарылатындарынан өзгешеленетін, контейнерлерге қаптамаланған дәрілік препараттардың тұрақтылығы туралы мәліметтер;

контейнерлерді зерттеулердің нәтижелері туралы мәліметтер;

өзге де ғылыми негіздемелер.

Егер тұрақтылықты қосымша растайтын мәліметтер елеусіз вариабельділікті куәландырған жағдайда (вариация коэффициенті 5 %-дан аз) матрицалық жоспарлауға болады. Алайда, егер бұл мәліметтер орташа вариабельділікті көрсеткен жағдайда (вариация коэффициенті 5 %-тен 10 %-ға дейін), матрицалық жоспарлау статистикалық

негізделуі тиіс. Егер бұл мәліметтер елеулі вариабельділікті куәландырса (вариация коэффициенті 10 % жоғары), матрицалық жоспарларды қолдануға болмайды.

Статистикалық негіздеме ұсынылатын матрицалық жоспарлаудың деградациялық дәрежесі бойынша факторлардың арасындағы айырмашылықтарды анықтау қабілетін бағалауға немесе жарамдылық мерзімін анықтаудың дәлдігін бағалауға негізделуі мүмкін.

Егер матрицалық жоспарлауға жол беріледі деп танылса, толық жоспарлауға қатысты қысқартудың дәрежесі бағалануға жататын факторлар комбинацияларының санына байланысты болады. Факторлар мен нұсқалардың саны неғұрлым көп болса, соғұрлым көп қысқартуға қол жеткізуге болады. Сонымен бірге барлық қысқартылған жоспарлардың дәрілік препараттың жарамдылық мерзімін анық болжайтын қабілеті болуға тиіс.

## **15. Ықтимал тәуекел**

201. Уақыттық нүкте болып табылатын матрицалық жоспарлау факторлары санының аз алынуы салдарынан, жарамдылық мерзімін дәл бере алмайды, ал жарамдылық мерзімі тиісті толық жоспардағыға қарағанда қысқарақ болып шығады. Мұндай матрицалық жоспарлау негізгі әсерлерді немесе өзара іс-қимыл әсерлерін анықтау үшін жеткілікті дәлдікке ие болмайды, ол жарамдылық мерзімін бағалау кезіндегі әртүрлі факторлар туралы мәліметтерді дұрыс біріктірмеуге алып келеді. Егер зерттелетін факторлар комбинацияларының саны көбірек қысқартылса, ал зерттелген факторлардың комбинацияларының мәліметтері жарамдылық мерзімін анықтау үшін біріктіруге жатпаса, онда факторлардың зерттелмеген комбинацияларының жарамдылық мерзімін бағалау мүмкін болмауы ықтимал.

Матрицалық жоспарлауды уақыттық нүктелерге ғана қолдану көп жағдайда толық жоспармен салғастырылатын факторлардың өзгеру дәрежесін ажыратуды айқындау және жарамдылық мерзімін анықтау қабілетіне ие болады. Бұл қасиетке зерттелетін өнімнің деградациясының күтілетін сызықтық процесі есебінен, сондай-ақ тіркеу досьесіне берудің алдында алғашқы және соңғы уақыттық нүктелердегі факторлардың барлық комбинацияларын толық зерттеудің нәтижесінде қол жеткізіледі.

## **16. Мәліметтерді бағалау**

202. Қысқартылған жоспар бойынша алынған тұрақтылық туралы мәліметтерті осы Талаптардың IX бөліміне сәйкес толық зерттеулердің нәтижесінде алынған тұрақтылық туралы мәліметтердегідей өңдеу керек.

## **IX. Тұрақтылық туралы мәліметтерді бағалау**

### **1. Жалпы мәліметтер**



203. Осы бөлімде фармацевтикалық субстанциялардың тұрақтылығын қайта зерттеуге дейінгі кезеңді не тұрақтылығы аз фармацевтикалық субстанциялардың немесе тіркеу досьесінде ұсынылған дәрілік препараттың жарамдылық мерзімін белгілеу үшін осы Талаптардың III – VIII бөлімдеріне сәйкес алынған тұрақтылық туралы зерттеулерді пайдалану жөніндегі нұсқаулықтар беріледі.

Осы бөлімде фармацевтикалық субстанциялардың тұрақтылығын қайта зерттеуге дейінгі осындай кезеңді не тұрақтылығы аз фармацевтикалық субстанциялардың немесе дәрілік препараттың тұрақтылықты ұзақ мерзімді зерттеулердің қолда бар мәліметтерін қамтитын кезеңнен асатын жарамдылық мерзімін ұсыну үшін экстраполяцияны қашан және қалай қолдануға болатындығы сипатталған.

Осы Талаптардың 39 – 46 және 85 – 92-тармақтарында баяндалған тұрақтылық туралы мәліметтерді бағалауға және статистикалық талдауға қойылатын талаптар сипаты бойынша қысқа және қолданылу саласы бойынша шектеулі болып табылады. Бұл тармақтарда, мысалы, қайта зерттеулерге дейінгі кезеңді және жарамдылық мерзімін белгілеу үшін тұрақтылық туралы сандық мәліметтерді талдаудың мүмкін болатын тәсілдері регрессиялық талдау болып табылатыны және 0,25-ге тең мәннің деңгейі қолданылатын әртүрлі серияларға арналған мәліметтерді біріктіру мүмкіндігін анықтау үшін статистикалық талдауды жүргізу дұрыс екені көрсетілген (егер өзгеше негізделмесе). Алайда бұл тармақтар егжей-тегжейлі ақпаратты бермейді және зерттеу көптеген факторларды қоса отырып толық немесе қысқартылған жоспар бойынша жүргізілген кездегі жағдайды қамтымайды.

Осы бөлімнің ережелері осы Талаптардың III, IV, VI және VII бөлімдерінде келтірілген нұсқаулықтарды толықтырады және жаңа фармацевтикалық субстанциялар мен тиісті дәрілік препараттар үшін тіркеу досьесінде ұсынылуы тиісті тұрақтылық туралы мәліметтерді бағалауға қолданылады. Осы бөлімде тұрақты фармацевтикалық субстанцияларды қайта зерттеуге дейінгі кезеңдерін және қоршаған ортаның қалыпты жағдайлары кезінде сақтауға арналған дәрілік препараттардың жарамдылық мерзімін белгілеу жөніндегі нұсқаулықтар қамтылады. Сақтау шарттары көрсетілген кезде препарат туралы ақпаратта "Қоршаған ортаның жағдайы" немесе "бөлме температурасы" сияқты терминдерді пайдалануға болмайды.

Осы бөлімнің ережелері бір немесе көп факторлары бар жоспар бойынша жүргізілетін тұрақтылық зерттеулеріне, сондай-ақ толық немесе қысқартылған жоспар бойынша жүргізілетін зерттеулерге қолданылады.

Тиімді болу критерийлерін таңдау және негіздеу туралы ақпарат алу үшін мүше мемлекеттердің тиісті нормативтік-техникалық құжаттамасына, ал толық немесе қысқартылған жоспар бойынша зерттеулердің жүргізілетіні туралы мәліметтер алу үшін – осы Талаптардың VIII бөліміне жүгінген дұрыс.

## **2. Жалпы ережелер**

204. Тұрақтылық зерттеулерін жоспарлау және жүргізу осы Талаптардың III, IV, VI және VII бөлімдеріне сәйкес келуі тиіс. Бұл зерттеулердің мақсаты фармацевтикалық субстанциялардың немесе дәрілік препараттың кемінде 3 сериясына зерттеулердің негізінде нәтижесінде бірдей жағдайларда өндірілетін және оралатын сериялардың барлығы үшін қолданылатын қайта зерттеулерге дейінгі кезеңді немесе жарамдылық мерзімін белгілеу, препарат туралы ақпаратта сондай жағдайларда өндірілген және оралған барлық кейінгі серияларды сақтау жөніндегі нұсқаулықты жазу. Жекелеген сериялардың вариабельділігінің дәрежесі кейіннен шығарылған өнеркәсіп серияларының қайта зерттеулерге дейінгі кезең немесе жарамдылық мерзімі ішінде ұтымдылық критерийлеріне сәйкес келетініне сенімділікті қамтамасыз етеді.

205. Кейбір өндірістік және талдамалық вариациялар болады деп күтілетіндігіне қарамастан, дәрілік препарат дәрілік препараттың серияларын шығару кезінде мәлімделген фармацевтикалық субстанциялардың құрамын 100 пайыз қамтамасыз ететіндей өндірілуі тиіс. Тіркеу досьесіне енгізілетін мәліметтерді алу үшін пайдаланылған дәрілік препараттың серияларын шығару кезінде фармацевтикалық субстанциялардың құрамы 100 пайыздан жоғары болған жағдайда (өндірістік және талдау вариацияларын ескере отырып), онда бастапқы мәлімделген тіркеу досьесіндегі жарамдылық мерзімін ұлғайтуға жол беріледі. Дәрілік препараттың серияларын шығару кезінде фармацевтикалық субстанциялардың құрамы мәлімделген 100 пайыздан төмен болған жағдайда, онда ұсынылатын жарамдылық мерзімі аяқталғанға дейін құрамы ұтымдылық критерийлерінің төменгі деңгейінен төмендеуі мүмкін.

206. Тұрақтылық туралы мәліметтерді ұсыну және талдау кезінде жүйелі тәсілді ұстану қажет. Тұрақтылық туралы мәліметтер тиісті жағдайларда физикалық, химиялық, биологиялық және микробиологиялық зерттеулердің нәтижелерін, оның ішінде дәрілік нысанның белгілі бір сапа көрсеткіштеріне жататын нәтижелерді (мысалы, ішке қабылдауға арналған қатты дәрілік нысандардың еру жылдамдығы) қамтуы тиіс. Материалдық теңгерімнің дұрыстығын бағалау және мысалы, деградация тетіктерін, тұрақтылықты және талдау әдістемеліне тән вариабельділікті айқындау қабілетін қоса алғанда, материалдық теңгерімді айқын төмендетуге алып келетін факторларды зерделеу қажет.

207. Тұрақтылық туралы бір- және көпфакторлы зерттеулердің мәліметтерін бағалаудың базалық тұжырымдамалары, сондай-ақ толық және қысқартылған жоспарлармен жасалған зерттеулер бірдей. Үлкен ықтималдықпен фармацевтикалық субстанциялардың және дәрілік препараттың сапасына және функционалдық сипаттамаларына әсер ететін сыни сапа көрсеткіштерін анықтау үшін тұрақтылықты шарттастырылған зерттеулердің нәтижелерін және тиісті жағдайларда қосымша мәліметтер бағалау қажет. Әрбір сапа көрсеткішін жеке бағалау, одан соң қайта

зерттеулерге дейінгі кезеңді және жарамдылық мерзімін анықтау үшін нәтижелерге жинақталған бағалауды жүргізу қажет. Қайта зерттеулерге дейінгі кезең және жарамдылық мерзімі сапаның сондай жеке көрсеткішінен аспауы тиіс.

208. № 6 қосымшаға сәйкес блок-схемада тұрақтылық туралы мәліметтерді бағалауға арналған сатылай тәсіл айқындалған, сондай-ақ ұсынылатын қайта зерттеулерге дейінгі кезеңді немесе жарамдылық мерзімін белгілеу үшін экстраполяцияны қашан және қандай дәрежеде қолдануға болатындығы көрсетілген. Осы Талаптардың 214 – 224-тармақтарында мыналар мазмұндалған:

толық және қысқартылған жоспар бойынша көпфакторлы зерттеу нәтижесі бойынша алынған тиісті зерттелетін сандық көрсеткіштер бойынша ұзақ мерзімді зерттеулердің мәліметтерін талдау тәсілі;

қайта зерттеулерге дейінгі кезеңді немесе жарамдылық мерзімін бағалау үшін регрессиялық талдауды пайдалану тәсілі туралы ақпарат;

эртүрлі сериялар немесе басқа факторлар үшін алынған мәліметтерді біріктіру мүмкіндігін анықтауға арналған статистикалық есептеулердің үлгілері.

Ғылыми әдебиеттерде берілген статистикалық тәсілдерді және талдау әдістерін пайдалануға жол беріледі.

209. Фармацевтикалық субстанциялардың және дәрілік препараттың белгілі бір сандық химиялық сапа көрсеткіштері (мысалы, сандық анықтау, деградация өнімдері, консерванттың құрамы) ұзақ мерзімді сақтау кезінде нөлдік тәртіптің кинетикасына ие. Осыған байланысты мұндай сапа көрсеткіштері туралы мәліметтер, регрессиялық сызықты және біріктірілу тестін қоса алғанда, осы Талаптардың № 6 қосымшасында көзделген статистикалық талдауға жатады. Сапа көрсеткіштерінің басқа сандық кинетикасы (мысалы, рН, еру), әдетте, белгісіз болатындығына қарамастан, егер оларды қолдануға болатын болса, сол статистикалық тәсілдерді пайдалануға жол беріледі.

210. Осы кіші бөлімде статистикалық тәсілдерге қатысты нұсқаулықтардың болуы, егер оның қажет болып табылмайтынын негіздеуге болса, статистикалық талдауды пайдалануға басымдық беріледі дегенді білдірмейді. Алайда статистикалық талдау жекелеген жағдайларда экстраполяцияның көмегімен алынған қайта зерттеулерге дейінгі кезеңді және жарамдылық мерзімін растау үшін пайдалы болуы мүмкін. Ол сондай-ақ басқа жағдайларда да қайта зерттеулерге дейінгі кезеңді және жарамдылық мерзімін растау үшін талап етілуі мүмкін.

### **3. Мәліметтерді ұсыну**

211. Сапа көрсеткіштері туралы мәліметтерді талдау және сараптау үшін жарамды болатын форматта (мысалы, таблица, кестелер, мәтіндік сипаттамалар түрінде) ұсыну қажет, алынған мәліметтердің бағасын тіркеу досьесіне енгізу қажет. Барлық уақыттық нүктелердегі сандық сапа көрсеткіштерінің мәнін параметрлерге сай ұсыну қажет (

мысалы, мәлімделген пайыздық құрамы). Егер статистикалық талдау жүргізілсе, пайдаланылған рәсімдерді және модельдің негізінде жатқан болжамдарды сипаттау және оларды негіздеу қажет. Статистикалық талдау нәтижелерінің түйіндемесін кесте түрінде ұсыну және (немесе) ұзақ мерзімді зерттеулердің мәліметтерін графикалық түрде ұсыну қажет.

#### **4. Экстраполяция**

212. Қайта зерттеулерге дейінгі кезеңді немесе жарамдылық мерзімін ұзақ мерзімді зерттеулердің мәліметтерінен тыс ұзарту мақсатында тіркеу досьесінде, әсіресе егер жедел сақтау кезінде елеулі өзгерістер байқалмаса, экстраполяцияны жүзеге асыруға жол беріледі. Тұрақтылық туралы мәліметтердің экстраполяциясына жол беру өзгерістердің тетіктері туралы білімдердің көлеміне мәліметтердің таңдап алынған математикалық модельмен келісілу дәрежесіне және елеулі қосымша мәліметтердің болуына байланысты. Экстраполяцияны ұлғайтылған қайта зерттеулерге дейінгі кезең немесе жарамдылық мерзімі зерттеу нәтижелері дәрілік препараттың немесе фармацевтикалық субстанциялардың серияларын шығару ерекшеліктерінің ұтымдылық критерийіне жақын болатын кейінгі серияларға қатысты жарамды болатындай етіп жүзеге асыру қажет.

213. Тұрақтылық туралы мәліметтерді экстраполяциясы ұзақ мерзімді зерттеулердің мәліметтерімен қамтылған кезеңдер өткеннен кейін де өзгерістердің сол бір сипаттамасы өзгермейтінін білдіреді. Экстраполяцияны жүзеге асыру кезінде өзгерістердің өзгермеушілік сипатының дұрыстығы сыни болып табылады. Ұзақ мерзімді зерттеулердің мәліметтері негізінде сызықты және көлбеуді құру кезінде бұл мәліметтер күтілетін өзгерістердің сипатының дұрыстығын бақылау болып табылады. Мәліметтердің келісілу дәрежесін алынған тура немесе көлбеумен салыстыру үшін статистикалық тәсілдерді пайдалануға жол беріледі. Ұзақ мерзімді зерттеулердің мәліметтерімен негізделген кезеңнен тыс мұндай өзін өзі бақылау мүмкін емес. Осыған байланысты экстраполяция негізінде алынған қайта зерттеулерге дейінгі кезеңді немесе жарамдылық мерзімін барлық жағдайларда ұзақ мерзімді зерттеулердің қосымша мәліметтерімен оларды алуға қарай верификациялау қажет. Оларға қатысты міндеттеме алынған сериялардың хаттамасына, егер бұл әдейі негізделмеген болса, экстраполяция негізінде алынған қайта зерттеулерге дейінгі кезеңнің немесе жарамдылық мерзімінің соңына сәйкес келетін уақыттық нүктені қоспаған дұрыс.

**5. Тұрақты фармацевтикалық субстанциялардың тұрақтылығын қайта зерттеуге дейінгі кезеңді немесе бөлме температурасында сақтауға жататын дәрілік препараттардың жарамдылық мерзімін айқындау кезінде мәліметтерді бағалау**

214. Тұрақтылықты шарттастырылған зерттеулер барысында алынған мәліметтерді жүйелі бағалауды осы кіші бөлімде келтірілген нұсқаулықтарға сәйкес жүргізу керек. Сапаның әрбір көрсеткішінің тұрақтылығы туралы мәліметтерін бірізді бағалау қажет. Фармацевтикалық субстанцияларды және бөлме температурасы жағдайында сақтауға тиісті дәрілік препараттарды бағалау жедел жағдайда, егер қолданылса аралық зерттеулер жағдайында кейбір елеулі өзгерістерді іздеуден басталады және ұзақ мерзімді зерттеулердің мәліметтерінің тенденцияларын және вариабельділігін талдау арқылы жалғасады. Төменде баяндалған шарттар қайта зерттеулерге дейінгі кезеңді және жарамдылық мерзімін ұзақ мерзімді зерттеулердің мәліметтерінен тыс көбейту мақсатында экстраполяцияны жүзеге асыруға мүмкіндік береді.

Осы Талаптардың № 6 қосымшасында фармацевтикалық субстанциялардың және дәрілік препараттардың қайта зерттеуге дейінгі кезеңі және жарамдылық мерзімін анықтау бойынша мәліметтерді бағалау кезіндегі шешімдер қабылдаудың сызбасы келтірілген (мұздатуға жататын дәрілік препараттарды қоспағанда).

## **6. Жедел зерттеулер жағдайында елеулі өзгерістер болмаған кезде мәліметтерді бағалау**

215. Ұзақ мерзімді және жедел зерттеулердің нәтижелері уақыт бойынша статистикалық елеусіз өзгеруге немесе нәтижелері статистикалық елеусіз вариабельділікпен өзгеруге немесе вариабельдіксіз өзгеруге тиіс кездегі жағдай.

Егер ұзақ мерзімді және жедел зерттеулердің мәліметтері уақыт бойынша сапа көрсеткіштерінің елеулі өзгерісінің жоқтығы туралы немесе ұтымдылық критерийіне қатысты өзгерістердің үлкен еместігін куәландырса, сондай-ақ егер вариабельділік болмаса немесе ол статистикалық тұрғыдан көп болмаса, фармацевтикалық субстанция субстанция немесе дәрілік препарат осы сапа көрсеткіші бойынша қайта зерттеулерге дейінгі кезең немесе жарамдылық мерзімі ішінде ұтымдылық критерийі ерекшеліктеріне үйлеседі. Мұндай жағдайларда статистикалық талдау, әдетте, талап етілмейді, бірақ оның жоқтығына негіздеме ұсыну қажет. Мұндай негіздемелерге өзгерістердің өту сипатын талдау немесе олардың болмау себептері, жедел зерттеулер нәтижелерінің елеулі болуы, материалдық теңгерім және (немесе) осы Талаптардың III және IV бөлімдерінде сипатталған қосымша мәліметтер жатады. Қайта зерттеулерге дейінгі кезеңді немесе жарамдылық мерзімін жедел мәліметтерден тыс ұлғайту мақсатында экстраполяцияны жүзеге асыруға жол беріледі. Ұсынылатын қайта зерттеулерге дейінгі кезеңді немесе жарамдылық мерзімін 2 еседен аспайтын, бірақ ұзақ мерзімді зерттеулердің мәліметтерінде қамтылған кезеңмен салыстырғанда 12 айдан аспайтын мерзімге ұлғайтуға жол беріледі.

216. Ұзақ мерзімді және жедел мәліметтер уақыт бойынша және (немесе) вариабельділік бойынша өзгерістерді көрсетеді.

Егер ұзақ мерзімді немесе жедел зерттеулердің мәліметтері уақыт бойынша және (немесе) факторішілік не фактораралық вариабельділік бойынша сапа көрсеткішінің

елеулі өзгерістері бар екенін көрсетсе, қайта зерттеулерге дейінгі кезеңді және жарамдылық мерзімін статистикалық талдаудың көмегімен анықтауға болады. Егер сериялардың тұрақтылықтың, басқа факторлардың немесе факторлар комбинацияларының (мысалы, дозасының, контейнердің сыйымдылығының және (немесе) номиналды көлемнің) арасындағы мәліметтердің бірігуіне кедергі келтіретін өзгешелігі анықталса, онда ұсынылатын қайта зерттеулерге дейінгі кезең не жарамдылық мерзімі қандай да бір сериялар, өзге факторлар немесе комбинациялардың факторлары үшін белгіленген қысқа кезеңнен (мерзімнен) аспауы тиіс. Егер айырмашылық белгілі бір фактормен (мысалы, дозалаумен) айқын түсіндірілсе, белгілі бір фактордың (мысалы, әртүрлі дозалаудың) әртүрлі нұсқаларына әртүрлі жарамдылық мерзімін беруге жол беруге болады.

217. Айырмашылықтардың себебін түсіндіретін талдау нәтижелерін және дәрілік препараттар үшін мұндай айырмашылықтардың жалпы маңызын ұсыну қажет. Осы ұзақ мерзімді зерттеулермен қамтылған кезеңнен тыс экстраполяцияға жол беріледі, алайда экстраполяция дәрежесі сапа көрсеткіштері туралы ұзақ мерзімді зерттеулердің мәліметтері статистикалық талдауға жататын-жатпайтынына байланысты.

Егер ұзақ мерзімді зерттеулердің мәліметтері статистикалық талдауға жатпаса, бірақ маңызды қосымша мәліметтер ұсынылса, онда ұсынылатын қайта зерттеулерге дейінгі кезеңді немесе жарамдылық мерзімін 1,5 еседен аспайтын, бірақ осы ұзақ мерзімді зерттеулердің мәліметтерімен қамтылған кезеңмен салыстырғанда 6 айдан аспайтын мерзімге ұлғайтуға болады. Маңызды қосымша мәліметтерге әзірleme серияларын ұзақ мерзімді зерттеулердің қанағаттанарлық мәліметтері жатады, олар құрамы бойынша жақын, аз ауқымда өндірілген немесе тұрақтылықты зерттеу үшін бастапқы серияларда пайдаланылған "контейнер – қаптамасы" жүйесіне ұқсас "контейнер – қаптамасы" жүйесінің көмегімен оралған.

Егер ұзақ мерзімді зерттеулердің мәліметтері статистикалық талдауға жатса, бірақ мұндай талдау жүргізілмесе, онда экстраполяция дәрежесі мәліметтерді статистикалық талдауға жатпайтын жағдайға сәйкес келеді. Бұл ретте егер статистикалық талдау жүргізілсе, онда қайта зерттеулерге дейінгі кезеңді немесе жарамдылық мерзімін, егер бұл талдау нәтижелерімен және маңызды қосымша мәліметтермен расталса, 2 еседен аспайтын, бірақ осы ұзақ мерзімді зерттеулердің мәліметтерімен қамтылған кезеңмен салыстырғанда 12 айдан аспайтын мерзімге ұлғайтуға жол беріледі.

## **7. Жедел зерттеулер жағдайындағы елеулі өзгерістерді байқау кезіндегі мәліметтерді бағалау**

218. Егер жедел зерттеулердің жағдайында елеулі өзгеріс байқалса, қайта зерттеулерге дейінгі кезең немесе жарамдылық мерзімі тұрақтылықты аралық және ұзақ мерзімді зерттеу нәтижелеріне байланысты болады.

Өзге маңызды өзгерістер болмаған кезде жедел зерттеу жүргізу кезінде сақтау жағдайында мынадай физикалық өзгерістер елеулі болып танылмайды және аралық жағдайлардағы зерттеулерді талап етпейді:

суппозиторияның жұмсаруы, егер балқыту нүктесі біржақты расталса 37 С температура кезінде оны балқыту көзделген,;

желатин капсулаларының 12 бірлігі немесе желатин жабындысымен қапталған таблеткаларды еріту жөніндегі ұтымдылық критерийіне сәйкес келмеуі, егер ерітудің мүмкін болмауы анық желімделумен байланысты болса.

Егер жедел сақтау кезінде жұмсақ дәрі түрлерінің фазаларға бөлінуі орын алса, аралық зерттеу жүргізу қажет. Өзге елеулі өзгерістердің жоқтығын анықтаған кезде өзара іс-қимыл әсерлерінің мүмкіндіктерін қарастыру қажет.

219. Егер аралық сақтау жағдайларында сақтау нәтижесі бойынша елеулі өзгерістер табылмаса, ұзақ мерзімді зерттеулердің мәліметтерінен тыс экстраполяцияны жүзеге асыруға жол беріледі. Бұл ретте экстраполяция дәрежесі мәліметтердің статистикалық талдауға жататын-жатпайтындығына байланысты болады.

Егер сапа көрсеткішінің ұзақ мерзімді зерттеулерінің мәліметтері статистикалық талдауға жатпаса, онда ұсынылатын қайта зерттеулерге дейінгі кезеңді немесе жарамдылық мерзімін, егер ол елеулі қосымша мәліметтермен бекітілсе, осы ұзақ мерзімді зерттеулердің мәліметтерімен қамтылған кезеңмен салыстырғанда 3 айдан аспайтын мерзімге ұлғайтуға болады.

Егер сапа көрсеткішінің ұзақ мерзімді зерттеулердің мәліметтері статистикалық талдауға жатса, бірақ мұндай талдау жүргізілмесе, онда экстраполяция дәрежесі мәліметтер статистикалық талдауға жатпаған жағдайға сәйкес келеді. Егер статистикалық талдау жүргізілсе, онда қайта зерттеулерге дейінгі кезеңді немесе жарамдылық мерзімін 2 еседен аспайтын, бірақ осы ұзақ мерзімді зерттеулердің мәліметтерімен қамтылған кезеңмен салыстырғанда 6 айдан аспайтын мерзімге ұлғайтуға жол беріледі, егер ол талдау нәтижелерімен және елеулі қосымша мәліметтермен расталса.

220. Егер аралық жағдайда сақтау нәтижесі бойынша елеулі өзгерістер анықталса, онда ұсынылатын қайта зерттеулерге дейінгі кезең немесе жарамдылық мерзімі ұзақ мерзімді зерттеулердің мәліметтерінен аспауы тиіс. Сонымен бірге, қайта зерттеулерге дейінгі кезеңді немесе жарамдылық мерзімін ұзақ мерзімді зерттеулердің мәліметтерімен қамтылған кезеңмен салыстырғанда қысқарту мүмкіндігін қарастыру қажет.

**8. Бөлме температурасынан төмен жағдайда сақталуға жататын фармацевтикалық субстанциялардың немесе дәрілік препараттардың қайта зерттеулерге дейінгі кезеңі немесе жарамдылық мерзімі туралы мәліметтерді бағалау**

221. Тоңазытқышта сақталуға жататын фармацевтикалық субстанциялар немесе дәрілік препараттар туралы мәліметтерді, төменде көрсетілген ерекше нұсқаулықтар болған жағдайда, бөлме температурасы жағдайында сақтауға жататын фармацевтикалық субстанцияларға немесе дәрілік препараттарға арналған осы Талаптардың 215 – 220-тармақтарының ережелеріне сәйкес бағалаған дұрыс. Осы Талаптардың № 6 қосымшасында көзделген блок-схеманы пайдалану керек.

222. Егер жедел зерттеулердің нәтижесі бойынша уақыт бойынша елеулі өзгерістер анықталмаса, онда ұзақ мерзімді зерттеулердің мәліметтерімен қамтылған кезеңнен тыс қайта зерттеулерге дейінгі кезеңнің немесе жарамдылық мерзімінің экстраполяциясы, экстраполяция дәрежесі едәуір шектеулі болуға тиісті (яғни анағұрлым қысқа мерзімдегі) жағдайды қоспағанда, осы Талаптардың 216 – 218-тармақтарының ережелеріне сәйкес жүзеге асырылады.

Егер ұзақ мерзімді және жедел зерттеулердің мәліметтері елеусіз өзгеріс және кішігірім вариабельділік болған көрсетсе, онда қосымша статистикалық талдаусыз, ұсынылатын қайта зерттеулерге дейінгі кезеңді немесе жарамдылық мерзімін, әдетте, 1,5 еседен аспайтын, бірақ ұзақ мерзімді зерттеулердің мәліметтерімен қамтылған кезеңнен тыс 6 айдан аспайтын мерзімге ұлғайтуға жол беріледі.

Егер ұзақ мерзімді және жедел зерттеулердің мәліметтері болғанын уақыт және (немесе) вариабельділік бойынша елеулі өзгерістер көрсетсе, онда ұсынылатын қайта зерттеулерге дейінгі кезеңді немесе жарамдылық мерзімін, егер ұзақ мерзімді зерттеулердің мәліметтері статистикалық талдауға жататын, бірақ ол жүргізілмеген, немесе ұзақ мерзімді зерттеулердің мәліметтері статистикалық талдауға жатпайтын, бірақ маңызды қосымша мәліметтер ұсынылған жағдайда, 3 айдан аса ұлғайтуға жол беріледі.

Егер ұзақ мерзімді немесе жедел зерттеулердің мәліметтері уақыт және (немесе) вариабельділік бойынша елеулі өзгерістер туралы куәландырса, онда ұсынылатын қайта зерттеулерге дейінгі кезеңді немесе жарамдылық мерзімін, егер ұзақ мерзімді зерттеулердің мәліметтері статистикалық талдауға жататын және ол жүргізілген жағдайда және егер экстраполяция талдау нәтижелерімен және маңызды қосымша мәліметтермен негізделген жағдайда, 1,5 еседен аспайтын, бірақ ұзақ мерзімді зерттеулердің мәліметтерімен қамтылған кезеңнен тыс 6 айдан аспайтын мерзімге ұлғайтуға жол беріледі.

223. Егер жедел сақтау кезіндегі 3-ші және 6-ші айлардың аралығында елеулі өзгерістер болғаны айқындалса, онда ұсынылатын қайта зерттеулерге дейінгі кезең немесе жарамдылық мерзімі ұзақ мерзімді зерттеулердің мәліметтерімен айқындалады. Бұл ретте экстраполяцияны жүзеге асыруға жол берілмейді. Бұдан өзге, қайта зерттеулерге дейінгі кезеңді немесе жарамдылық мерзімін ұзақ мерзімді зерттеулердің мәліметтерімен қамтылған кезеңмен салыстырғанда қысқарту қажет болуы мүмкін. Егер ұзақ мерзімді зерттеулердің мәліметтері ауытқыса, онда ұсынылатын қайта



зерттеулерге дейінгі кезеңді немесе жарамдылық мерзімін статистикалық талдаудың көмегімен верификациялауға болады.

Егер жедел сақтау кезіндегі алғашқы 3 айда елеулі өзгеріс айқындалса, онда ұсынылатын қайта зерттеулерге дейінгі кезең немесе жарамдылық мерзімі ұзақ мерзімді зерттеулердің мәліметтерімен айқындалады. Бұл ретте экстраполяцияны жүзеге асыруға жол берілмейді. Қайта зерттеулерге дейінгі кезеңді немесе жарамдылық мерзімін ұзақ мерзімді зерттеулердің мәліметтерімен қамтылған кезеңмен салыстырғанда қысқарту қажет болуы мүмкін. Егер ұзақ мерзімді зерттеулердің мәліметтері ауытқыса, онда ұсынылатын қайта зерттеулерге дейінгі кезеңді немесе жарамдылық мерзімін статистикалық талдаудың көмегімен верификациялауға болады. Бұдан өзге, мәлімделген сақтау шарттарынан тыс қысқа мерзімді ауытқулардың әсеріне талдауды ұсыну қажет (мысалы, тасымалдау және түсіру кезінде). Көрсетілген талдау, егер қолданылса, 3 айдан аз жедел сақтау кезіндегі фармацевтикалық субстанциялардың немесе дәрілік препараттың 1 сериясына кейінгі зерттеулердің мәліметтерімен күшейтуге болады.

224. Фармацевтикалық субстанциялардың қайта зерттеулерге дейінгі кезеңі немесе мұздатқыш камерасында сақтауға тиісті дәрілік препараттардың жарамдылық мерзімі ұзақ мерзімді зерттеулердің мәліметтерімен айқындалуы тиіс. Фармацевтикалық субстанциялардың немесе мұздатқыш камерасында сақталуға тиісті дәрілік препараттарды жедел зерттеулердің мәліметтері болмаған кезде, қысқа мерзімді ауытқушылықтардың әсерін зерттеу мақсатында ұсынылған сақтау шарттарынан тыс (мысалы, тасымалдау және түсіру кезінде) жоғары температура кезінде (мысалы, 5 3 С немесе 25 2 С кезінде) тиісті кезең ішінде 1 серияны зерделеу қажет.

225. Минус 20 С температурадан төмен жағдайда сақталуға тиіс фармацевтикалық субстанциялардың қайта зерттеулерге дейінгі кезеңі немесе дәрілік препараттардың жарамдылық мерзімі ұзақ мерзімді зерттеулердің мәліметтерімен айқындалуы және әрбір нақты жағдайда жеке қаралуы тиіс.

## **9. Мәліметтерді статистикалық өңдеуге қолданылатын жалпы тәсілдер**

226. Бастапқы сериялардың тұрақтылығын ұзақ мерзімді зерттеулердің мәліметтері үшін тіркеу досьесіне беру кезінде статистикалық тәсілдерді пайдалану керек. Мұндай талдаудың мақсаты жоғары деңгейдегі сенімділігі бар қайта зерттеулерге дейінгі кезеңді немесе жарамдылық мерзімін айқындау болып табылады, оның ішінде сапаның сандық көрсеткіштері ұқсас жағдайларда өндірілген, оралған және сақталған барлық алдағы сериялар үшін ұтымдылық критерийіне сәйкес келетін болады.

227. Егер уақыт және (немесе) вариабельділік бойынша өзгерістердің анықталуы салдарынан ұзақ мерзімді зерттеулердің мәліметтерін бағалау үшін статистикалық талдау жүргізілсе, онда оларға қатысты міндеттеме алынған сериялардың мәліметтерін талдау үшін бұрын мақұлданған қайта зерттеулерге дейінгі кезеңді немесе жарамдылық

мерзімін верификациялау немесе ұлғайту мақсатында сол талдау әдісін пайдалану қажет.

228. Сапаның сандық көрсеткішінің тұрақтылығы туралы мәліметтерді бағалау және қайта зерттеулерге дейінгі кезеңді және жарамдылық мерзімін анықтау үшін регрессиялық талдауды пайдалану керек. Сапа көрсеткіші мен уақыттың байланыстық сипаты сызықты регрессиялық талдау жүргізу мақсатында мәліметтерді түрлендіру қажеттілігімен айқындалады. Байланыстылық арифметикалық немесе логарифмдік шкаладағы сызықтық немесе сызықты емес функциямен берілуі мүмкін.

229. Сандық көрсеткіштің орташа мәнінің 95 пайыздық сенімді шегі ұсынылған ұтымдылық критерийімен қиысатын анағұрлым бұрынғы уақыттық нүктені айқындау жолымен сапаның сандық көрсеткішін талдау қайта зерттеулерге дейінгі кезеңді немесе жарамдылық мерзімін анықтаудың ұтымды тәсілі болып табылады (мысалы, сандық анықтама, деградация өнімдері).

230. Уақыт бойынша азаятын сапа көрсеткішінің ұтымдылық критерийі төменгі біржақты 95 пайыздық сенімділік шегімен салыстырылады. Уақыт бойынша ұлғаятын сапа көрсеткішінің ұтымдылық критерийі жоғарғы біржақты 95 пайыздық сенімділік шегімен салыстырылады. Егер сапа көрсеткіші әртүрлі бағытта өзгере алса немесе оның өзгеру сипаты туралы мәліметтер болмаса, екіжақты 95 пайыздық сенімділік шегін есептеу және олардың шектерін ұтымдылық критерийінің жоғарғы және төменгі критерийлерімен салыстыру қажет.

231. Статистикалық әдісті мәліметтерді талдау үшін пайдаланған кезде қайта зерттеулердің кезеңі немесе жарамдылық мерзімі туралы сенімді статистикалық қорытынды алу мақсатында ұсынылатын тұрақтылықты зерттеу жоспарын ескеру қажет. Егер қажетті статистиялық тестілер жүргізілгеннен кейін мәліметтер біріктірілген болса, көрсетілген тәсіл серияның не бірнеше сериялардың қайта зерттеулерге дейінгі кезеңін немесе жарамдылық мерзімін айқындауға мүмкіндік береді. Бір және көп критерийлермен толық немесе қысқартылған жоспар бойынша жүргізілетін зерттеулер үшін тұрақтылық туралы мәліметтерді талдауға арналған статистикалық тәсілдердің үлгілері осы бөлімнің 10 кіші бөлімінде келтірілген.

## **10. Тұрақтылық туралы мәліметтерді талдауға статистикалық тәсілдердің үлгілері**

232. Сызықтық регрессия, біріктірілуге арналған тестілер және статистикалық модельдеу статистикалық әдістердің және рәсімдердің үлгілері болып табылады, оларды ол үшін ұтымдылық критерийі ұсынылған сапаның сандық көрсеткішін статистикалық талдауға жататын тұрақтылық туралы мәліметтерді талдау кезінде пайдалануға болады.

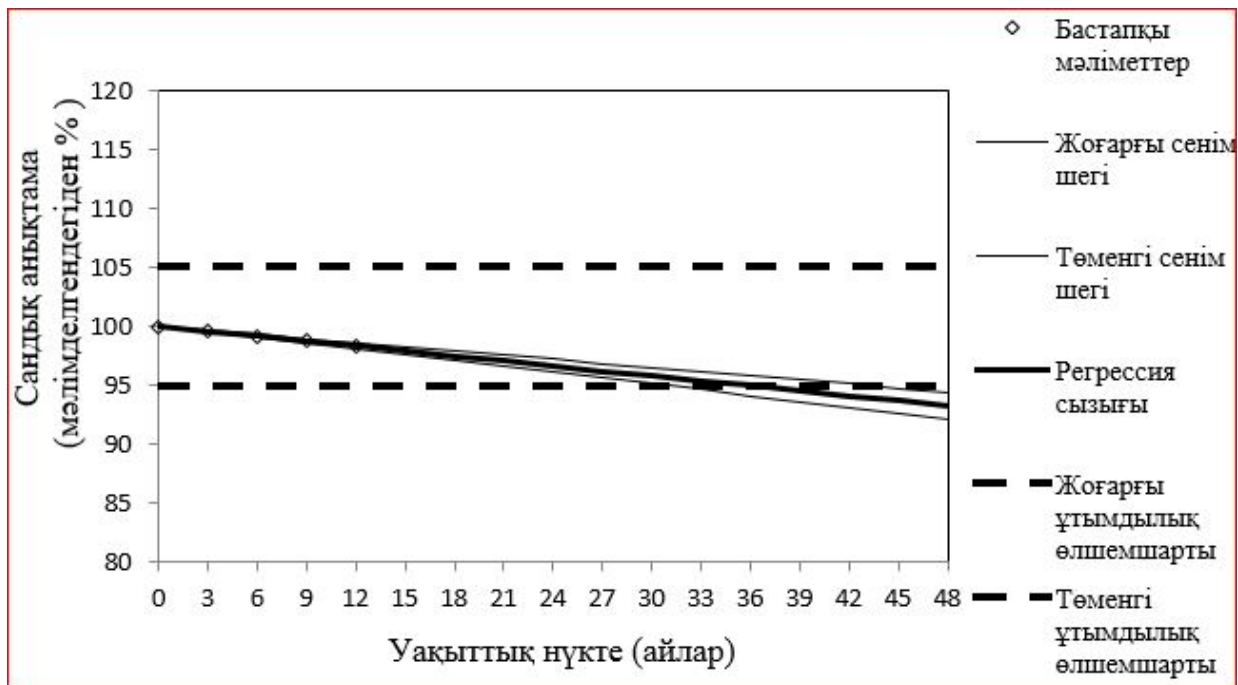
## **11. Бір серияның мәліметтерін талдау**

233. Белгілі бір сапаның сандық көрсеткіші мен уақыттың арасындағы байланыстылық сызықтық сипаты бар деп болжалады. 1-суретте мәлімделгендегіден 105 және 95 пайыз деңгейінде белгіленген жоғарғы және төменгі ұтымдылық критерийі бар, ұзақ мерзімді зерттеулердің 12 айлық мәліметтері бар және 24 айға тең ұсынылатын жарамдылық мерзімі бар дәрілік препараттың "Сандық анықтама" көрсеткіші үшін сызықтық регрессия ұсынылған. Көрсетілген үлгіде орта мән үшін екіжақты 95 пайыздық сенім шектері пайдаланылады, өйткені уақыт өте келе сандық анықтама ұлғаятыны немесе азаятыны алдын ала белгісіз (мысалы, жартылай өткізгіш контейнердегі сулы негіздегі дәрілік препарат). Төменгі сенім шегі 30 айлық мерзімде төменгі ұтымдылық критерийімен қиысады, бұл кезде жоғарғы сенім шегі жоғарғы ұтымдылық критерийімен мүлдем қиыспайды. Осылайша, 24 айға тең ұсынылатын жарамдылық мерзімі осы бөлімнің 215 – 231-тармақтарының ережелері сақталған жағдайда, "Сандық анықтама" көрсеткішін статистикалық талдаумен расталады.

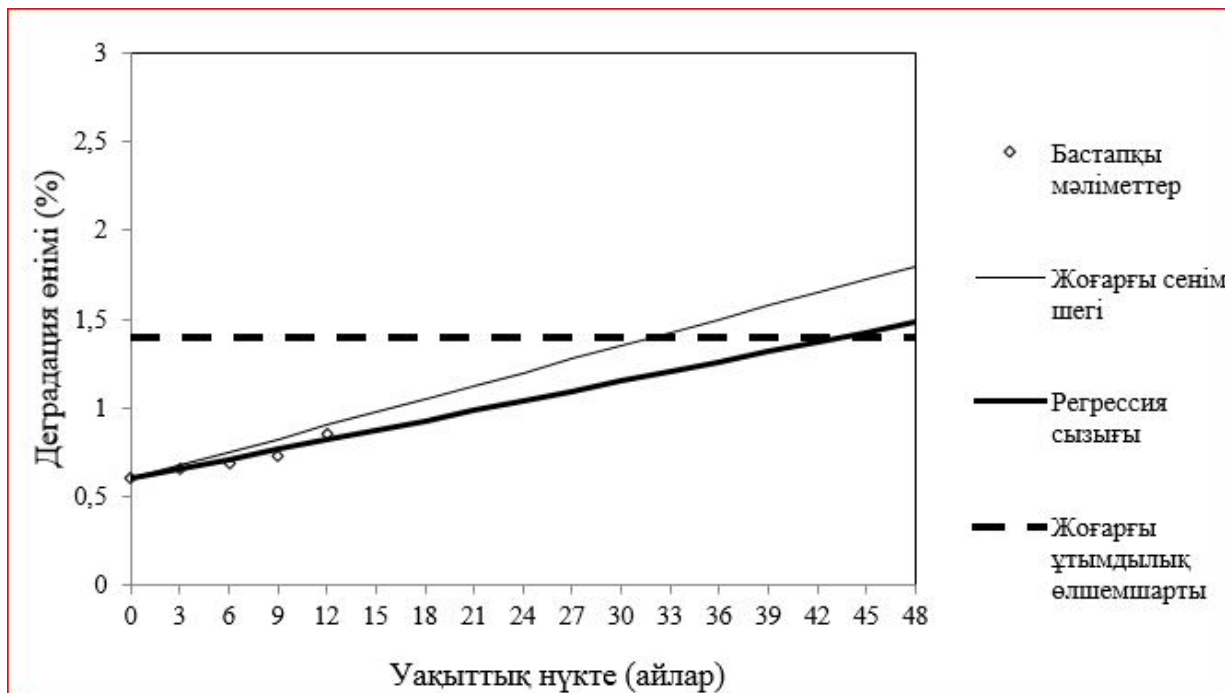
234. Ол үшін жоғарғы немесе төменгі ұтымдылық критерийі белгіленген сапа көрсеткішінің мәліметтерін талдау кезінде орташа мән үшін тиісті біржақты 95 пайыздық шекті пайдалану ұсынылады. 2-суретте ұзақ мерзімді зерттеулердің 12 айлық мәліметтері және 24 айға тең ұсынылатын жарамдылық мерзімі бар дәрілік препараттың деградация өнімі үшін регрессия сызығы ұсынылған. Бұл ретте ұтымдылық критерийі 1,4 пайыздан аспайды. Орташа мән үшін жоғарғы біржақты 95 пайыздық сенім шегі 31 айға тең ұтымдылық критерийімен қиысады. Осылайша, 24 айға тең ұсынылатын жарамдылық мерзімі осы бөлімнің 215 – 231-тармақтарының ережелері сақталған жағдайда, "Дегарация өнімі" көрсеткішін статистикалық талдаумен расталады.

235. Осы бөлімнің 234-тармағында көрсетілген тәсіл қолданылған жағдайда сапаның сандық көрсеткішінің орташа мәні (мысалы, сандық анықтама, деградация өнімдері) 95 пайыздық сенім деңгейінде қайта зерттеулерге дейінгі кезеңнің немесе жарамдылық мерзімінің соңына дейін ұтымдылық критерийіне сәйкес келетін болады.

Төменде сипатталған тиісті статистикалық тестілерді пайдалана отырып, мәліметтерді біріктіргеннен кейін 1 серияның, жекелеген сериялардың немесе бірнеше серияның қайта зерттеулерге дейінгі кезеңін немесе жарамдылық мерзімін анықтау үшін көрсетілген тәсілді пайдалануға болады.



1-сурет. Ұтымдылық критерийінің жоғарғы және төменгі шектерін пайдалана отырып, сандық анықтамалардың мәліметтердің негізінде жарамдылық мерзімін анықтау (25 °С температура және 60 % салыстырмалы ылғалдылық кезінде тұрақтылықты ұзақ мерзімді зерттеу)



2-сурет. Ұтымдылық критерийінің жоғарғы шегін пайдалана отырып, деградация өнімінің құрамы туралы мәліметтердің негізінде жарамдылық мерзімін анықтау (25 °С температура және 60 % салыстырмалы ылғалдылық кезінде тұрақтылықты ұзақ мерзімді зерттеу)

## 12. Толық жоспар бойынша 1 факторды зерттеудің мәліметтерін талдау

236. 1 дозалауда, 1 сыйымдылық контейнерінде және (немесе) номиналды көлемде ұсынылған фармацевтикалық субстанциялардың қайта зерттеулерге дейінгі кезеңі немесе дәрілік препараттардың жарамдылық мерзімі, әдетте, кемінде 3 серияның тұрақтылығын зерттеу нәтижесі бойынша айқындалады. Толық жоспар бойынша 1 серияның мұндай бір факторлы зерттеулерінің мәліметтерін талдау кезінде 2 статистикалық тәсілді пайдалануға жол беріледі.

Бастапқы статистикалық тәсіл барлық сериялардың мәліметтері ұсынылатын қайта зерттеулерге дейінгі кезеңді немесе жарамдылық мерзімін растайтынын-растамайтынын белгілеуге бағытталған.

Екінші статистикалық тәсіл (біріктірілуіне арналған тест) қайта зерттеулерге дейінгі кезеңнің немесе жарамдылық мерзімінің бірыңғай шамасын алу мақсатында әртүрлі сериялардың мәліметтерін біріктіруге болатындығын анықтау үшін пайдаланылады.

237. Зерттелетін барлық сериялардың ұсынылатын қайта зерттеулерге дейінгі кезеңді немесе жарамдылық мерзімін растауды бағалау.

Тәсілдің мақсаты зерттеулердің нәтижесі бойынша алынған барлық сериялардың қайта зерттеулерге дейінгі кезеңі немесе жарамдылық мерзімі ұсынылып отырғанға қарағанда қаншалықты ұзақ екенін анықтау болып табылады. Осы кіші бөлімнің 233 – 244-тармақтарында көзделген рәсімдерді пайдалана отырып, жеке қиылысу нүктесі, жеке көлбеуі және барлық сериялар үшін есептелген біріктірілген орташа шаршылық кателіктері негізінде, әрбір серияның қайта зерттеулерге дейінгі кезеңін немесе жарамдылық мерзімін анықтау қажет. Егер әрбір серияның есептелген қайта зерттеулерге дейінгі кезеңі немесе жарамдылық мерзімі ұсынылатынға қарағанда анағұрлым ұзағырақ болса, онда ұсынылатын қайта зерттеулерге дейінгі кезеңі немесе жарамдылық мерзімі осы бөлімнің 214 – 231-тармақтарында көзделген экстраполяцияны сақтаған жағдайда ұтымды болып есептеледі. Егер бір немесе бірнеше есептелген қайта зерттеулерге дейінгі кезең немесе жарамдылық мерзімі ұсынылып отырғанға қарағанда қысқарақ болатын жағдайды қоспағанда, біріктірілуіне тест өткізу және анағұрлым оңайлатылған модельді анықтау талап етілмейді, анағұрлым ұзағырақ қайта зерттеулерге дейінгі кезеңді немесе жарамдылық мерзімін негіздеуге арналған серияларды біріктіру мүмкіндігін анықтау үшін біріктірілуіне тест өткізіледі.

Көрсетілген тәсілге, сондай-ақ осы кіші бөлімнің 238 және 239-тармақтарында көзделген бірігу процесінің шеңберінде де жол беріледі. Егер жекелеген сериялардың регрессия сызықтары ортақ көлбеуі және ортақ көлбеуге және жекелеген қиылысу нүктелеріне негізделген есептелген қайта зерттеулерге дейінгі кезеңі және жарамдылық

мерзімі ұсынылатын қайта зерттеулерге дейінгі кезеңнен немесе жарамдылық мерзімінен кейінірек орналасқан болса, онда қиылысу нүктелерінің біріктірілуіне тесті жалғастыру, әдетте, талап етілмейді.

238. Әртүрлі сериялар мәліметтерінің біріктірілуін бағалау.

#### *Ковариациялық талдау*

Бірнеше сериялардың мәліметтерін біріктірудің алдында қайта зерттеулерге дейінгі кезеңді немесе жарамдылық мерзімін анықтау мақсатында әртүрлі сериялардың регрессия сызықтарының ортақ көлбеуі және ортақ қиылысу нүктесі бар-жоғын айқындау үшін алдын ала статистикалық тест жүргізу қажет. Әртүрлі сериялардың регрессия сызықтарының көлбеулері мен қиылысу нүктелері арасындағы айырмашылықтарды айқындау үшін уақыт ковариат үшін қабылданатын ковариациялық талдауды жүргізуге (ANCOVA) жол беріледі. Шарттастырылған тұрақтылықты зерттеуге тән салыстырмалы түрде кішігірім дозасын таңдау салдарынан күтілетін зерттеудің төмен қуатын өтеу үшін 0,25-ке тең мәннің деңгейі кезінде көрсетілген тестілерді жүргізу қажет.

Егер тест нәтижесі бойынша көлбеулердің теңдігі туралы гомпотезадан бас тартылса (яғни әртүрлі сериялардың көлбеулерінің арасындағы елеулі айырмашылықтар болса), онда әртүрлі сериялардың мәліметтерін біріктіруге болмайды. Қайта зерттеулерге дейінгі кезеңді немесе жарамдылық мерзімін жекелеген сериялардың тұрақтылығын зерттеу нәтижесі бойынша жекелеген көлбеулердің және біріктірілген орташа шаршылық қателіктердің барлық сериялар үшін есептелген орташа мәнін пайдалана отырып, осы бөлімнің 233 – 235-тармақтарында көзделген тәсілдердің көмегімен айқындауға болады. Барлық сериялар үшін қайта зерттеулерге дейінгі кезең немесе жарамдылық мерзімі ретінде сериялардың төменірек бағасының мәні (төменірек көлбеу деңгейімен) қабылданады.

Егер тест нәтижесі бойынша қиылысу нүктелерінің теңдігі туралы гипотездан бас тартылса, бірақ көлбеулердің теңдігі туралы гипотезадан бас тартылмаса (яғни әртүрлі сериялардың қиылысу нүктелерінің арасында елеулі айырмашылықтар болса, бірақ көлбеулердің арасында елеулі айырмашылықтар болмаса), онда ортақ көлбеуді есептеу мақсатында мәліметтерді біріктіруге болады. Қайта зерттеулерге дейінгі кезеңді немесе жарамдылық мерзімін жекелеген сериялардың тұрақтылығын зерттеу нәтижесі бойынша ортақ көлбеу және жекелеген қиылысу нүктелерін пайдалана отырып, осы кіші бөлімнің 233 – 235-тармақтарында көзделген тәсілдердің көмегімен айқындау қажет. Барлық қайта зерттеулерге дейінгі кезең немесе жарамдылық мерзімі ретінде сериялардың төменірек бағасының мәні қабылданады.

Егер тест нәтижесі бойынша 0,25-ке тең мәннің деңгейі кезінде көлбеулер мен қиылысу нүктелерінің теңдігі туралы гипотезадан бас тартылмаса (яғни әртүрлі сериялардың көлбеулері мен қиылысу нүктелері арасында елеулі айырмашылықтар болмаса), онда барлық сериялардың мәліметтерін біріктіруге жол беріледі. Бірыңғай

қайта зерттеулерге дейінгі кезең немесе жарамдылық мерзімі барлық серияларға қатысты осы кіші бөлімнің 233 – 235-тармақтарында көзделген тәсілдердің көмегімен біріктірілген мәліметтер негізінде айқындалады. Біріктірілген мәліметтер негізінде алынған есепті қайта зерттеулерге дейінгі кезең немесе жарамдылық мерзімі, әдетте, жекелеген сериялардың осындай кезеңінен немесе жарамдылық мерзімінен ұзағырақ болады, өйткені оларды біріктіру кезіндегі мәліметтердің көлемінің ұлғаюы салдарынан сенім шегінің ені тар бола түседі.

Біріктірілуге тест жүргізудің дұрыс тәртібі алдымен көлбеулердің, содан кейін – қиылысу нүктелерінің біріктірілуі тестіленеді. Қайта зерттеулерге дейінгі кезеңді немесе жарамдылық мерзімін анықтау үшін анағұрлым оңайлатылған модельді (яғни жекелеген көлбеулерді, жекелеген қиылысу нүктелері бар ортақ көлбеуді және ортақ қиылысу нүктелерін) пайдалануға жол беріледі.

239. Қайта зерттеулерге дейінгі кезеңді немесе жарамдылық мерзімін анықтау үшін басқа статистикалық тәсілдерді де пайдалануға жол беріледі. Мысалы, егер сериялардың көлбеулерінің немесе қайта зерттеулерге дейінгі орташа кезеңнің не жарамдылық мерзімінің арасындағы ұтымды айырмашылықтарды ертерек анықтау мүмкін болса, онда көлбеулердің немесе қайта зерттеулерге дейінгі орташа кезеңнің не жарамдылық мерзімінің барабарлығын бағалау үшін мәліметтердің біріктірілуін тексеру мақсатында тиісті тәсілдерді пайдалануға болады. Алайда мұндай әдістері ертерек сипаттау, бағалау және негіздеу, сондай-ақ жекелеген жағдайларда мүше мемлекеттің уәкілетті органымен келісу қажет. Балама әдістің статистикалық қасиеттерінің ұтымдылығын растау үшін модельдеуді жүргізген орынды (егер қолданылса).

### **13. Толық жоспар бойынша көпфакторлы зерттеулердің мәліметтерін талдау**

240. Дәрілік препараттың тұрақтылығын толық жоспар бойынша көпфакторлы зерттеу кейбір дәрежеде факторлардың комбинацияларына байланысты өзгешеленуі мүмкін. Мұндай мәліметтерді талдау кезінде 2 тәсіл болуы мүмкін.

Бірінші тәсіл факторлардың барлық комбинацияларының мәліметтері ұсынылатын қайта зерттеулерге дейінгі кезеңді немесе жарамдылық мерзімін растайтынын-растаймайтынын белгілеуге бағытталған.

Екінші тәсіл (біріктірілуге тест) қайта зерттеулерге дейінгі кезеңнің немесе жарамдылық мерзімінің бірыңғай шамасын алу мақсатында факторлардың әртүрлі комбинацияларының біріктірілуіне жол беру үшін пайдаланылады.

241. Ұсынылып отырған жарамдылық мерзімінің факторлардың барлық комбинацияларын зерттеу арқылы расталуын бағалау.

Тәсілдің мақсаты зерттеулердің нәтижесі бойынша факторлардың барлық комбинацияларын жарамдылық мерзімі ұсынылатынға қарағанда қаншалықты ұзағырақ есептелгенін айқындау болып табылады. Осы бөлімнің 238-тармағында

көзделген барлық қажетті факторлар мен комбинацияларды қамтитын (ковариациялық талдау) статистикалық модельді құру және әрбір фактордың және факторлардың әрбір комбинациясының әрбір нұсқасы үшін жарамдылық мерзімін айқындау қажет.

Егер түпнұсқа модель бойынша есептелген барлық жарамдылық мерзімі ұсынылатынға қарағанда ұзағырақ болса, онда кейін модель құру талап етілмейді, ал ұсынылатын жарамдылық мерзімі осы бөлімнің 215 – 231-тармақтарында көзделген нұсқаулықтар сақталған жағдайда ұтымды болып есептеледі. Егер бір немесе одан көп есептелген жарамдылық мерзімдері ұсынылып отырғанға қарағанда қысқарақ болса, осы бөлімнің 245-тармағында көзделген модель (ковариациялық талдау) құрылады. Алайда ұсынылатын жарамдылық мерзімі мәліметтермен расталғанға дейін түпкілікті модельді құру талап етілмейді. Жарамдылық мерзімдерін модельді құру процесінің кез келген сатысында есептеуге болады және модельді талап ету жөніндегі одан кейінгі күш-жігер жұмсау, егер жарамдылық мерзімдерін ұсынылатынға қарағанда барлық сатыларда ұзағырақ болса, талап етілмейді.

Осы кіші бөлімнің 245-тармағында көзделген тәсілмен (ковариациялық талдау) салыстырғанда, мұндай тәсіл тұрақтылықты күрделі көпфакторлы зерттеу нәтижелерін талдауды жеңілдетеді.

242. Әртүрлі сериялар мәліметтерінің біріктірілуін тексеру.

Факторлардың әртүрлі комбинацияларын біріктірудің мүмкіндіктерін статистикалық растағанға дейін осындай біріктірілуге жол берілмейді.

243. мәліметтердің біріктірілуін "Серия" факторы бойынша ғана тексеру (яғни олардың бір серияға тәуелділігі негізінде).

Егер факторлардың әрбір комбинациясы жеке қаралса, онда тұрақтылық туралы мәліметтердің біріктірілуін тексеруге сериялар бойынша ғана жол беріледі, ал "серия" факторы болып табылмайтын факторлардың комбинациясы бойынша жарамдылық мерзімін, осы бөлімнің 237 – 240-тармақтарында көзделген рәсімге сәйкес жеке айқындаған дұрыс. Мысалы, 2 дозалауда және контейнердің сыйымдылығының 4 нұсқасында ұсынылған дәрілік препаратқа қатысты "доза – контейнердің сыйымдылығы" комбинацияларының ішінен 8 мәліметтің жиынтығына талдау жасау және тиісінше 8 жарамдылық мерзімін жеке бағалау қажет. Егер факторлардың барлық комбинациялары үшін бірыңғай жарамдылық мерзімін анықтау міндеті қойылса, онда мұндай мерзімдер бойынша неғұрлым қысқа мерзім таңдап алынады. Алайда мұндай тәсілді қолдану кезінде факторлардың барлық комбинацияларының артықшылықтары пайдаланылмайды, сондықтан осы кіші бөлімнің 244-тармағында көзделген пайдалану кезіндегі тәсілге қарағанда жарамдылық мерзімінің ұзақтығы аздау болады.

244. Барлық факторлар және олардың комбинациялары бойынша мәліметтердің біріктірілуін тексеру.

Егер тұрақтылық туралы мәліметтер барлық факторлар мен факторлардың комбинациялары бойынша тестіленсе және нәтижелері мәліметтерді біріктіруге жол



берілетіндігін растаса, онда бірыңғай жарамдылық мерзімін жекелеген факторлардың комбинациялары негізінде айқындау кезінде алынған мерзімге қарағанда алу шынайы мүмкін болады. Мұндай жарамдылық мерзімі анағұрлым ұзағырақ болып табылады, өйткені серияларды, дозаларды, контейнердің сыйымдылығының нұсқаларын және (немесе) номиналды көлемдерді біріктіру кезінде мәліметтердің көлемін ұлғайту салдарынан орта мәндегі сенім шегінің ені тарлау болады.

#### 245. Ковариациялық талдау.

Көлбеулер мен қиылысу нүктелері арасындағы айырмашылықтарды айқындау үшін регрессия сызықтарының әртүрлі факторларына және факторлардың комбинацияларына ковариациялық талдауды жүргізуге жол беріледі. Мұндай рәсімнің мақсаты әртүрлі факторлардың комбинациялары туралы мәліметтерді біріктірудің бірыңғай жарамдылық мерзімін айқындау мақсатында мүмкіндіктерді тексеру болып табылады.

Толық статистикалық модель барлық әсерлердің және өзара іс-қимыл әсерлерінің "қиылысу нүктесі" және "көлбеу" параметрлерін, сондай-ақ параметрдің кездейсоқ қателіктерін беретін өлшемді қамтуы тиіс. Егер жоғарғы тәртіптердің өзара іс-қимыл аса мәнсіз деген негіздеме ұсынылса, онда модельге бұл параметрлерді енгізу талап етілмейді. Егер дайын дәрілік нысан үшін оны орағанға дейін алғашқы уақыттық нүкте нәтижелері алынса, онда контейнердің сыйымдылығы үшін толық модельден "қиылысу нүктесі" параметрін алып тастауға жол беріледі, өйткені контейнердің сыйымдылығының және (немесе) номиналды көлемдерінің әртүрлі нұсқаларының нәтижелері бір-біріне сәйкес келеді.

Факторлар мен факторлардың комбинацияларының арасындағы елеулі статистикалық айырмашылықтар байқалған-байқалмағанын көрсете отырып, біріктірілетіндігіне тестілерді сипаттау қажет. Біріктірілуге тексеруді жүргізудің дұрыс тәртібі кезінде алдымен "көлбеу" параметрінің біріктірілуі, содан кейін "қиылысу нүктесі" параметрінің біріктірілуі тестіленеді, ал өзара іс-қимыл әсерлері негізгі әсерлерге дейін тестіленеді. Мысалы, өзара іс-қимылдың жоғарғы тәртібінің "көлбеу" параметрін, содан кейін "қиылысу нүктесі" параметрін тексеруді бастауға және оны алдымен қарапайым негізгі әсерлердің "көлбеу" өлшемін, содан кейін "қиылысу нүктесі" өлшемін тексеру жолымен жалғастыруға жол беріледі. Алынған анағұрлым оңайлатылған модельді (барлық қалған өлшемдердің статистикалық маңыздылығын белілеуден кейін) жарамдылық мерзімін анықтау үшін пайдалануға жол беріледі.

Барлық тестілерді маңызының ұтымдылығы деңгейі кезінде жүргізу қажет. "Серия" өлшемін қамтитын өлшемге қатысты 0,25-ке тең, қалған өлшемдер үшін – 0,05-ке маңыздылық деңгейін пайдалану ұсынылады. Егер біріктірілуге тест нәтижесі бойынша әртүрлі факторлардың комбинациялардың мәліметтерінің біріктірілуіне жол берілетіні белгілі болса, онда біріктірілген мәліметтер үшін жарамдылық мерзімін анықтау осы бөлімнің 233-235-тармақтарында көзделген рәсімнің көмегімен жүзеге асырылады.

Егер біріктірілуін тексерудің нәтижесі бойынша кейбір факторлардың немесе факторлар комбинацияларының мәліметтерін біріктіруге жатпайтыны анықталса, 2 сценарий мүмкін болады: модельде қалған факторлардың және факторлардың комбинацияларының жарамдылық мерзімі жеке анықталады немесе бірыңғай жарамдылық мерзімі ретінде факторлардың және факторлар комбинацияларының барлық нұсқаларының ішінен анағұрлым қысқарак мерзімі таңдап алынады.

246. Басқа әдістер.

Сондай-ақ басқа статистикалық рәсімдерді де пайдалануға жол беріледі. Мысалы, көлбеулердің және орташа жарамдылық мерзімінің барабарлығын бағалау үшін мәліметтердің біріктірілуіне тест өткізу мақсатында тиісті рәсімдерді пайдалануға жол беріледі. Алайда мұндай рәсімді ертерек сипаттау, бағалау және негіздеу, сондай-ақ жекелеген жағдайларда мүше мемлекеттің уәкілетті органымен келісу қажет. Балама рәсімдердің статистикалық қасиеттерінің ұтымдылығын растау үшін жалған әрекет жасаған орынды (егер қолданылса).

#### **14. Шекті нұсқаларды (брекетингті) таңдау кезінде мәліметтерді талдау**

247. Осы бөлімнің 240 – 246-тармақтарында сипатталған статистикалық рәсімдерді, шекті нұсқаларды (брекетингті) талдауды пайдалана отырып зерттеу нәтижесі бойынша алынған тұрақтылық туралы мәліметтерді талдау кезінде пайдалануға жол беріледі. Мысалы, 3 дозада (S1, S2 және S3) және оларға қатысты контейнердің сыйымдылығының 2 шекті нұсқасы (P1 және P3) ғана зерттелген, шекті нұсқаларды (брекетингті) таңдауды пайдалана отырып жүргізілген зерттеуде зерделенген контейнерлердің сыйымдылығының 3 нұсқасында (P1, P2 және P3) берілген дәрілік препаратқа қатысты "дозалау – контейнердің сыйымдылығы" 3 комбинациясының ішінен 2 комбинацияның 6 жиынтық мәліметі алынатын болады. Жарамдылық мерзімін анықтау үшін осы бөлімнің 243-тармағына сәйкес мәліметтерді талдауға немесе осы бөлімнің 244 – 246-тармақтарына сәйкес жарамдылық мерзімін анықтаудың алдында біріктірілуге тест өткізуге жол беріледі.

Шекті нұсқаларын таңдау (брекетинг) дозаның шекті нұсқалары және контейнерлер сыйымдылығының нұсқалары бар дәрілік препараттардың тұрақтылығы дозаның аралық нұсқалары бар дәрілік препараттардың тұрақтылығын білдіреді. Егер статистикалық талдауға сәйкес шекті дозалаудағы немесе контейнерлер сыйымдылығының нұсқаларындағы дәрілік препараттың тұрақтылығы өзгешеленсе, аралық дозалаудағы немесе контейнерлер сыйымдылығының нұсқаларындағы дәрілік препарат шекті фактор нұсқасы бар тұрақтылығы аздау дәрілік препаратқа қарағанда тұрақтылығы көбірек болып танылмайды. Мысалы, егер P1 көрсетілген шекті нұсқаларды (брекетингті) таңдаудың үлгісінде тұрақтылық P3-ке қарағанда аз болса, онда P2 жарамдылық мерзімі осындай P1-ден аспауға тиіс. P1 және P3 арасындағы интерполяцияға жол берілмейді.

## **15. Матрицалық жоспарлауды көздейтін жоспар бойынша зерттеулердің мәліметтерін талдау**

248. Матрицалық жоспарлауға сәйкес әрбір жеке алынған уақыттық нүктеде сынаманың жалпы санының үлесі ғана зерделенеді. Осыған байланысты жарамдылық мерзімін айқындауға әсер етуге қабілеті бар барлық факторлар мен факторлар комбинацияларының зерттелетініне көз жеткізу қажет. Зерттеу және жарамдылық мерзімін анықтаудың нәтижелерін толық интерпретациялау үшін белгілі бір негізделген болжамдарды басшылыққа алу қажет. Мысалы, зерттелген сынаманың тұрақтылығы барлық сынаманың тұрақтылығын көрсететіні туралы болжам шындық болуы тиіс. Бұдан өзге, егер жоспар теңгерімді болмаса, онда кейбір факторлар немесе факторлардың өзара іс-қимылы зерттеуге кірмей түсіп қалуы мүмкін. Біріктірілуге жататын факторлар комбинацияларының әртүрлі нұсқаларына қатысты жоғарғы тәртіптегі факторлардың өзара іс-қимылының маңызы жоқ екендігі туралы болжам алға тартылуы мүмкін. Жоғарғы тәртіптегі параметрлердің маңызсыздығы туралы болжамды статистикалық тексеру, әдетте, мүмкін болмағандықтан, мұндай өзара іс-қимылдар расында да маңызсыз деген қосымша мәліметтермен бекітілген болжамдармен негізделген кезде ғана матрицалық жоспарлауды қолдану мүмкін болады.

Матрицалық жоспарлауды қолдана отырып жүргізілген зерттеу нәтижесі бойынша алынған тұрақтылық туралы мәліметтерді талдау үшін осы бөлімнің 240 – 246-тармақтарында көзделген статистикалық рәсімді пайдалануға жол беріледі. Статистикалық талдауда пайдаланылған болжамды және рәсімді сипаттау қажет. Атап айтқанда, өзара іс-қимылдың параметрі маңызсыз модельдің негізінде жатқан болжамдарды көрсету қажет. Егер өзара іс-қимыл моделінен факторларды алып тастау үшін алдын ала рәсім пайдаланылған болса, онда оны сипаттау және негіздеу қажет. Жарамдылық мерзімін анықтау үшін пайдаланылған соңғы модельді сипаттап көрсету қажет. Жарамдылық мерзімін айқындауды модельде қалған әрбір өлшем бойынша жүзеге асыру қажет. Матрицалық жоспарлауды пайдалану зерттеулердің толық жоспарын пайдалану кезінде алынған жарамдылық мерзіміне қарағанда, жарамдылық мерзімінің төмендетілген мәнін беруі мүмкін.

Егер зерттеулердің жоспары шекті нұсқаларын таңдауды және матрицалық жоспарлауды көздесе, осы бөлімнің 240 – 246-тармақтарында көзделген статистикалық рәсімді қолдануға жол беріледі.

## **X. Тұрақтылықты тіркеуден кейінгі зерттеу**

### **1. Жалпы ережелер**

249. Осы бөлімде тұрақтылық туралы мәліметтерге қойылатын талаптар келтірілген, оларды Тіркеу және сараптау қағидаларына сәйкес дәрілік препараттың тіркеу досьесіне өзгерістер енгізуді негіздеу мақсатында ұсыну қажет. Осы бөлімде IA және IB типіндегі өзгерістерді енгізу туралы жалпы нұсқаулықтар ұсынылған және III типінің анағұрлым жиі өзгерістері кезіндегі мәліметтерге қойылатын талаптар каралады. Осы бөлім фармацевтикалық субстанциялардың және дәрілік препараттардың тұрақтылығына қойылатын және Тіркеу және сараптау қағидаларына № 19 қосымшасында қамтылған талаптарды түсіндіреді және толықтырады.

250. Осы бөлімнің ережелері фармацевтикалық субстанцияларға және химиялық синтез жолымен алынған тиісті дәрілік препараттарға қолданылады. Радиофармацевтикалық препараттар, биологиялық (иммунологиялық) препараттар және биотехнологиялық жолмен алынған препараттар осы бөлімнің қолданылу аясына кірмейді.

251. Егер енгізілетін өзгерістер дайын препараттың немесе фармацевтикалық субстанциялардың тұрақтылығы туралы мәліметтерді алуды талап етсе, оларға қатысты міндеттемелер алынған серияларды қоса алғанда, қажетті тұрақтылықты зерттеулерді барлық жағдайларда дәрілік препаратты тіркеу кезінде референтті мемлекеттің уәкілетті органы (сараптама ұйымы) мақұлдаған жарамдылық мерзімі (қайта зерттеулерге дейінгі кезең) ішінде жалғастырған дұрыс. Егер сақтау кезінде тұрақтылық көрсеткіштерінен ауытқушылықтар мысалы, ерекшеліктердің (оның ішінде әлеуетті) сәйкессіздігі анықталса, бұл туралы тиісті дәрілік препаратқа тіркеу куәлігін берген мүше мемлекеттің уәкілетті органдарын дереу хабардар ету қажет.

252. Өзгерістерді енгізу мақсатында тұрақтылық зерттеулерінің көлемі мен жоспары мыналарды ескере отырып фармацевтикалық субстанцияларды және дайын препараттарды зерттеу нәтижесі бойынша жинақталған біліммен және тәжірибемен айқындалады:

а) фармацевтикалық субстанциялардың жағдайында: стресстік зерттеулердің нәтижелерін (егер қолданылса) (өсімдік препараттарын қоспағанда) қоса алғанда, тұрақтылықтың бейіні, ұзақ мерзімді және жедел зерттеулер жағдайындағы зерттеулердің нәтижесі бойынша қосымша мәліметтер, негізгі мәліметтер;

б) дайын препараттар жағдайында: ұзақ мерзімді және жедел зерттеулер жағдайындағы зерттеулердің нәтижесі бойынша қосымша мәліметтер, негізгі мәліметтер.

253. Кез келген өзгерістер кезінде өтініш беруші определяет енгізілген өзгерістердің сапа көрсеткіштеріне және фармацевтикалық субстанциялардың және (немесе) дайын дәрілік препараттардың тұрақтылығына әсерін айқындайды.

254. Егер тұрақтылық туралы мәліметтер талап етілсе, зерттеулердің шарттарын таңдау осы Талаптардың III – VII бөлімдеріне сәйкес жүзеге асырылады.

Тұрақтылықты зерттеу үшін осы Талаптардың VIII бөліміне сәйкес шекті нұсқаларын таңдау (брекетинг) және матрицалық жоспарлау қолданылуы мүмкін.

255. Ұзақ мерзімді және жедел зерттеулердің шарттарын пайдалана отырып, осы бөлімде сипатталған сұратылған уақыт аралығын қоса алғанда, өзгертілген фармацевтикалық субстанциялардың немесе дәрілік препараттың, тұрақтылығын зерттеудің нәтижелерін өзгертілмеген фармацевтикалық субстанциялардың немесе дәрілік препараттың жүргізілген зерттеулерімен салыстырған дұрыс. Бұл тұрақтылық бейініне теріс әсердің болмауын қамтамасыз етеді, яғни фармацевтикалық субстанцияларға немесе дәрілік препаратқа ерекшеліктердің шектері ұсынылған қайта зерттеулерге дейінгі кезеңнің немесе жарамдылық мерзімінің соңында сақталатын болады. Өзгерістермен ұсынылатын өзгертілмеген препараттың салыстырмалы мәліметтері өткен зерттеулерде негізделуі мүмкін.

Дәрілік өсімдік шикізатына, аралық өнімдерге және тиісті дәрілік өсімдік препараттарына қатысты да Комиссия бекітетін дәрілік өсімдік препараттарының сапасы бойынша нұсқаулық қолданылуы тиіс. Өтініш берушінің негіздемесі және 25 C-тан төмен жағдайда препаратты сақтау шарттары туралы ақпарат болған кезде жедел немесе аралық зерттеулер жағдайында өсімдік шикізатын және дәрілік өсімдік препараттарын зерттеуді жүргізбеуге жол беріледі.

Егер экстраполяцияға жол берілсе, осы бөлімнің 3 кіші бөліміне жүгінген жөн.

256. I типтегі өзгерістер.

Егер тіркеу досьесіне енгізілетін өзгерістер Тіркеу және сараптау қағидаларына № 19 қосымшада көрсетілген IA типіндегі өзгерістердің критерийлерін қанағаттандырса, және Тіркеу және сараптау қағидаларына № 19 қосымшаның V толықтыруымен көзделген тұрақтылық туралы мәліметтерді ұсыну қажет.

Тіркеу және сараптау қағидаларына № 19 қосымшаға сәйкес IB типіндегі өзгеріс ол кезде әрқашан тұрақтылық туралы мәліметтерді ұсыну талап етілетін өзгеріс болып табылады. Тіркеу және сараптау қағидаларына № 19 қосымшаның V толықтыруында оған талап етілетін құжаттамамен бірге енгізілген IB типіндегі өзгерістердің әртүрлі нұсқаларының үлгілері келтіріледі. Егер өзгеріс тіркеу досьесіне ұсыну кезінде қажетті тұрақтылыққа әсер ете алса, тұрақтылық туралы мәліметтер Тіркеу және сараптау қағидаларына № 19 қосымшаның V толықтыруында көрсетілген. Өзге жағдайларда Тіркеу және сараптау қағидаларына № 19 қосымшаның V толықтыруында жеке сипатталмаған IB типіндегі өзгерістер, тұрақтылық туралы қажетті мәліметтердің көлемі әрбір жеке жағдайда анықталады. Тіркеу және сараптау қағидаларына № 19 қосымшаның V толықтыруына үлгілер ретінде енгізілген көрсетілген өзгерістерге қойылатын арнайы талаптарды есепке алу қажет.

257. II типтегі өзгерістер Тіркеу және сараптау қағидаларына № 19 қосымшаның V толықтыруында сипатталған, бұл ретте ондағы көрсетілген жағдайлардың көпшілігінде

мұндай өзгерістерді енгізген кезде қажетті мәліметтерге қойылатын талаптар Тіркеу және сараптау қағидаларына № 19 қосымшаның V толықтыруында қамтылмаған.

Бұдан әрі келтірілген II типтегі өзгерістер Тіркеу және сараптау қағидаларына № 19 қосымшаның V толықтыруында келтірілген II типтегі жекелеген өзгерістерге қатысты. Төменде көрсетілген тұрақтылық туралы мәліметтер өзгерістерге байланысты берілетін құжаттаманың бір бөлігі болуы тиіс.

258. Б.І.а.1.б өзгеріс коды (Тіркеу және сараптау қағидаларының № 19 қосымшасына сәйкес келтірілген). Фармацевтикалық субстанцияларды өндіру кезінде пайдаланылатын бастапқы материалды (реактивтің, аралық өнімнің) өндірушінің өзгертуі немесе фармацевтикалық субстанцияларды (егер қолданылса, сапаны бақылау жөніндегі алаңды қоса алғанда) өндірушінің өзгертуі, фармацевтикалық субстанциялар, егер дәрілік препараттың тіркеу досьесінде Еуропа фармакопеясына сәйкестік сертификаты, Фармакопкея Одағына немесе мүше мемлекеттердің фармакопеясына сәйкестік сертификаты болмаса: фармацевтикалық субстанциялардың шеберлік-файлына негізделген жаңа фармацевтикалық субстанцияларды өндірушіні енгізу.

Фармацевтикалық субстанциялардың шеберлік-файлына негізделген жаңа фармацевтикалық субстанцияларды өндірушіні енгізу кезінде тұрақтылық туралы мәліметтерді фармацевтикалық субстанцияларды өндірушінің шеберлік-файлының бөлігіне енгізу қажет.

Фармацевтикалық субстанциялардың тұрақтылық туралы мәліметтеріне қатысты осы Талаптардың VI бөлімінде қамтылған нұсқаулықтарды ұстану қажет.

Егер фармацевтикалық субстанциялардың сапа көрсеткіштерінің өзгерісі дайын дәрілік препараттың тұрақтылығының төмендеуіне алып келуі мүмкін болса, көлемі тәжірибелік-өнеркәсіптік серияларынан аз болмайтын соңғысының кемінде 2 сериясының ұзақ мерзімді және жедел зерттеу жағдайларындағы тұрақтылығы туралы 6 айлық қосымша мәліметтер талап етілуі мүмкін.

259. Б.І.а.1.в. өзгеріс коды. Фармацевтикалық субстанцияларды өндіру кезінде пайдаланылатын бастапқы материалды (реактивтің, аралық өнімнің) өндірушінің өзгертуі немесе фармацевтикалық субстанцияларды (егер қолданылса, сапаны бақылау жөніндегі алаңды қоса алғанда) өндірушінің өзгертуі, фармацевтикалық субстанциялар, егер дәрілік препараттың тіркеу досьесінде Еуропа фармакопеясына сәйкестік сертификаты, Фармакопкея Одағына немесе мүше мемлекеттердің фармакопеясына сәйкестік сертификаты болмаса: ұсынылатын өндіруші синтездің бірден өзгешеленетін тәсілін немесе өндіріс шартын пайдаланады, олар фармацевтикалық субстанциялардың біліктілікті талап ететін сапалық және (немесе) сандық бейінінің қоспаларын немесе биоқолжетімділікке әсер ететін физикалық-химиялық қасиеттер сияқты маңызды сапа көрсеткіштерді өзгертуі мүмкін.

Фармацевтикалық субстанциялардың тұрақтылық туралы мәліметтеріне қатысты осы Талаптардың V бөлімінде қамтылған нұсқаулықтарды ұстану қажет.

Егер фармацевтикалық субстанциялардың сапа көрсеткіштерінің өзгерісі дайын дәрілік препараттың тұрақтылығының төмендеуіне әкеп соғуы мүмкін болса, көлемі тәжірибелік-өнеркәсіптік серияларынан аз болмайтын соңғысының кемінде 2 сериясының ұзақ мерзімді және жедел зерттеу жағдайларындағы тұрақтылығы туралы 6 айлық қосымша мәліметтер талап етілуі мүмкін.

260. Б.І.а.1.ж. өзгеріс коды. Фармацевтикалық субстанцияларды өндіру кезінде пайдаланылатын бастапқы материалды (реактивтің, аралық өнімнің) өндірушінің өзгертуі немесе фармацевтикалық субстанцияларды (егер қолданылса, сапаны бақылау жөніндегі алаңды қоса алғанда) өндірушінің өзгертуі, фармацевтикалық субстанциялар, егер дәрілік препараттың тіркеу досьесінде Еуропа фармакопеясына сәйкестік сертификаты, Фармакопкея Одағына немесе мүше мемлекеттердің фармакопеясына сәйкестік сертификаты болмаса: фармацевтикалық субстанциялардың шеберлік-файлы жоқ және фармацевтикалық субстанциялардың тіркеу досьесінің тиісті бөлімінің елеулі жаңаруын талап ететін жаңа фармацевтикалық субстанцияларды өндірушіні енгізу.

Фармацевтикалық субстанциялардың тұрақтылық туралы мәліметтеріне қатысты осы Талаптардың VI бөлімінде қамтылған нұсқаулықтарды ұстану қажет.

Егер фармацевтикалық субстанциялардың сапа көрсеткіштерінің өзгерісі дайын дәрілік препараттың тұрақтылығының төмендеуіне әкеп соғуы мүмкін болса, көлемі тәжірибелік-өнеркәсіптік серияларынан аз болмайтын соңғысының кемінде 2 сериясының ұзақ мерзімді және жедел зерттеу жағдайларындағы тұрақтылығы туралы 6 айлық қосымша мәліметтер талап етілуі мүмкін.

261. Б.І.а.2.б. өзгеріс коды. Фармацевтикалық субстанцияларды өндіру процесінің өзгеруі: дәрілік препараттың сапасына, қауіпсіздігіне немесе тиімділігіне елеулі әсер етуі мүмкін фармацевтикалық субстанцияларды өндіру процесінің елеулі өзгеруі. Фармацевтикалық субстанцияларды өндіру процесін өзгерту кезінде мына тәсілдерді пайдалануға жол беріледі.

Егер фармацевтикалық субстанциялардың сапа көрсеткіштерін (мысалы, физикалық қасиеттері, қоспаларының бейіні) өзгерту дайын дәрілік препараттың тұрақтылығының төмендеуіне әкеп соғуы мүмкін болса, өзгеріске дейінгі және өзгерістен кейінгі фармацевтикалық субстанциялардың ұзақ мерзімді және жедел зерттеулер жағдайындағы тұрақтылығы туралы салыстырылатын мәліметтерді ұсыну қажет:

тұрақты фармацевтикалық субстанциялар үшін – 1 серияға 3 айлық зерттеу жүргізу, оның көлемі тәжірибелік-өнеркәсіптік сериялардан аз болмайды (тұрақты фармацевтикалық субстанцияларды айқындау осы бөлімнің 3 кіші бөлімінде ұсынылған);

тұрақсыз фармацевтикалық субстанциялар үшін – 3 серияға 6 айлық зерттеу жүргізу, оның көлемі тәжірибелік-өнеркәсіптік сериялардан аз болмайды.

Егер фармацевтикалық субстанциялардың сапа көрсеткіштерінің өзгеруі дайын дәрілік препараттың тұрақтылығының төмендеуіне әкеп соғуы мүмкін болса, көлемі тәжірибелік-өнеркәсіптік серияларынан аз болмайтын соңғысының кемінде 2 сериясының ұзақ мерзімді және жедел зерттеу жағдайларындағы тұрақтылығы туралы 6 айлық қосымша мәліметтер талап етілуі мүмкін.

262. Б.І.а.2.г. өзгеріс коды. Фармацевтикалық субстанцияларды өндіру процесінің өзгеруі: өзгеріс дәрілік өсімдік препаратын қозғайды, нақты айтқанда: географиялық дереккөз, өндіру немесе дайындау. Фармацевтикалық субстанцияларды өндіру процесін өзгерту кезінде мына тәсілдерді пайдалануға жол беріледі.

Егер фармацевтикалық субстанциялардың сапа көрсеткіштерінің (мысалы, физикалық қасиеттері, қоспаларының бейіні) өзгеруі дайын дәрілік препараттың тұрақтылығының төмендеуіне әкеп соғуы мүмкін болса, өзгеруге дейінгі және өзгеруден кейінгі фармацевтикалық субстанциялардың ұзақ мерзімді және жедел зерттеулер жағдайындағы тұрақтылығы туралы салыстырылатын мәліметтерді ұсыну қажет:

тұрақты фармацевтикалық субстанциялар үшін – 1 серияға 3 айлық зерттеу жүргізу, оның көлемі тәжірибелік-өнеркәсіптік сериялардан аз болмайды (тұрақты фармацевтикалық субстанцияларды айқындау осы бөлімнің 3 кіші бөлімінде ұсынылған);

тұрақсыз фармацевтикалық субстанциялар үшін – 3 серияға 6 айлық зерттеу жүргізу, оның көлемі тәжірибелік-өнеркәсіптік сериялардан аз болмайды.

Егер фармацевтикалық субстанциялардың сапа көрсеткіштерінің өзгеруі дайын дәрілік препараттың тұрақтылығының төмендеуіне әкеп соғуы мүмкін болса, көлемі тәжірибелік-өнеркәсіптік серияларынан аз болмайтын соңғысының кемінде 2 сериясының ұзақ мерзімді және жедел зерттеу жағдайларындағы тұрақтылығы туралы 6 айлық қосымша мәліметтер талап етілуі мүмкін.

263. Б.І.в.1.б. өзгеріс коды. Фармацевтикалық субстанциялардың бастапқы орамасының өзгеруі: стерильді немесе мұздатылмаған биологиялық (иммунологиялық) фармацевтикалық субстанцияларға арналған сапалық және (немесе) сандық құрам.

Фармацевтикалық субстанциялардың бастапқы орамасының өзгеруі кезінде көлемі тәжірибелік-өнеркәсіптік серияларынан аз болмайтын фармацевтикалық субстанциялардың 2 сериясының ұзақ мерзімді және жедел зерттеу жағдайларындағы тұрақтылығы туралы 6 айлық салыстырылатын мәліметтер ұсынылуы қажет. Осы тармақтың ережелері биологиялық (иммунологиялық) фармацевтикалық субстанцияларға қолданылмайды.

264. Б.ІІ.а.3.б.2. өзгеріс коды. Дайын препараттың құрамының (қосалқы заттардың) өзгеруі: дәрілік препараттың сапасына, қауіпсіздігіне немесе тиімділігіне елеулі әсер



етуі мүмкін 1 немесе одан да көп қосалқы заттардың сапалық және сандық өзгеруі. Дайын препараттың құрамының өзгеруі кезінде мына тәсілдерді пайдалануға жол беріледі:

а) тұрақтылық көрсеткіштеріне қатысты стандартты дәрілік нысандар үшін (мысалы, дереу босатылатын қатты дәрілік нысандар, ерітінділер), фармацевтикалық субстанциялардың тұрақтылығы кезінде көлемі тәжірибелік-өнеркәсіптік серияларынан аз болмайтын фармацевтикалық субстанциялардың 2 сериясының ұзақ мерзімді және жедел зерттеу жағдайларындағы тұрақтылығы туралы 6 айлық салыстырылатын мәліметтер беру ұсынылады;

б) тұрақтылық көрсеткіштеріне қатысты сыни дәрілік нысандар үшін (мысалы, дәрілік нысандарды ұзарта отырып босату), немесе фармацевтикалық субстанциялардың тұрақсыздығы кезінде кемінде 3 бастапқы серияның ұзақ мерзімді және жедел зерттеу жағдайларындағы тұрақтылығы туралы 6 айлық салыстырылатын мәліметтер беру ұсынылады. 3 серияның 2-еуінің көлемі тәжірибелік-өнеркәсіптік серияның көлемінен аз болмайтын көлемде болуы тиіс.

265. Б.П.а.4.б. өзгеріс коды. Ішке қабылдауға арналған дәрілік нысандардың жабындысы массасының өзгеруі немесе капсуланың жабындысы массасының өзгеруі: ішекте еритін, модификацияланған немесе ұзарта отырып босатылатын дәрілік нысандардың жабындысы босатудың сыни факторы болып табылады.

Ішке қабылдауға арналған дәрілік нысандардың жабындысы массасының өзгеруі кезінде кемінде 3 бастапқы серияның ұзақ мерзімді және жедел зерттеу жағдайларындағы тұрақтылығы туралы 6 айлық салыстырылатын мәліметтер беру ұсынылады. 3 серияның 2-еуінің көлемі тәжірибелік-өнеркәсіптік серияның көлемінен аз болмайтын көлемде болуы тиіс.

266. Б.П.а.5. өзгеріс коды. Фармацевтикалық субстанциялар құрамын дозалаудың бірлігіне өзгермеушілігі кезінде (яғни мөлшерлену) бір дозадағы толық егілетін парентералды препараттың концентрациясының өзгеруі.

Бір мөлшерлеудегі толық егілетін парентералды препараттың концентрациясының өзгеруі кезінде кемінде 3 бастапқы серияның ұзақ мерзімді және жедел зерттеу жағдайларындағы тұрақтылығы туралы 6 айлық салыстырылатын мәліметтер беру ұсынылады. 3 серияның 2-еуінің көлемі тәжірибелік-өнеркәсіптік серияның көлемінен аз болмайтын көлемде болуы тиіс.

267. Б.П.б.1.в. өзгеріс коды. Дайын препараттың өндірістік процесінің бір бөлігіне немесе барлық өндіріс процесіне арналған өндірістік алаңды ауыстыру немесе қосу: серияларды шығаруды, серияларды бақылауды немесе екінші (тұтынушы) ораманы қоспағанда, күрделі өндірістік процестердің көмегімен өндірілетін биологиялық (иммунологиялық) дәрілік препараттарға немесе дәрілік нысандарға арналған өндірістік процесс жүзеге асырылатын алаң.

Осы тармақтың ережелері биологиялық (иммунологиялық) фармацевтикалық субстанцияларға және оған сәйкес келетін дайын препараттарға қолданылмайды.

Дайын препараттың өндірістік процесінің бір бөлігіне немесе барлық өндіріс процесіне арналған өндірістік алаң өзгерген (ауыстырылған немесе қосылған) кезде мына тәсілдерді пайдалануға жол беріледі.

Егер дайын дәрілік препараттың сапа көрсеткіштерін (мысалы, физикалық қасиеттері, қоспаларының бейіні) өзгерту оның тұрақтылығының төмендеуіне әкеп соғуы мүмкін болса, өзгертуге дейінгі және өзгертуден кейінгі дайын дәрілік препараттың ұзақ мерзімді және жедел зерттеулер жағдайындағы тұрақтылығы туралы салыстырылатын мәліметтерді ұсыну қажет:

тұрақтылық көрсеткіштеріне қатысты стандартты дәрілік нысандар үшін (мысалы, дереу босатылатын қатты дәрілік нысандар, ерітінділер), фармацевтикалық субстанциялардың тұрақтылығы кезінде көлемі тәжірибелік-өнеркәсіптік серияларынан аз болмайтын фармацевтикалық субстанциялардың 2 сериясының ұзақ мерзімді және жедел зерттеу жағдайларындағы тұрақтылығы туралы 6 айлық салыстырылатын мәліметтер беру ұсынылады;

тұрақтылық көрсеткіштеріне қатысты сыни дәрілік нысандар үшін (мысалы, дәрілік нысандарды ұзарта отырып босату), немесе фармацевтикалық субстанциялардың тұрақсыздығы кезінде кемінде 3 бастапқы серияның ұзақ мерзімді және жедел зерттеу жағдайларындағы тұрақтылығы туралы 6 айлық салыстырылатын мәліметтер беру ұсынылады. 3 серияның 2-еуінің көлемі тәжірибелік-өнеркәсіптік серияның көлемінен аз болмайтын көлемде болуы тиіс.

268. Б.П.б.3.б. өзгеріс коды. Дайын препаратты өндіру процесінің, аралық өнімді қоса алғанда, дайын препаратты өндіру кезінде пайдаланылатын өзгерістері: дәрілік препараттың сапасына, қауіпсіздігіне және тиімділігіне елеулі әсер етуі мүмкін өндіру процесінің елеулі өзгерістері. Дайын препаратты өндіру процесінің өзгеруі кезінде мынадай тәсілдерді пайдалануға жол беріледі.

Егер дайын препараттың сапа көрсеткіштерінің (мысалы, физикалық қасиеттері, қоспаларының бейіні) өзгеруі оның тұрақтылығының төмендеуіне әкеп соғуы мүмкін болса, өзгертуге дейінгі және өзгеруден кейінгі дайын дәрілік препараттың ұзақ мерзімді және жедел зерттеулер жағдайындағы тұрақтылығы туралы салыстырылатын мәліметтерді беру ұсынылады:

тұрақтылық көрсеткіштеріне қатысты стандартты дәрілік нысандар үшін (мысалы, дереу босатылатын қатты дәрілік нысандар, ерітінділер), фармацевтикалық субстанциялардың тұрақтылығы кезінде көлемі тәжірибелік-өнеркәсіптік серияларынан аз болмайтын фармацевтикалық субстанциялардың 2 сериясының ұзақ мерзімді және жедел зерттеу жағдайларындағы тұрақтылығы туралы 6 айлық салыстырылатын мәліметтер беру ұсынылады;

тұрақтылық көрсеткіштеріне қатысты сыни дәрілік нысандар үшін (мысалы, дәрілік нысандарды ұзарта отырып босату), немесе фармацевтикалық субстанциялардың тұрақсыздығы кезінде кемінде 3 бастапқы серияның ұзақ мерзімді және жедел зерттеу жағдайларындағы тұрақтылығы туралы 6 айлық салыстырылатын мәліметтер беру ұсынылады. 3 серияның 2-еуінің көлемі тәжірибелік-өнеркәсіптік серияның көлемінен аз болмайтын көлемде болуы тиіс.

269. Б.П.б.3.г. өзгеріс коды. Дайын препаратты өндіру процесінің, аралық өнімді қоса алғанда, дайын препаратты өндіру кезінде пайдаланылатын өзгерістері: стандартты емес терминалдық стерильдеу тәсілін енгізу.

Дайын препаратты өндіру процесінің өзгеруі кезінде мынадай тәсілдерді пайдалануға жол беріледі.

Егер дайын препараттың сапа көрсеткіштерінің (мысалы, физикалық қасиеттері, қоспаларының бейіні) өзгеруі оның тұрақтылығының төмендеуіне әкеп соғуы мүмкін болса, өзгеруге дейінгі және өзгеруден кейінгі дайын дәрілік препараттың ұзақ мерзімді және жедел зерттеулер жағдайындағы тұрақтылығы туралы салыстырылатын мәліметтерді беру ұсынылады:

тұрақтылық көрсеткіштеріне қатысты стандартты дәрілік нысандар үшін (мысалы, дереу босатылатын қатты дәрілік нысандар, ерітінділер), фармацевтикалық субстанциялардың тұрақтылығы кезінде көлемі тәжірибелік-өнеркәсіптік серияларынан аз болмайтын фармацевтикалық субстанциялардың 2 сериясының ұзақ мерзімді және жедел зерттеу жағдайларындағы тұрақтылығы туралы 6 айлық салыстырылатын мәліметтер беру ұсынылады;

тұрақтылық көрсеткіштеріне қатысты сыни дәрілік нысандар үшін (мысалы, дәрілік нысандарды ұзарта отырып босату), немесе фармацевтикалық субстанциялардың тұрақсыздығы кезінде кемінде 3 бастапқы серияның ұзақ мерзімді және жедел зерттеу жағдайларындағы тұрақтылығы туралы 6 айлық салыстырылатын мәліметтер беру ұсынылады. 3 серияның 2-еуінің көлемі тәжірибелік-өнеркәсіптік серияның көлемінен аз болмайтын көлемде болуы тиіс.

270. Б.П.б.3.д. өзгеріс коды. Дайын препаратты өндіру процесінің, аралық өнімді қоса алғанда, дайын препаратты өндіру кезінде пайдаланылатын өзгерістері: фармацевтикалық субстанцияларға қатысты пайдаланылатын артық болуды енгізу немесе ұлғайту.

Дайын препаратты өндіру процесінің өзгеруі кезінде мынадай тәсілдерді пайдалануға жол беріледі.

Егер дайын препараттың сапа көрсеткіштерінің (мысалы, физикалық қасиеттері, қоспаларының бейіні) өзгеруі оның тұрақтылығының төмендеуіне әкеп соғуы мүмкін болса, өзгеруге дейінгі және өзгеруден кейінгі дайын дәрілік препараттың ұзақ мерзімді және жедел зерттеулер жағдайындағы тұрақтылығы туралы салыстырылатын мәліметтерді беру ұсынылады:

тұрақтылық көрсеткіштеріне қатысты стандартты дәрілік нысандар үшін (мысалы, дереу босатылатын қатты дәрілік нысандар, ерітінділер), фармацевтикалық субстанциялардың тұрақтылығы кезінде көлемі тәжірибелік-өнеркәсіптік серияларынан аз болмайтын фармацевтикалық субстанциялардың 2 сериясының ұзақ мерзімді және жедел зерттеу жағдайларындағы тұрақтылығы туралы 6 айлық салыстырылатын мәліметтер беру ұсынылады;

тұрақтылық көрсеткіштеріне қатысты сыни дәрілік нысандар үшін (мысалы, дәрілік нысандарды ұзарта отырып босату), немесе фармацевтикалық субстанциялардың тұрақсыздығы кезінде кемінде 3 бастапқы серияның ұзақ мерзімді және жедел зерттеу жағдайларындағы тұрақтылығы туралы 6 айлық салыстырылатын мәліметтер беру ұсынылады. 3 серияның 2-еуінің көлемі тәжірибелік-өнеркәсіптік серияның көлемінен аз болмайтын көлемде болуы тиіс.

271. Б.П.б.4.г. өзгеріс коды. Дәрілік препараттың сериясының өлшемінің (серия өлшемінің диапазонын қоса алғанда): өзгеріс өндірістің кешенді процестерінің көмегімен шығарылатын басқа дәрілік нысандарды қамтиды.

Дайын препараттың сериясының өзгеруі кезінде мынадай тәсілдерді пайдалануға жол бері.

Егер дайын препараттың сапа көрсеткіштерінің (мысалы, физикалық қасиеттері, қоспаларының бейіні) өзгеруі оның тұрақтылығының төмендеуіне әкеп соғуы мүмкін болса, өзгеруге дейінгі және өзгеруден кейінгі дайын дәрілік препараттың ұзақ мерзімді және жедел зерттеулер жағдайындағы тұрақтылығы туралы салыстырылатын мәліметтерді беру ұсынылады:

тұрақтылық көрсеткіштеріне қатысты стандартты дәрілік нысандар үшін (мысалы, дереу босатылатын қатты дәрілік нысандар, ерітінділер), фармацевтикалық субстанциялардың тұрақтылығы кезінде көлемі тәжірибелік-өнеркәсіптік серияларынан аз болмайтындай фармацевтикалық субстанциялардың 2 сериясының ұзақ мерзімді және жедел зерттеу жағдайларындағы тұрақтылығы туралы 6 айлық салыстырылатын мәліметтер беру ұсынылады;

тұрақтылық көрсеткіштеріне қатысты сыни дәрілік нысандар үшін (мысалы, дәрілік нысандарды ұзарта отырып босату), немесе фармацевтикалық субстанциялардың тұрақсыздығы кезінде кемінде 3 бастапқы серияның ұзақ мерзімді және жедел зерттеу жағдайларындағы тұрақтылығы туралы 6 айлық салыстырылатын мәліметтер беру ұсынылады. 3 серияның 2-еуінің көлемі тәжірибелік-өнеркәсіптік серияның көлемінен аз болмайтын көлемде болуы тиіс.

272. Б.П.д.1.а.3. өзгеріс коды. Дәрілік препараттың бастапқы орамасының өзгеруі: стерильді дәрілік препараттардың және биологиялық (иммунологиялық) дәрілік препараттардың сапалық және сандық құрамы.

Осы тармақтың ережелері биологиялық (иммунологиялық) фармацевтикалық субстанцияларға және оған сәйкес келетін дайын препараттарға қолданылмайды.

Дәрілік препараттың бастапқы орамасының өзгеруі кезінде мынадай тәсілдерді пайдалануға жол беріледі.

Егер өзгерулердің нәтижесінде аз қорғау қасиеттері төмен ораманы пайдалану күтілсе немесе өзара іс-қимыл тәуекелі кезінде (жұмсақ және сұйық дәрілік нысандарға қатысты басымдықпен) кемінде 3 бастапқы серияның ұзақ мерзімді және жедел зерттеу жағдайларындағы тұрақтылығы туралы 6 айлық салыстырылатын мәліметтер беру ұсынылады. 3 серияның 2-еуінің көлемі тәжірибелік-өнеркәсіптік серияның көлемінен аз болмайтын көлемде болуы тиіс, 3-ші серианың көлемі аз болуы мүмкін.

273. Б.П.д.1.а.4. өзгеріс коды. Дәрілік препараттың бастапқы орамасының өзгеруі: сапалық және сандық құрамы. Өзгеріс сақтау шарттары өзгерген және (немесе) жарамдылық мерзімі қысқарған кезде аз қорғау қасиеттеріне ие ораманы қамтиды.

Дәрілік препараттың бастапқы орамасының өзгеруі кезінде мынадай тәсілді пайдалануға жол беріледі.

Қорғау қасиеттері төмен ораманы пайдалану кезінде немесе өзара іс-қимыл тәуекелі кезінде (жұмсақ және сұйық дәрілік нысандарға қатысты басымдықпен) кемінде 3 бастапқы серияның ұзақ мерзімді және жедел зерттеу жағдайларындағы тұрақтылығы туралы 6 айлық салыстырылатын мәліметтер беру ұсынылады. 3 серияның 2-еуінің көлемі тәжірибелік-өнеркәсіптік серияның көлемінен аз болмайтын көлемде болуы тиіс, 3-ші серианың көлемі аз болуы мүмкін.

274. Б.П.д.1.б.2. өзгеріс коды. Дәрілік препараттың бастапқы орамасының өзгеруі: контейнер түрінің өзгеруі немесе жаңа контейнерді қосу. Стерильді дәрілік препараттар және биологиялық (иммунологиялық) дәрілік препараттар.

Осы тармақтың ережелері биологиялық (иммунологиялық) фармацевтикалық субстанцияларға және оған сәйкес келетін дайын препараттарға қолданылмайды.

Дәрілік препараттың бастапқы орамасының өзгеруі кезінде мынадай тәсілді пайдалануға жол беріледі.

Қорғау қасиеттері төмен ораманы пайдалану кезінде немесе өзара іс-қимыл тәуекелі кезінде (жұмсақ және сұйық дәрілік нысандарға қатысты басымдықпен) кемінде 3 бастапқы серияның ұзақ мерзімді және жедел зерттеу жағдайларындағы тұрақтылығы туралы 6 айлық салыстырылатын мәліметтер беру ұсынылады. 3 серияның 2-еуінің көлемі тәжірибелік-өнеркәсіптік серияның көлемінен аз болмайтын көлемде болуы тиіс, 3-ші серияның көлемі аз болуы мүмкін.

275. Б.П.д.4.б. өзгеріс коды. Нысандардың немесе контейнердің сыйымдылығының не қаптаманың (бастапқы ораманың) өзгеруі: Нысандардың немесе сыйымдылықтың өзгеруі орама материалының сыни көрсеткіштерін қамтиды, олар елеулі дәрежеде дәрілік препаратты жеткізуге, оларды қолдануға, олардың қауіпсіздігіне немесе тұрақтылығына ықпал етуі мүмкін.

Дайын препараттың тұрақтылығына елеулі әсер етуі мүмкін оның өзгеруі кезінде мынадай тәсілді пайдалануға жол беріледі.

Егер дайын препараттың сапа көрсеткіштерінің (мысалы, физикалық қасиеттері, қоспаларының бейіні) өзгеруі оның тұрақтылығының төмендеуіне әкеп соғуы мүмкін болса, өзгеруге дейінгі және өзгеруден кейінгі дайын дәрілік препараттың ұзақ мерзімді және жедел зерттеулер жағдайындағы тұрақтылығы туралы салыстырылатын мәліметтерді беру ұсынылады:

тұрақтылық көрсеткіштеріне қатысты стандартты дәрілік нысандар үшін (мысалы, дереу босатылатын қатты дәрілік нысандар, ерітінділер), фармацевтикалық субстанциялардың тұрақтылығы кезінде көлемі тәжірибелік-өнеркәсіптік серияларынан аз болмайтын фармацевтикалық субстанциялардың 2 сериясының ұзақ мерзімді және жедел зерттеу жағдайларындағы тұрақтылығы туралы 6 айлық салыстырылатын мәліметтер беру ұсынылады;

тұрақтылық көрсеткіштеріне қатысты сыни дәрілік нысандар үшін (мысалы, дәрілік нысандарды ұзарта отырып босату), немесе фармацевтикалық субстанциялардың тұрақсыздығы кезінде кемінде 3 бастапқы серияның ұзақ мерзімді және жедел зерттеу жағдайларындағы тұрақтылығы туралы 6 айлық салыстырылатын мәліметтер беру ұсынылады. 3 серияның 2-еуінің көлемі тәжірибелік-өнеркәсіптік серияның көлемінен аз болмайтын көлемде болуы тиіс, 3-ші серияның көлемі аз болуы мүмкін.

276. Б.П.д.5.в. өзгеріс коды. Дәрілік препараттың орамасының сыйымдылығының өзгеруі: стерильді көп дозадағы (ішінара алынатын бір дозадағы) парентералды дәрілік препараттардың және биологиялық (иммунологиялық) көп дозадағы парентералды дәрілік препараттардың номиналдық массасының (номиналдық көлемінің) өзгеруі.

Осы тармақтың ережелері биологиялық (иммунологиялық) фармацевтикалық субстанцияларға және оған сәйкес келетін дайын препараттарға қолданылмайды.

Дайын препараттың орамасының сыйымдылығының өзгеруі кезінде мынадай тәсілді пайдалануға жол беріледі.

Егер дайын препараттың сапа көрсеткіштерінің (мысалы, қоспаларының бейіні) өзгеруі оның тұрақтылығының төмендеуіне әкеп соғуы мүмкін болса, өзгеруге дейінгі және өзгеруден кейінгі дайын дәрілік препараттың ұзақ мерзімді және жедел зерттеулер жағдайындағы тұрақтылығы туралы салыстырылатын мәліметтерді беру ұсынылады, нақты айтқанда: кемінде 3 бастапқы серияның ұзақ мерзімді және жедел зерттеу жағдайларындағы тұрақтылығы туралы 6 айлық салыстырылатын мәліметтер беру ұсынылады. 3 серияның 2-еуінің көлемі тәжірибелік-өнеркәсіптік серияның көлемінен аз болмайтын көлемде болуы тиіс, 3-ші серияның көлемі аз болуы мүмкін.

## **2. Оларға қатысты міндеттемелер алынған сериялар**

277. Дайын препараттың тұрақтылығы туралы мәліметтерді алуды талап ететін IA және IB типіндегі барлық өзгерістерге қатысты оларға қатысты міндеттеме алынған серияларға қатысты кейінгі зерттеулер жүргізу қажет.

278. Дайын препараттың тұрақтылығы туралы мәліметтерді алуды талап ететін II типіндегі барлық өзгерістерге қатысты, ұзақ мерзімді зерттеулердің жағдайындағы тұрақтылықты зерттеу хаттамасына сәйкес мақұлданған өзгерістерге сәйкес өндірілген алғашқы өнеркәсіптік серияны зерделеу қажет. Дәрілік препараттың тұрақтылығын зерттеу хаттамасы, оған белгіленген тәртіппен өзгерістер енгізу жағдайын қоспағанда, оны беру кезіндегі тіркеу досьесіне сәйкес келуі тиіс. Тұрақтылықты зерттеулердің ұзақтығы кемінде дәрілік препараттың жарамдылық мерзімін қамтуы тиіс. Мұндай зерттеулердің нәтижелерін мүше мемлекеттердің уәкілетті органдарының сұрауы бойынша ұсыну қажет. Дәрілік препараттың немесе фармацевтикалық субстанциялардың тұрақтылығын қамтамасыз етумен байланысты проблемалар анықталған жағдайда, бұл туралы мүше мемлекеттердің уәкілетті органдарын дереу хабардар ету қажет.

### **3. Мәліметтерді талдау**

279. Егер ұсынылатын мәліметтерге сәйкес сулы негіздегі жартылай өткізгіш контейнерлердегі препараттарға қатысты ұзақ мерзімді (25 С температура және 60 % салыстырмалы ылғалдылық кезінде немесе 30 С температура және 65 % салыстырмалы ылғалдылық кезінде) және жедел (40 С температура және 75 % салыстырмалы ылғалдылық кезінде) сақтау жағдайларында немесе осы Талаптардың II, IV, VI және VII бөлімдерінде сипатталған жағдайлар кезінде фармацевтикалық субстанциялардың немесе дәрілік препараттың тұрақтылығына қатысты теріс мәліметтер анықталмаса, онда бастапқы мәліметтермен салыстыру нәтижесі бойынша бұрын мақұлданған қайта зерттеулерге дейінгі кезеңді немесе жарамдылық мерзімін сақтауға жол беріледі. Препараттың тұрақтылығына теріс әсер анықталған жағдайда жаңа жарамдылық мерзімін белгілеу қажет. Зерттеулердің мәліметтерін экстраполяциялау мүмкіндігі туралы мәселе әр жағдайда тұрақтылықты зерттеудің ұсынылған мәліметтерінің нәтижесі бойынша шешіледі.

280. Егер шынайы уақыт жағдайында ұсынылған мәліметтер жедел немесе аралық жағдайлардағы жүргізілген зерттеулердің нәтижелерімен расталса, ағымдағы уақыт кезінде жүргізілген зерттеулердің нәтижесі бойынша белгіленген мерзімнен тыс қайта зерттеулерге дейінгі кезеңді немесе жарамдылық мерзімін ұлғайтуға жол беріледі. Егер ұзақ мерзімді және жедел зерттеулердің мәліметтері елеусіз өзгерістер немесе өзгерістердің және кішігірім вариабельділіктің жоқтығы не оның жоқтығы туралы куәландырса, онда ұсынылатын қайта зерттеулерге дейінгі кезеңді ұзақ мерзімді зерттеулермен қамтылған мерзімнен 2 есеге дейін, бірақ 12 айдан аспайтын мерзімге экстраполяциялау мүмкін болады. Фармацевтикалық субстанциялардың немесе дайын препараттың өзгерісінен кейін экстраполяциялауға жол берілетін және тұрақтылыққа

теріс әсер бермейтін әрбір жағдайда жеке айқындалатын дәреже көп жағдайда алынған мәліметтердің уақыт, вариабельділік бойынша өзгерістеріне, ұсынылатын сақтау шарттарына және жүргізілген статистикалық талдаудың көлеміне байланысты болады.

Дәрілік препараттар мен  
фармацевтикалық  
субстанциялардың  
тұрақтылығын зерттеуге  
қойылатын талаптарға  
№ 1 ҚОСЫМША

## Климаттық аймақтарға байланысты тұрақтылыққа ұзақ мерзімді зерттеулерді жүргізу ШАРТТАРЫ

Климаттық аймақтарға байланысты тұрақтылыққа ұзақ мерзімді зерттеулер жүргізуге ұсынылатын шарттар

1-кесте

Климаттық аймақ	Сипаттамасы	Параметрі (ашық ауада өлшенген жылдық орташа температура немесе су буындағы орташа парциалдық қысым)	Ұзақ мерзімді зерттеулерді ( температура және салыстырмалы ылғалдылық) жүргізудің шарттары
I	Орташа климат	$\leq 15\text{ }^{\circ}\text{C}$ немесе $\leq 11\text{ гПа}$	21 °C және 45 %
II	Субтропикалық немесе жерорта теңізінің климаты	$> 15\text{ }^{\circ}\text{C}$ -дан $22\text{ }^{\circ}\text{C}$ -қа дейінгі немесе $> 11\text{ гПа}$ -дан $18\text{ гПа}$ -ға дейін	25 °C және 60 %
III	Ыстық және құрғақ климат	$> 22\text{ }^{\circ}\text{C}$ немесе $\leq 15\text{ Па}$	30 °C және 35 %
IV A	Ыстық және ылғалды климат	$> 22\text{ }^{\circ}\text{C}$ немесе $> 15\text{ гПа}$ -дан $27\text{ гПа}$ -ға дейін	30 °C және 65 %
IV B	Ыстық және өте ылғал климат	$> 22\text{ }^{\circ}\text{C}$ немесе $> 27\text{ гПа}$	30 °C және 75 %

ДСҰ елдері үшін тұрақтылыққа ұзақ мерзімді зерттеулерді жүргізуге ұсынылатын шарттар

2-кесте

Елдің атауы	Ұзақ мерзімді зерттеулерді ( температура және салыстырмалы ылғалдылық) жүргізу шарттары
Аустралия Одағы	25 °C және 60 % немесе 30 °C және 65 %
Австрия Республикасы	25 °C және 60 % немесе 30 °C және 65 %



Әзербайжан	30 °C және 65 %
Албания	25 °C және 60 %
Алжир	25 °C және 60 %
Андорра	25 °C және 60 %
Ангола	30 °C және 65 %
Антигуа және Барбуда	30 °C және 75 %
Аргентина	25 °C және 60 %
Армения	25 °C және 60 %
Ауғаныстан	30 °C және 65 %
Багам аралдары	30 °C және 65 %
Бангладеш	30 °C және 65 %
Барбадос	30 °C және 75 %
Бахрейн	30 °C және 65 %
Беларусь Республикасы	25 °C және 60 %
Белиз	30 °C және 65 %
Бельгия	25 °C және 60 % немесе 30 °C және 65 %
Бенин	30 °C және 65 %
Болгария	25 °C және 60 % немесе 30 °C және 65 %
Боливариан Венесуэла Республикасы	30 °C және 70 % немесе 30 °C және 75 %
Боливия	30 °C және 70 % немесе 30 °C және 75 %
Босния және Герцеговина	25 °C және 60 %
Ботсвана	25 °C және 60 %
Бразилия	30 °C және 75 %
Бруней-Даруссалам	30 °C және 75 %
Буркина-Фасо	30 °C және 65 %
Бурунди	30 °C және 65 %
Бутан	30 °C және 65 %
Македония Республикасы	25 °C және 60 % немесе 30 °C және 65 %
Вануату	30 °C және 65 %
Мажарстан	25 °C және 60 % немесе 30 °C және 65 %
Вьетнам	30 °C және 75 %
Габон	30 °C және 65 %
Гаити	30 °C және 65 %
Гайана	30 °C және 70 % немесе 30 °C және 75 %
Гамбия	30 °C және 65 %
Гана	30 °C және 75 %

Гватемала	30 °C және 65 %
Гвинея	30 °C және 65 %
Гвинея-Бисау	30 °C және 65 %
Германия Федеративтік Республикасы	25 °C және 60 % немесе 30 °C және 65 %
Гондурас	30 °C және 65 %
Гренада	30 °C және 65 %
Греция	25 °C және 60 % немесе 30 °C және 65 %
Грузия	25 °C және 60 %
Дания	25 °C және 60 % немесе 30 °C және 65 %
Конго Демократиялық Республикасы	30 °C және 65 %
Джибути	30 °C және 65 %
Доминикан Республикасы	30 °C және 65 %
Мысыр	30 °C және 65 %
Замбия	30 °C және 60 % немесе 30 °C және 65 %
Зимбабве	30 °C және 75 %
Израиль	30 °C және 70 % немесе 30 °C және 75 %
Иордания	30 °C және 65 %
Йемен	30 °C және 65 %
Үндістан	30 °C және 70 %
Индонезия	30 °C және 75 %
Ирак	30 °C және 65 %
Иран (Ислам Республикасы)	30 °C және 65 %
Ирландия	25 °C және 60 % немесе 30 °C және 65 %
Исландия	25 °C және 60 %
Испания	25 °C және 60 % немесе 30 °C және 65 %
Италия	25 °C және 60 % немесе 30 °C және 65 %
Кабо-Верде	30 °C және 65 %
Қазақстан	25 °C және 60 %
Камбоджа	30 °C және 75 %
Камерун	30 °C және 75 %
Канада	30 °C және 65 %
Катар	30 °C және 65 %
Кения	30 °C және 65 %
Кипр	25 °C және 60 % немесе 30 °C және 65 %
Кирибати	30 °C және 65 %

Қытай	30 °С және 65 %
Колумбия	30 °С және 75 %
Комор аралдары	30 °С және 65 %
Конго	30 °С және 65 %
Корей Халықтық-Демократиялық Республикасы	25 °С және 60 %
Коста-Рика	30 °С және 65 %
Кот-д'Ивуар Республикасы	30 °С және 65 %
Куба	30 °С және 75 %
Кувейт	30 °С және 65 %
Қырғызстан	25 °С және 60 %
Латвия	25 °С және 60 % немесе 30 °С және 65 %
Лаос Халықтық-Демократиялық Республикасы	30 °С және 75 %
Лесото	30 °С және 75 %
Либерия	30 °С және 65 %
Ливан	25 °С және 60 %
Ливия Мемлекеті	25 °С және 60 %
Литва	25 °С және 60 % немесе 30 °С және 65 %
Люксембург	25 °С және 60 % немесе 30 °С және 65 %
Мадагаскар	30 °С және 65 %
Маврикий	30 °С және 65 %
Мавритания	30 °С және 65 %
Малави	30 °С және 60 %
Малайзия	30 °С және 75 %
Мали	30 °С және 65 %
Мальдив аралдары	30 °С және 65 %
Мальта	25 °С және 60 % немесе 30 °С және 65 %
Марокко	25 °С және 60 %
Маршалл Аралдары Республикасы	30 °С және 65 %
Мексика	25 °С және 60 %
Микронезия	30 °С және 65 %
Мозамбик	30 °С және 75 %
Монако	25 °С және 60 % немесе 30 °С және 65 %
Моңғолия	25 °С және 60 %
Мьянма	30 °С және 75 %
Намибия	30 °С және 65 %
Науру	30 °С және 65 %
Непал	30 °С және 75 %

Нигер	30 °C және 65 %
Нигерия	30 °C және 75 %
Нидерланды	25 °C және 60 % немесе 30 °C және 65 %
Никарагуа	30 °C және 65 %
Ниуэ Мемлекеттік құралымы	25 °C және 65 %
Жаңа Зеландия	25 °C және 60 % немесе 30 °C және 65 %
Норвегия	25 °C және 60 %
Біріккен Араб Әмірліктері	30 °C және 65 %
Оман	30 °C және 65 %
Кука Аралдары	30 °C және 65 %
Пәкістан	30 °C және 65 %
Палау	30 °C және 65 %
Панама	30 °C және 75 %
Папуа-Жаңа Гвинея	30 °C және 65 %
Парагвай	30 °C және 65 %
Перу	30 °C және 75 %
Польша	25 °C және 60 % немесе 30 °C және 65 %
Португалия	25 °C және 60 % немесе 30 °C және 65 %
Корея Республикасы	25 °C және 60 % немесе 30 °C және 65 %
Молдова Республикасы	25 °C және 60 %
Ресей Федерациясы	25 °C және 60 %
Руанда	30 °C және 65 %
Румыния	25 °C және 60 % немесе 30 °C және 65 %
Самоа Тәуелсіз Мемлекеті	30 °C және 65 %
Сан-Марино	25 °C және 60 %
Сан-Томе және Принсипи	30 °C және 75 %
Сауд Арабиясы	30 °C және 65 %
Свазиленд	30 °C және 60 %
Сейшель Аралдары	30 °C және 65 %
Сенегал	30 °C және 65 %
Сент-Винсент және Гренадин	30 °C және 75 %
Сент-Люсия	30 °C және 75 %
Сент-Китс және Невис	30 °C және 65 %
Сербия	25 °C және 60 %
Сингапур	30 °C және 75 %
Сирия Араб Республикасы	25 °C және 60 %

Словакия	25 °C және 60 % немесе 30 °C және 65 %
Словения	25 °C және 60 % немесе 30 °C және 65 %
Америка Құрама Штаттары	30 °C және 60 % немесе 30 °C және 65 %
Ұлыбритания және Солтүстік Ирландия Біріккен Корольдігі	25 °C және 60 % немесе 30 °C және 65 %
Доминикан Достастығы	30 °C және 65 %
Соломон Аралдары	30 °C және 65 %
Сомали	30 °C және 65 %
Судан	30 °C және 65 %
Суринам	30 °C және 70 % немесе 30 °C және 75 %
Сьерра-Леоне	30 °C және 75 %
Тәжікстан	25 °C және 60 %
Таиланд	30 °C және 75 %
Танзания	30 °C және 75 %
Тимор-Лешти	30 °C және 65 %
Того	30 °C және 75 %
Тонга	30 °C және 65 %
Тринидат және Тобаго	30 °C және 65 %
Тувалу	30 °C және 65 %
Тунис	25 °C және 60 %
Түрікменстан	25 °C және 60 %
Түркия	25 °C және 60 %
Уганда	30 °C және 65 %
Өзбекстан	25 °C және 60 %
Украина	25 °C және 60 %
Уругвай	30 °C және 60 %
Фиджи	30 °C және 65 %
Фнемесеппин	30 °C және 75 %
Финляндия	25 °C және 60 % немесе 30 °C және 65 %
Хорватия	25 °C және 60 %
Франция	25 °C және 60 % немесе 30 °C және 65 %
Орталық Африка Республикасы	30 °C және 75 %
Чад	30 °C және 65 %
Черногория	25 °C және 60 %
Чех Республикасы	25 °C және 60 % немесе 30 °C және 65 %
Чили	30 °C және 65 %

Швейцария Конфедерациясы	25 °C және 60 % немесе 30 °C және 65 %
Швеция Корольдігі	25 °C және 60 % немесе 30 °C және 65 %
Шри-Ланка	30 °C және 65 %
Эквадор	30 °C және 65 %
Эль-Сальвадор	30 °C және 65 %
Экваторлық Гвинея	30 °C және 65 %
Эритрея	30 °C және 65 %
Эстония	25 °C және 60 % немесе 30 °C және 65 %
Эфиопия	30 °C және 65 %
Оңтүстік Африка Республикасы	30 °C және 65 %
Ямайка	30 °C және 65 %

Дәрілік препараттар мен  
фармацевтикалық  
субстанциялардың  
тұрақтылығын зерттеуге  
қойылатын талаптарға  
№ 2 ҚОСЫМША

## **Дәрілік препараттар мен фармацевтикалық субстанцияларды сақтау шарттарына қатысты нұсқаулықтарға қойылатын ТАЛАПТАР**

### **I. Дәрілік препараттарды сақтау шарттары**

1. Дәрілік препараттың жалпы сипаттамаларында келтірілген келісуші дәрілік препараттардың тиісті сақтау шарттарын медициналық мақсатта қолдану жөніндегі нұсқаулыққа (қоса жүретін параққа) енгізу және Еуразиялық экономикалық комиссия Кеңесінің 2016 жылғы 3 қарашадағы № 88 шешімімен бекітілген Дәрілік препараттарды медициналық мақсатта қолдану жөніндегі нұсқаулыққа және дәрілік препараттардың жалпы сипаттамаларына қойылатын талаптарға және Еуразиялық экономикалық комиссия Кеңесінің 2016 жылғы 3 қарашадағы № 76 шешімімен бекітілген Медициналық мақсатта қолданылатын дәрілік заттарды және ветеринариялық дәрілік заттарды таңбалауға қойылатын талаптарға сәйкес дәрілік препараттың таңбалануында көрсету керек.

2. Дәрілік препараттың сақталу шарттары дәрілік препаратты зерттеулердің нәтижелерін бағалауға негізделуі тиіс.

3. Тұрақтылықты ұзақ мерзімді зерттеулердің (25 °C температура және 60 % салыстырмалы ылғалдылық) нәтижелерімен расталған және Еуразиялық экономикалық комиссия Алқасының 2018 жылғы 3 мамырдағы № 69 шешімімен бекітілген Дәрілік препараттардың және фармацевтикалық субстанциялардың тұрақтылығын зерттеуге

қойылатын талаптардың 66 – 84-тармақтарында көзделген (бұдан әрі – Тұрақтылықты зерттеуге қойылатын талаптар) мәліметтер жедел зерттеулердің немесе аралық зерттеулердің (егер қолданылса) нәтижелерімен расталуы тиіс.

4. Дәрілік препараттарды сақтау шарттары қолданушы оларды сақтай алатындай болуы тиіс. Таңбалауда көрсетілуге жататын дәрілік препаратты сақтау шарттары мен дәрілік препараттың тұрақтылығын зерттеу нәтижелері арасында тікелей байланыс болуы тиіс. "Бөлме температурасы" және "қоршаған ортаның жағдайы" сияқты терминдерді пайдалану ұтымсыз.

5. 1-кестеде келтірілген дәрілік препараттың тұрақтылығына зерттеулерді жүргізудің шарттарына байланысты таңбалауда көрсетілуге жататын дәрілік препарат туралы ақпарат. Таңбалаудағы басқа нұсқаулықтарға, егер 1-кестеде келтірілген сақтау шарттары сай келмейтінінен басқа жол жоқ және құжатпен расталған жағдайларда ғана жол беріледі. Ұсынылған сақтау шарттары практикада табиғи жол қол жеткізілуі және тиісті мәліметтермен расталуы тиіс.

Дәрілік препараттың тұрақтылығына зерттеулерді жүргізудің шарттарына байланысты таңбалауда көрсетілуге жататын дәрілік препарат туралы ақпарат

1-кесте

Оларды жүргізу кезінде тұрақтылық расталған зерттеулерді жүргізудің шарттары (температура және салыстырмалы ылғалдылық)	Дәрілік препарат туралы ақпаратқа нұсқама	Дәрілік препарат туралы <sup>1</sup> ақпаратқа қосымша нұсқама (қажет болған кезде)
(25 ± 2) °C және (60 ± 5) % кезіндегі ұзақ мерзімді және (40 ± 2) °C және (75 ± 5) % кезіндегі жедел зерттеулер	жоқ <sup>2</sup>	"Мұздатпау"
(30 ± 2) °C және (65 ± 5)% кезіндегі ұзақ мерзімді және (40 ± 2) °C және (75 ± 5)% кезіндегі жедел зерттеулер	жоқ <sup>2</sup>	"Тоңазытқышта сақтамау" немесе "Мұздатпау"
(25 ± 2) °C және (60 ± 5) % кезіндегі ұзақ мерзімді және (30 ± 2) °C (60 ± 5) % немесе (65 ± 5)% кезіндегі аралық зерттеулер	"30 °C жоғары температура кезінде сақтау"	"Тоңазытқышта сақтамау" немесе "Мұздатпау"
(30 ± 2)°C және (65 ± 5) % кезіндегі ұзақ мерзімді зерттеулер	"30 °C аспайтын температура кезінде сақтау"	"Тоңазытқышта сақтамау" немесе "Мұздатпау"
(25 ± 2) °C және (60 ± 5) % кезіндегі ұзақ мерзімді зерттеулер	"25 °C аспайтын температура кезінде сақтау"	"Тоңазытқышта сақтамау" немесе "Мұздатпау"
(5 ± 3) °C кезіндегі ұзақ мерзімді зерттеу	"Тоңазытқышта сақтау" немесе "Тоңазытқышта сақтау және тасымалдау" <sup>3, 4</sup>	"Мұздатпау"
0 °C-тан төмен	"Мұздатқыш камерада сақтау" немесе "Мұздатқыш камерада сақтау және тасымалдау" <sup>3, 5</sup>	

<sup>1</sup> Дәрілік нысанға және дәрілік препараттың қасиеттеріне байланысты төмен температураның әсер етуі кезіндегі физикалық өзгерістердің салдарынан сапаның төмендеу қаупі туындауы мүмкін. Сондай-ақ кейбір жағдайларда төменгі температуралар орамаға әсер етуі мүмкін. Бұл жағдайда таңбалауда көрсетілуге жататын дәрілік препарат туралы қосымша ақпарат талап етілуі мүмкін.

<sup>2</sup> Дәрілік препараттың жалпы сипаттамаларында және медициналық мақсатта қолданылуы жөніндегі нұсқаулықта (қоса жүретін қағаз парақта) мынадай нұсқамалар болуы тиіс: "Осы дәрілік препарат үшін арнайы сақтау шарттары талап етілмейді".

<sup>3</sup> Дәрілік препараттың жалпы сипаттамаларында және медициналық мақсатта қолданылуы жөніндегі нұсқаулықта (қоса жүретін қағаз парақта) температуралық диапазоны көрсетілуі тиіс (мысалы, 2 °С-тан 8 °С-қа дейін).

<sup>4</sup> Дәрілік препаратты тоңазытқышта тасымалдау қажеттілігі туралы шешім қабылданған кезде 25 °С температура кезінде және 60 % салыстырмалы ылғалдылықта алынған тұрақтылық туралы мәліметтерді ескерген дұрыс. Мұндай нұсқаманы оның негізділігін растайтын мәліметтер болған кезде ғана пайдаланған орынды.

<sup>5</sup> Мұндай нұсқаманы, егер осы фактор тұрақтылықты сақтауға қатысты сыни болып табылатын жағдайда ғана пайдаланған орынды.

## **II. Дәрілік препаратты сақтау жөніндегі басқа арнайы нұсқаулықтар**

6. Дәрілік препараттарды олардың тұрақтылығын қамтамасыз ететін және сапасының төмендеуін болдырмайтын орамаға салу керек. Таңбалауда көрсетілуге жататын сақтау шарттарын дұрыс таңдап алынбаған орамадағы немесе төмен сападағы орамадағы дәрілік препараттың тұрақтылығына теріс әсерді өтеу мақсатында пайдаланбау керек. Пациент үшін алдын ала сақтанудың арнайы шараларын қабылдау қажет болған кезде дәрілік препараттың таңбалануында 2-кестеде ұсынылған қосымша ақпарат келтірілуі мүмкін.

**Алдын ала сақтанудың арнайы шараларын қабылдау қажет болған кезде дәрілік препараттың таңбалануында көрсетілетін қосымша ақпарат**

2-кесте

Сақтау кезіндегі проблема	Орамасына байланысты дәрілік препарат туралы <sup>1</sup> қосымша ақпарат
Ылғалға сезімталдық	тығыз тығындалған контейнерде сақтау <sup>2</sup>
Ылғалға сезімталдық	түпнұсқа орамада сақтау <sup>2</sup>
Жарыққа сезімталдық <sup>3</sup>	түпнұсқа контейнерде сақтау <sup>1</sup>



Жарыққа сезімталдық <sup>3</sup>	контейнерді <sup>2</sup> сыртқы қорабында (немесе екінші (тұтынушы) орамада) ұстау
<p><sup>1</sup> Препараттың жарыққа және (немесе) ылғалдылыққа сезімталдығы (сезімталдығының жоқтығы) туралы мәліметтерді қамтитын түсіндіруді қосу қажет.</p> <p><sup>2</sup> Контейнер түрінің атауын (мысалы, флакон, блистер және т. б.) көрсету керек.</p> <p><sup>3</sup> Фототұрақтылыққа зерттеу туралы мәліметтер Тұрақтылықты зерттеуге қойылатын талаптардың IV бөлімінде келтірілген.</p>	

Егер қосымша ақпаратта "Түпнұсқа орамада сақтау" деген жазба болса, онда, егер ол қажет болса, "Дәрілік препарат үшін арнайы сақтау шарттары талап етілмейді" деген жазбаның орнына "Осы дәрілік препарат сақтаудың арнайы температуралық шарттарын талап етпейді" деген жазба пайдаланылады.

### III. Фармацевтикалық субстанцияларды сақтау шарттарын декларациялау

7. Фармацевтикалық субстанциялардың сақтау шарттары фармацевтикалық субстанциялардың тұрақтылығын зерттеулердің нәтижелеріне негізделеді. Фармацевтикалық субстанциялардың сақтау шарттары дәрілік препараттарды сақтау үшін белгіленген талаптардың ережелерін ескеруге тиіс.

8. Тоңазытқышта немесе мұздатқыш камерада сақталуға жататын не тоңазытқышта немесе мұздатқыш камерада тасымалдауға жататын фармацевтикалық субстанциялар үшін таңбалауда температуралардың диапазонын көрсету қажет.

Дәрілік препараттар мен  
фармацевтикалық  
субстанциялардың  
тұрақтылығын зерттеуге  
қойылатын талаптарға  
№ 3 ҚОСЫМША

### Дәрілік препараттар мен фармацевтикалық субстанциялардың тұрақтылығын зерттеуге арналған параметрлердің ҮЛГІЛЕРІ

1. Барлық фармацевтикалық субстанцияларға арналған сыртқы түрінің көрсеткіштері, сандық құрамы мен деградация өнімдерінің құрамы бағалануға тиіс. Өзгеріске ұшыраған басқа көрсеткіштері де, егер ол қолданылатын болса, зерделенуге тиіс.

2. Дәрілік препараттарға арналған сыртқы түрінің көрсеткіштері, фармацевтикалық субстанциялардың сандық құрамы мен деградация өнімдерінің құрамы консерванттардың және антиоксиданттардың да құрамы сияқты барлық дәрілік нысандар үшін, егер осы дәрілік препарат үшін қолданылатын болса, бағалануы тиіс.

3. Көп дозадағы және стерильді емес дәрілік нысандардың микробиологиялық тазалығы бақылануға тиіс. Жалған жасалатын зерттеуді кемінде дәрілік препараттың

жарамдылық мерзімінің басында және соңында жүргізу қажет. Мұндай зерттеулер әдетте дәрілік препаратты әзірлеу бағдарламасына, мысалы, шарттастырылған тұрақтылықты зерттеулер шеңберінде енгізілуі тиіс.

Дәрілік препараттардың және фармацевтикалық субстанциялардың кейінгі тұрақтылығын зерттеулерде, егер тек қана микробиологиялық сапа көрсеткіштерінің деңгейіне әсер ететін өзгерістер жасалмаған болса, микробиологиялық тазалығына бақылау жүргізілмейді.

4. Осы құжаттың 6 – 16-тармақтарында көрсетілген параметрлердің барлығы бірдей әрбір бақылау нүктесінде бақылануға тиісті емес. Бұл бірінші кезекте көптеген стерильді дәрілік препараттардың тұрақтылығын зерттеудің бастапқы және соңғы кезеңінде жүргізуге болатын стерильдікті зерттеулерге қатысты. Пирогенділікті және бактериялық эндотоксинділікті зерттеулерді жүргізу кезінде шығарылған кезіндегі зерттеумен шектелуге жол беріледі. Балқытылып жабылған әйнек ампулаларға оралған құрғақ материалдарды (ұнтақтарды және лиофилизаттарды) және ерітінділерді қамтитын стерильді дәрі түрлері үшін микробиологиялық зерттеуді бастапқы бақылау нүктесінде ғана жүргізуге болады. Қаптаманың иілімелі элементтері бар әйнек контейнерлерге немесе полимер материалдарынан жасалған контейнерлерге оралған сұйықтықтардың микробиологиялық тазалығы кемінде тұрақтылықты зерттеудің басында және соңында талдануға тиіс. Егер Еуразиялық экономикалық одаққа мүше мемлекеттің уәкілетті органына ұсынылған ұзақ мерзімді зерттеулердің мәліметтері дәрілік препаратты тіркеу кезінде барлық жарамдылық мерзімін қамтымайтын болса, соңғы бақылау нүктесіндегі микробиологиялық тазалық деңгейі туралы мәліметтерді де ұсыну қажет.

5. Еуразиялық экономикалық комиссия Алқасының 2018 жылғы 10 мамырдағы № 69 шешімімен бекітілген Дәрілік препараттардың және фармацевтикалық субстанциялардың тұрақтылығын зерттеуге қойылатын талаптарда ұсынылған зерттеулердің тізбесі (бұдан әрі – Талаптар), әрбір дәрілік нысан үшін соңғысы болып табылмайды. Сонымен бірге Талаптарда келтірілген зерттеу түрлерінің барлығы нақты дәрілік препараттың тұрақтылығын зерттеу хаттамасына енгізілмеуі тиіс (мысалы, иіске зерттеу қажет болған жағдайда ғана және осы зерттеуді жүргізу кезіндегі қауіпсіздік талаптары сақтала отырып жүргізілуге тиіс).

Егер қаптаманың дәрілік препаратпен жанасуы оның тұрақтылығына әсер етеді немесе "контейнер – қаптамасы" жүйесінде өзгерістер орын алады деген ықтималдық бар болса, онда дәрілік препараттың тұрақтылығын зерттеу хаттамасына қосымша " жағдайы" (қалыпты және төңкерілген) деген көрсеткіш енгізіледі.

6. Таблеткалар. Еруіне немесе үгітілуіне (қажет болған кезде), судың құрамына және булануға төзімділігіне (қабығынсыз таблеткалар үшін) зерттеу жүргізу қажет.

7. Капсулалар. Қатты желатинді капсулалар үшін нәзіктігіне, еруіне, немесе үгітілуіне (қажет болған кезде), судың құрамына және микробиологиялық тазалығына зерттеу жүргізу қажет.

Жұмсақ желатинді капсулалар үшін еруіне, немесе үгітілуіне (қажет болған кезде), микробиологиялық тазалығына, рН-қа, герметикалығына және желімделуіне зерттеу жүргізу қажет.

8. Эмульсиялар, суспензиялар және ерітінділер ішке қабылдауға арналған. Тұнбасының пайда болуына, мөлдірлігіне (ерітінділер үшін), рН, жабысқақтығына, экстракцияцаланатын заттарға және микробиологиялық тазалығына зерттеу жүргізу қажет.

Суспензиялар үшін дисперстігіне, реологиялық қасиеттеріне, жиілігінің орташа өлшеміне және олардың бөлінуіне қосымша зерттеу жүргізу қажет. Сондай-ақ полиморфты затқа айналуы да бағаланады (егер қолданылса), бір-бірін полиморфты түрлендіруіне де зерттеу жүргізілуі мүмкін (егер қолданылса).

Эмульсиялар үшін фазаларының бөлінуіне, орташа дозасына және диспергирленген глобулиндердің бөлінуіне қосымша зерттеу жүргізу қажет.

9. Ішке қабылдауға арналған ерітіндіні (суспензияны) дайындауға арналған үгітінділер және ұнтақтар. Судың құрамын және қайта қалпына келу уақытын айқындап алған дұрыс.

Ерітінділерден немесе суспензиялардан тұратын қайта қалпына келтірілген препараттар оларды дәрілік препарат туралы ақпаратта қамтылған нұсқаулықтарға сәйкес дайындағаннан кейін Талаптардың VIII бөліміне сәйкес осындай қайта қалпына келтірілген препаратты қолданудың ұсынылған кезеңінің ұзақтығында бағалау қажет.

10. Дозаланған ингаляторлар мен мұрын қуысына арналған аэрозолдар. Мынадай көрсеткіштерге зерттеу жүргізу керек:

дозасы құрамының біртектілігіне;

дәрілік препарат туралы ақпаратта мәлімделген контейнер клапанын қозғалысқа келтіру санына, ол кезде контейнерден шығарылатын дозасы құрамының біртектілігі қамтамасыз етіледі;

бөлшектердің өлшемі бойынша аэродинамикалық бөлінуге;

микроскопиялық бағалауға;

судың құрамына;

ағып кету коэффициентіне (иілмелігіне);

микробтық контаминация дәрежесіне;

клапандық жеткізілуіне (шашу массасына);

массасының азаюына;

сорғымен жеткізілуіне;

бөтендей механикалық қосылуына;

контейнердің пластикалы және иілмелі компоненттерінен болған экстрагияцаланатын және бөлінетін заттарға, қаптамаларға және сорғыларға.

Сынамалар тігінен, төңкерілген немесе бүйірлі жағдайда сақталуы қажет.

Суспензиялы аэрозолдар үшін клапан компоненттерінің сыртқы түріне және контейнердің ішінде мыналардың болуына микроскопиялық талдау жүргізу қажет:

ірі қосылуларға;

фармацевтикалық субстанциялар бөлшектерінің морфологиясының өзгеруіне;

агломераттарының құрамына;

кристаллдарының өсуіне;

бөтен текті механикалық қосылуына.

Сондай-ақ сыртқы түріне микроскопиялық талдау жасау шеңберінде контейнердің ішкі жағының тоттануын және аралық тығыздауыштарының тозуын анықтау қажет.

11. Мұрын қуысына арналған спрейлер. Мына көрсеткіштерге:

мөлдірлігіне (ерітінділер үшін);

микробиологиялық тазалығына;

pH мәніне;

механикалық қосылуға;

бір рет сепкен кездегі әсер етуші зат құрамының біртектілігіне;

бір рет сепкен кездегі құрамының біртектілігі бойынша талаптарды қанағаттандыратын іске қосу санына;

тамшылардың немесе бөлшектердің өлшемі бойынша бөлінуіне;

массасының азаюына;

сорғылы жеткізуге;

микроскопиялық бағалауға (суспензияны);

бөтен текті механикалық қосылуға;

контейнердің пластикалы және иілмелі компоненттерінен болған экстрагияцаланатын және бөлінетін заттарға, қаптамаларға және сорғыларға зерттеу жүргізу қажет.

12. Жергілікті (сыртқы), көзге және құлаққа қолдануға арналған дәрілік нысандар. Бұл санатқа жақпамайлар, кремдер, пасталар, гельдер, ерітінділер, көзге тамызатын тамшылар және сыртқа қолдануға арналған спрейлер кіреді.

Жергілікті қолдануға арналған дәрілік препараттар үшін (көзге және құлаққа арналған дәрілік препараттарды қоса алғанда) мынадай көрсеткіштерге:

мөлдірлігіне;

гомогенділігіне,

pH мәніне;

ресуспендияциялау (лосьондар үшін) қабілетіне;

консистенциларға;

жабысқақтығына;

өлшем бойынша бөлшектердің бөлінуіне (суспензия үшін – егер орындауға болса);  
микробиологиялық тазалығына және массасының азаюына (қажет болған кезде)  
зерттеу жүргізу қажет .

Көзге және құлаққа арналған дәрілік препараттарды бағалау (мысалы, кремдерді, жақпамайларды, ерітінділерді және суспензияны) мынадай қосымша параметрлерді: стерильдікті, механикалық қосылуды және шығарып алынатын көлемді қамтуға тиіс.

Сыртқа қолдануға арналған спрейлерді бағалау мынадай қосымша параметрлерді:

қысымды

массадағы жоғалуды;

жалпы шығарып алынатын массаны;

жеткізілу жылдамдығын;

микробиологиялық тазалығын;

себу сипатын;

су құрамын және бөлшектерінің өлшем бойынша бөлінуін (суспензия үшін)  
талдауды қамтуға тиіс.

13. Суппозиторийлер. Жұмсару, үгітілу және еру (37 °С температура кезіндегі)  
дәрежесіне зерттеу жүргізу қажет.

14. Аз көлемдегі парентералды дәрілік препараттар (1 мл немесе 1 мл-ден аз).  
Мынадай көрсеткіштері бойынша зерттеу жүргізу қажет:

түсі;

мөлдірлігі (ерітінділер үшін);

механикалық қосылуы;

рН мәні;

стерильдігі;

эндотоксиндерінің құрамы.

Инъекциялық ерітінділер үшін ұнтақтардың тұрақтылығын зерттеу түсті, қалпына келу уақытын және судың құрамын бағалауды көздеуге тиіс. Қайта қалпына келтірілген дәрілік препараттың барлық жарамдылық мерзімінің ұзақтығындағы тиісті аралық уақыттар арқылы талдауға жататын арнайы параметрлер ол туралы ақпаратта көрсетілген жағдайда сақталған кезде мыналарды қамтиды: мөлдірлігі, түсі, рН, стерильділігі, пирогенділігі (эндотоксиндердің құрамы) және механикалық қосылуы. Препарат қайта қалпына келгеннен кейін оның стерильдігіне мониторинг жасау, мысалы, егер қайта қалпына келтірілуі стерильдігін жоғалтуға әкеп соқпайды деп мәлімделген болса, екі камералы шприцтерде талап етілуі мүмкін.

Инъекцияға арналған суспензияның тұрақтылығын зерттеу қосымша бөлшектердің мөлшері бойынша бөлінуін, дисперстілікті және реологиялық қасиетті қамтуға тиіс.

Инъекцияға арналған эмульсияның тұрақтылығын зерттеу фазалардың бөлінуін, жабысқақтықты, бөлшектердің орташа мөлшерін және олардың өлшем бойынша бөлінуін қамтуға тиіс.

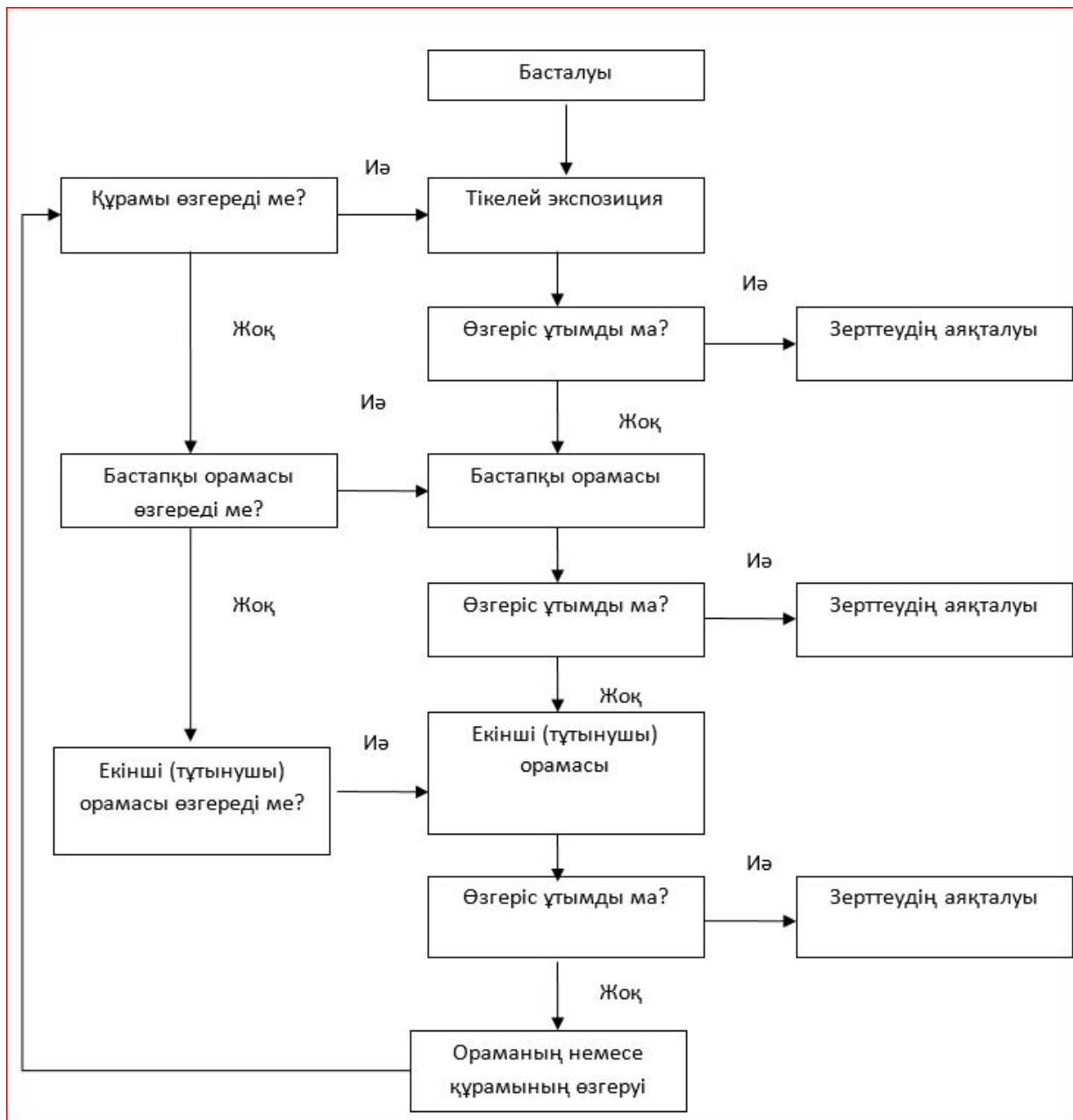
15. Үлкен көлемді парентералды дәрілік препараттар. Мынадай көрсеткіштер бойынша зерттеу жүргізу қажет: түсі, механикалық қосылуы, рН, стерильділігі, пирогенділігі (эндотоксиндерінің құрамы) және көлемі.

16. Трансдермалды пластырлар. Оларға мынадай көрсеткіштер бойынша зерттеу жүргізу қажет: *in vitro* босатылу жылдамдығы, герметикалығы, микробиологиялық тазалығы (стерильділігі), желімнің ажырауға төзімділігі және жылжыту кезіндегі адгезия.

Дәрілік препараттар мен  
фармацевтикалық  
субстанциялардың  
тұрақтылығын зерттеуге  
қойылатын талаптарға  
№ 4 ҚОСЫМША

**Дәрілік препараттарды фототұрақтылыққа зерттеу кезінде шешімдер қабылдаудың**

## **БЛОК-СХЕМАСЫ**



Дәрілік препараттар мен  
фармацевтикалық  
субстанциялардың  
тұрақтылығын зерттеуге  
қойылатын талаптарға  
№ 5 ҚОСЫМША

## Хининдік химиялық актинометрия ӘДІСТЕМЕСІ

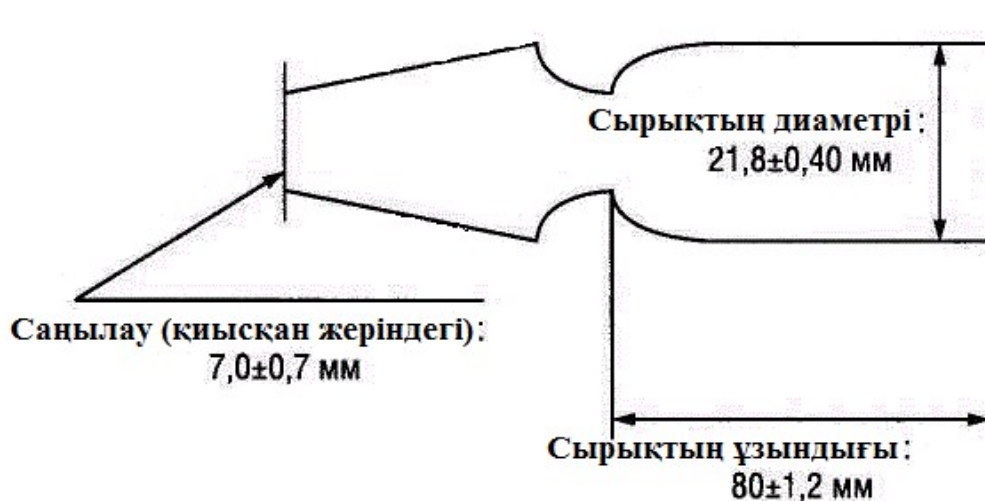
Осы Әдістеме дәрілік препараттар мен фармацевтикалық субстанциялардың тұрақтылығын зерттеу кезінде қолдануға арналған жақын ультракүлгін аймақтағы сәулені генерациялайтын флуоресцентті шамдардан жарық экспозициясын бақылаудың актинометриялық жүйесін егжей-тегжейлі сипаттауға арналған. Жарықтың басқа

көздері (актинометриялық жүйе) үшін осыған ұқсас тәсіл пайдаланылуы мүмкін, бірақ әрбір актинометрикалық жүйе пайдаланылатын жарық көзі үшін калибрленген болуы тиіс.

Зерттеу үшін хининнің моногидрохлорид дигидратының 2 % (масса/көлемі) судағы жеткілікті ерітіндісі дайындалады (қажет болған кезде қыздыра отырып ерітіледі).

2 нұсқасы мүмкін болады:

1-нұсқа. 10 мл ерітінді сыйымдылығы 20 мл орамаға (түссіз ампулаға) орналастырылады, герметикалы тығындалады және сынамалар ретінде пайдаланылады. Сыйымдылығы 20 мл басқа түссіз ампулаға 10 мл ерітінді орналастырылады, герметикалы тығындалады, жарықтан толығымен қорғау үшін алюминий фольга қағазға оралады және бақылау сынамалары ретінде пайдаланылады. Ампуланың нысаны мен дозасы суретте ұсынылған.



#### 5. Арнайы терминдер сөздігі \*

Сынама және бақылау сынамасы берілген уақыт (сағат) ішінде жарық көзінің әсеріне ұшырайды. Экспозицияның аяқталуы бойынша 1 см жұтылу қабатын пайдалана отырып, 400 нм кезіндегі сынамалардың жұтылу ( $A_T$ ) және бақылау ( $A_O$ ) коэффициентін анықтау қажет. Сынаманың оптикалық тығыздығының көрсеткіштерінің әртүрлілігі есептеледі ( $A = A_T - A_O$ ). Жарықтың әсерінің ұзақтығы кемінде 0,9-ға оптикалық тығыздықтың өзгерісін қамтамасыз ету үшін жеткілікті болуы тиіс;

2-нұсқа. 2 кварцты ұяшықтар (қабатының қалыңдығы 1 см) ерітіндімен толтырылады. Бір ұяшық сынамалар ретінде пайдаланылады, екінші ұяшық жарықтан толығымен қорғау үшін алюминий фольга қағазға оралады және бақылау сынамалары ретінде пайдаланылады. Сынама және бақылау сынамасы берілген уақыт (сағат) ішінде жарық көзінің әсеріне ұшырайды. Жарық көзінің әсері аяқталғаннан кейін 1 см жұтылу



қабатын пайдалана отырып, 400 нм кезіндегі сынамалардың ( $A_T$ ) және бақылау сынамаларының ( $A_0$ ) оптикалық тығыздығы анықталады. Сынаманың оптикалық тығыздығы көрсеткіштерінің әртүрлілігі есептеледі ( $A = A_T - A_0$ ). Жарықтың әсерінің ұзақтығы кемінде 0,5-ке оптикалық тығыздықтың өзгерісін қамтамасыз ету үшін жеткілікті болуы тиіс.

Орамалардың өзге де конфигурацияларын (ампулаларды, ұяшықтарды, кюветтерді) олар тиісінше валидацияланған жағдайда пайдалануға болады. Балама валидацияланған химиялық актинометрлерді пайдалануға жол беріледі.

Дәрілік препараттар мен  
фармацевтикалық  
субстанциялардың  
тұрақтылығын зерттеуге  
қойылатын талаптарға  
№ 6 ҚОСЫМША

**Тұрақтылықты қайта зерттеулердің мәліметтерін бағалау және дәрілік препараттар мен фармацевтикалық субстанциялардың (мұздатуға жататын дәрілік препараттарды қоспағанда) жарамдылық мерзімін белгілеу кезінде шешімдер қабылдаудың БЛОК-СХЕМАСЫ**

