

Дәрілік заттарды, медициналық мақсаттағы бұйымдар мен медициналық техниканы өндіру және олардың сапасын бақылау, сондай-ақ тұрақтылығына сынақтар жүргізу және сақталу мерзімі мен қайта бақылау мерзімін белгілеу ережесін бекіту туралы

Күшін жойған

Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрінің 2009 жылғы 19 қарашадағы N 740 Бұйрығы. Қазақстан Республикасы Әділет министрлігінде 2009 жылғы 26 қарашада Нормативтік құқықтық кесімдерді мемлекеттік тіркеудің тізіліміне N 5918 болып енгізілді. Күші жойылды - Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрінің 2012 жылғы 6 маусымдағы № 394 бұйрығымен

Ескерту. Бұйрықтың күші жойылды - ҚР Денсаулық сақтау министрінің 2012.06.06 № 394 (қол қойылған күнінен бастап күшіне енеді) бұйрығымен.

"Халық денсаулығы және денсаулық сақтау жүйесі туралы" Қазақстан Республикасының 2009 жылғы 18 қыркүйектегі кодексінің 67-бабына және дәрілік заттардың, медициналық мақсаттағы бұйымдардың және медициналық техниканы өндіру және өткізу үдерісінде сапасы мен қауіпсіздігін бақылауды қамтамасыз ету мақсатында **БҰЙЫРАМЫН:**

1. Қоса беріліп отырған Дәрілік заттарды, медициналық мақсаттағы бұйымдар мен медициналық техниканы өндіру және олардың сапасын бақылау, сондай-ақ тұрақтылығына сынақтар жүргізу және сақталу мерзімі мен қайта бақылау мерзімін белгілеу ережесі бекітілсін.

2. Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігі Медициналық және фармацевтикалық қызметті бақылау комитеті осы бұйрықты заңнамада белгіленген тәртіппен Қазақстан Республикасы Әділет министрлігінде мемлекеттік тіркеуді қамтамасыз етсін.

3. Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігінің Әкімшілік-құқықтық жұмыс департаменті (Ф.Б. Бисмильдин) осы бұйрық мемлекеттік тіркелгеннен кейін оның ресми жариялануын қамтамасыз етсін.

4. Осы бұйрықтың орындалуын бақылау Қазақстан Республикасының Денсаулық сақтау вице-министрі Е.А. Біртановқа жүктелсін.

5. Осы бұйрық алғаш ресми жарияланған күнінен бастап қолданысқа енгізіледі.

Министр

Ж. Досқалиев

Қазақстан Республикасы
Денсаулық сақтау министрінің
2009 жылғы 19 қарашадағы
N 740 бұйрығымен
бекітілген

Дәрілік заттарды, медициналық мақсаттағы бұйымдар мен медициналық техниканы өндіру және олардың сапасын бақылау, сондай-ақ тұрақтылығына сынақтар жүргізу және сақталу мерзімі мен қайта бақылау мерзімін белгілеу ережесі

1. Жалпы ережелер

1. Осы Дәрілік заттарды, медициналық мақсаттағы бұйымдар мен медициналық техниканы өндіру және олардың сапасын бақылау, сондай-ақ тұрақтылығына сынақтар жүргізу және сақталу мерзімі мен қайта бақылау мерзімін белгілеу ережесі (бұдан әрі – Ереже) "Халық денсаулығы және денсаулық сақтау жүйесі туралы" Қазақстан Республикасының 2009 жылғы 18 қыркүйектегі Кодексіне, Қазақстан Республикасында фармацевтикалық қызметті реттейтін нормативтік – құқықтық актілерге сәйкес әзірленген және дәрілік заттарды, медициналық мақсаттағы бұйымдар мен медициналық техниканы (бұдан әрі – өндіруші) шығаратын денсаулық сақтау ұйымдарында өндірісті және сапасын бақылауды ұйымдастыру талаптарынан тұрады және дәрілік заттарды қайта бақылау кезеңін, тұрақтылықты сынақтан өткізу және сақтау мерзімін белгілейді.

2. Осы Ережеде мынадай негізгі ұғымдар пайдаланылады:

- 1) дайын өнім – соңғы буып-түюді қоса алғанда технологиялық процестің барлық сатыларынан өткен фармацевтикалық өнім;
- 2) карантин – саудаға шығару, ақауға жатқызу немесе қайта өңдеу жөніндегі шешім қабылданға дейін физикалық немесе басқаша түрде оқшауланған бастапқы немесе қаптама материалдардың, аралық, буып-түйілмеген немесе дайын өнімдердің мәртебесі;
- 3) шығыс материалдары – дәрілік заттар, медициналық мақсаттағы бұйымдар мен медициналық техниканы өндіруге қолданылатын (шикізат, аралық өнім немесе дәрілік субстанция), буып-түю материалдарынан басқа, кез-келген зат;
- 4) дәрілік заттар, медициналық мақсаттағы бұйымдар мен медициналық техниканың сапасы – олардың тағайындалу бойынша әрекет ету мүмкіндігіне әсер ететін дәрілік заттардың, медициналық мақсаттағы бұйымдар мен

медициналық техниканың қасиеттері мен сипаттамаларының жиынтығы;

5) контаминация – өндіру кезінде, сынама алу, буып-түю немесе қайта буып-түю, сақтау немесе транспорттау кезіндегі химиялық және микробиологиялық текті қоспаларды немесе бөтен материалдарды шығыс материалына, аралық өнімге немесе дәрілік субстанцияға қалаусыз енгізу;

6) өндіру үдерісіндегі бақылау (өндірістік бақылау) – бақылау мақсатында және қажеттілік кезде үдерісті басқару кезінде, өзіндік ерекшелігіне байланысты өнімдердің сәйкестігін қамтамасыз ету үшін технологиялық үдеріс кезінде іске асырылатын тексеру;

7) түзету әрекеті – технологиялық үдеріске әсер ететін сәйкессіздікті, ақауларды немесе болымсыз жағдайларды жоюға арналған әрекет;

8) сынамаларды іріктеу – шикізат, аралық және дайын өнім үлгілерін (сынамаларды) олардың сапасын анықтау үшін алу бойынша іс-шаралар;

9) сапаны бақылау қызметі – сапаны қамтамасыз ету және сапа бақылауын іске асыратын өндірушінің құрылымдық бірлігі (бөлім, сынақтау зертханасы);

10) сапа үшін жауапты тұлға – шығарылатын өнімнің қауіпсіздігіне және дайын өнімнің әрбір сериясының белгіленген талаптарға сәйкестігі куәлігін қамтамасыз етуге жауап беретін өндірушінің басшысымен тағайындалатын тұлға;

11) айқасқан контаминация – заттардың, материалдардың немесе өнімнің басқа заттармен, материалдармен немесе өнімдермен ластануы;

12) өлшеу құралын тексеру – өлшеу құралдарының белгіленген техникалық және метрологиялық талаптарға сәйкестігін анықтау және растау мақсатында мемлекеттік метрологиялық қызмет немесе басқа аккредиттелген заңды тұлғалардың орындайтын операцияларының жиынтығы;

13) жартылай өнім – өндеудің бір немесе бірнеше сатыларынан өткен және дайын өнім алу үшін одан әрі қолданылатын өнім;

14) дәрілік заттар, медициналық мақсаттағы бұйымдар мен медициналық техниканы өндіру - шикізатты, материалдарды және жартылай фабрикаттарды алумен, технологиялық үдерістермен және оның ішінде оның бір кезеңін жүзеге асырумен, өндірілген өнімді сақтау және өткізумен, сондай-ақ барлық оларды бақылау түрлерімен байланысты дәрілік заттар, медициналық мақсаттағы бұйымдар мен медициналық техниканы шығару сериялары үшін қажетті барлық жұмыс түрлерін қамтитын фармацевтикалық қызмет;

15) өндірістік нұсқаулық – өндіру процесінің нақты бір бөлігін регламенттейтін өндірушінің ішкі құжаты;

16) өндірістік санитария – жұмысшыларға қауіпті өндірістік әсерін азайтатын немесе болдырмайтын техникалық заттар мен ұйымдастырушылық шаралардың жиынтығы;

17) өндірістік орын – өндірістік үдеріс, сапа бақылауын іске асыратын арнайы тағайындалған мекемеде орналасқан орын;

18) аралық өнім – өлшеніп салынған дайын өнім болғанға дейінгі, одан әрі өндірістік үдерістің одан әрі сатысын өтуі қажет, жартылай өңделген шикізат;

19) хаттамалар – дайын өнімнің сапасына қатысты барлық факторлар мен бөлшектеп сатуды қоса алғанда өнімнің әрбір сериясын өндіруді айқындаушы құжат;

20) стандартты операциялық жұмыс әдісі – жұмыстарды іске асыратын нұсқаулықты мазмұндайтын бекітілген жазба әдісі, берілген препарат пен затқа ғана міндетті емес, сонымен қатар жалпы сипаттағы операцияның жеке түрлерін орындауда: тазалау, киіндіру, қоршаған ортаны бақылау, сынамаларды сұрыптау, сынақтау жүргізу, құралдарды қолдану;

21) технологиялық киім – персоналдардан, құралдардан, орыннан, шикізаттан, материалдар мен дайын өнімнен бөлінетін екіншілік контаминация бөліктерінен және микроорганизмдерден қорғануға арналған киім жиынтығы;

22) технологиялық нұсқаулық – технологиялық үдеріс енгізу тәртібі туралы ақпаратты құрайтын өндіріс нұсқаулығының түрі;

23) өндірістің технологиялық регламенті – дәрілік заттарды, медициналық мақсатындағы бұйымдар мен медициналық техниканы өндіру процесінде технологиялық процестерді жүргізу тәртібі мен шарттарын, өндіру әдісін, технологиялық нормативтерді, техникалық заттарды белгілейтін нормативті құжат;

24) техникалық шарттар – медициналық мақсаттардағы бұйымдар мен медициналық техниканы бөлшектеп сатуда және өндіруде, сонымен қатар нақты бір типке, маркаға, модельге, түрге қабылдау тәртібі мен бақылау әдістерін қоса алғанда, өндірушімен бекітілген стандарт бойынша техникалық талаптарды бекітетін нормативті құжат;

25) технологиялық үдеріс – дәрілік заттар, медициналық мақсаттағы бұйымдар мен медициналық техниканы өндіруге байланысты, сонымен қатар шикізат алу, қайта өңдеу, қаптама және дайын өнімді алу операциялары;

26) қаптама материалы – ыдыс, қаптама және қосымша қаптама заттарды дайындауға арналған материал. Қаптама материалдарын препаратпен тікелей байланыста болуына немесе болмауына байланысты бастапқы және туынды деп бөледі;

27) таза аймақ – контаминация бөліктері мен микроорганизмдерге қоршаған ортаға бақылау жүргізуді қамтамасыз ететін аймақ, ол аймақ ішіне контаминанттар жиынтығының жиналуын, пайда болуын, енуін төмендету үшін құрылған және осындай әдіспен қолданылады;

28) елеулі өзгерістер – белгіленген деңгей шектерінің ар жағында

тұрақтылықты жылдамдатылып сынау кезінде дәрілік заттардың сапа көрсеткіштерінің өзгеруі;

29) нақты уақытта тұрақтылықты сынау (тұрақтылықты ұзақ мерзімді сынау) – сақтау мерзімін анықтау мақсатында жүргізген сынақтар, шартты сақтау мерзімін растау және дәрілік заттарды сақтау шарттары бойынша ұсынымдар ж а с а у ;

30) стрестік жағдайларда тұрақтылықты сынау (тұрақтылықты стрестік сынау) – жаңа дәрілік субстанциялар мен олардан дайындалған дәрілік препараттардың еріксіз ыдырау үдерісін зерттеу мақсатында жүргізілетін сынау;

31) калибрлеу - өлшеу құралдарының көмегімен алынған мәннің арасындағы арақатынасты анықтайтын және мемлекеттік қадағалауға жатпайтын өлшеу құралдарын қолдануға жарамдылығын және (немесе) метрологиялық сипаттамаларының дәл мәндерін анықтау мақсатында эталонның көмегімен анықталған мәннің тиісті мәндері операцияларының жиынтығы;

32) климаттық аймақ – жыл бойғы белгілі бір шарттардың артықшылығы бар а й м а қ ;

33) қайта бақылау кезеңі – тиісті сақтау шарттары кезінде тұрақты дәрілік препараттардың дәрілік заттардың сапасымен қауіпсіздігі жөніндегі нормативтік құжаттарының талаптарына сәйкес келетін келесі бақылау күніне дейінгі уақыт к е з е ñ і ;

34) қолдану кезеңі – техникалық кезде еріту жолымен жасалған немесе көп дозалы контейнерде тұрған дәрілік препарат алғаш ашылғаннан кейін оны тұтынушыға пайдалануға болатын уақыт кезеңі;

35) тұрақтылықтың өзіндік ерекшелігі – жарамдылық мерзімі аяқталуына немесе қайта бақылау күніне дейін дәрілік заттың сапасы сәйкес келуі тиіс т а л а п т а р т і з б е с і ;

36) орташа кинетикалық температура – температураның қазіргі арақатысы мен сынау уақыты кезінде оның ыдырау кинетикасына әсер ететін дәрілік затты сақтаудың есептелген орта жылдық температурасы;

37) жарамдылық мерзімі – дәрілік зат, медициналық мақсаттағы бұйымдар мен медициналық техника жарамдылық уақыты өткеннен кейін пайдалануға ж а т п а й д ы ;

38) сақтау мерзімі – дәрілік заттардың, медициналық мақсаттағы бұйымдар мен медициналық техниканың нормативтік құжаттарының талаптарына сәйкес сақталған жағдайда дәрілік заттардың, медициналық мақсаттағы бұйымдар мен медициналық техниканың сапасы мен қауіпсіздігі жөніндегі нормативтік құжаттар үлгісінің талаптарына сәйкес уақыт кезеңі;

39) тұрақтылық – белгіленген дәрілік заттардың қасиетін сақтау қабілеттілігінің шегінде үлгіленген нормативтік құжаттардың үлгісі бойынша

сақтау мерзімінің ағымы берілген сақтау мерзімін қайта бақылау кезеңі;

40) тұрақтылықты жеделдетіп сынау – дәрілік заттардың ұзақ мерзімді сынақтарының жеке әсерлерін және регламенттелген сақтау шарттарынан қысқа әсерін бағалау мақсатында жүргізілетін сынақ;

41) шартты сақтау мерзімі (алдын ала сақтау мерзімі) - тұрақтылықты жедел сынау негізінде белгіленген сақтау мерзімі.

3. Дәрілік заттар, медициналық мақсаттағы бұйымдар мен медициналық техниканың өндірісін дәрілік заттар, медицина мақсатындағы бұйымдар мен медициналық техника айналысы саласындағы дәрілік заттар, медицина мақсатындағы бұйымдар мен медициналық техниканы белгіленген заңдылық тәртібімен берілген өндіру құқығына лицензиясы бар субъектілер жүзеге асырады.

4. Өндірілген және әкелінген дәрілік заттардың құрамында Қазақстан Республикасында қолдануға тыйым салынған бояғыштар мен қосымша заттар болмауы тиіс.

5. Дәрілік заттарды өндіру кезінде өндіруші:

1) дәрілік заттарды өндіру үшін қажетті дәрілік субстанциялар мен жартылай өнімдерді тек қана дәрілік заттарды өндіруге немесе дәрілік заттарды көтерме сатуға құқығын куәландыратын құжаты бар тұлғалардан сатып алады;

2) дайын дәрілік заттарды тіркеу кезінде ұсынылған дәрілік заттардың сапасы мен қауіпсіздігін бақылау жөніндегі нормативті-техникалық құжатқа сәйкес тиісті өндіріс тәжірибиесі жағдайында жасалған және дәрілік субстанциялардан басқа, Қазақстан Республикасында тіркелген дәрілік субстанцияларды немесе жартылай өнімдерді қолданады;

3) ұйымның өнім стандартында көрсетілген стандарттау бойынша нормативтік құжатқа сәйкес өндіру үдерісінде қосымша заттарын шығыс және буып-түю материалдарын пайдаланады;

4) медициналық немесе фармацевтикалық қызмет түрін жүзеге асыру құқығына лицензиясы бар тұлғаларға шығарылатын дайын өнімдерді сатады;

5) белгіленген сапа талаптарына сәйкес болмауы анықталғанда немесе болжанғанда өндірілген және сатылған дайын өнімнің кез-келген сериясын қайтарып алу жүйесіне ие болуы керек.

6. Өндіруші дәрілік заттардың тұрақтылығын:

1) қоршаған ортаның әртүрлі факторларының әсер етуі кезінде дәрілік заттар сапасының өзгергені туралы мәліметтерді алу;

2) дәрілік заттардың сақтау мерзімі мен қайта бақылау кезеңін белгілеу;

3) дәрілік заттарды сақтау шарттары бойынша ұсыныстарды жасау;

4) дәрілік препараттың ерітілгеннен кейін немесе көпмөлшерлі контейнерді (қажет болған жағдайда) алғашқы ашқаннан кейін қолдану кезеңі мен ұсынылған

с а қ т а у

ш а р т т а р ы н

б е к і т у ;

5) сақтау мерзімінің соңында дәрілік препараттың белсенділігін кепілдендіру үшін қосылған белсенді қоспалардың шектен тыс көптігін негіздеу мақсатында жүргізеді.

2. Дәрілік заттарды, медициналық мақсаттағы бұйымдар мен медициналық техниканы өндіру және сапасын бақылау тәртібі

7. Технологиялық үдеріс технологиялық регламентке, өндіру әдісін бекітетін, нормативтік-техникалық, техникалық құралдар, өндірісте технологиялық процестің жүргізілуін, дайын өнімді шығаруды қамтамасыз ету мақсатында, нормативтік-техникалық құжаттың талаптарына сәйкес іске асырылады.

8. Технологиялық үдерісті, қажетті құралдар мен жабдықтарды қолдана отырып өндіруші ұйымның технологиялық регламентіне сәйкес осы мақсатқа тағайындалған орындарда білікті мамандар іске асыруы және бақылауы тиіс.

9. Технологиялық үдеріс мына негіздемелер арқылы іске асырылады:
бекітілген технологиялық регламент;
шикізат сынамаларын сұрыптау бойынша нұсқаулық;
кіріс шикізатының нәтижелерін тіркеу журналы;
өндірістік нұсқаулар, технологиялық нұсқаулар;
зарарсыздандыру процесін бақылау (зарарсыздандырылатын заттар мен материалдардың массасы, көлемі, құрамын ескере отырып зарарсыздандыру тәртібі және әдісін мазмұндайтын ақпараты бар журнал);
зарарсыздандыру процесінің тиімділігін бақылау (бақылау-өлшеу құралдарының, химиялық және биологиялық индикаторлардың болуы);
біріншілік және екіншілік буып-түю материалдарын қолдану (буып-түю материалдарының қабылдап алу және біріздендіру, дайындау, пайдалану үдерісі мен бақылау әдісін, ескірген және пайдаланудан шыққан буып-түю материалдарын жою әдісі мен әрекеттерін көрсете отырып);
буып-түю материалдарының заттардың химиялық құрамына сәйкестігі;
таңбалау кезінде қабылдау тәртібі мен таңбалау материалдарын идентификациялауын айқындайтын нұсқаулық;
буып-түю және таңбалау материалдарының сақтау шарттары мен сақталуын қ а м т а м с ы з е т у д і б а қ ы л а у .

10. Бекітілген технологиялық регламентімен әрбір дәрілік заттар, медициналық мақсаттағы бұйымдар және медициналық техниканың өндіру үдерісінде арнайы өндірістік нұсқауларда жазылған.

11. Өндірістік нұсқаулар екі ұшты ұғымға жол бермейтін көрсеткіштерді м а з м ұ н д а й д ы .

12. Өндірістік нұсқаулықтарды өндірушінің басшылары әзірлейді, қайта қарайды және бекітеді.

13. Өндіруші мынадай өндірістік нұсқаулықтарды әзірлейді:

1) штаттық кестеге сәйкес барлық жұмыс орындарына арналған технологиялық нұсқаулықтар;

2) сынамаларды сұрыптау нұсқаулығы;

3) еңбекті қорғау және техникалық қауіпсіздік бойынша нұсқаулық;

4) өндірістік санитария мен гигиена нұсқаулығы;

5) өрт қауіпсіздігі нұсқаулығы;

6) жаңа шығарылатын дәрілік заттар, медициналық мақсаттағы бұйымдар мен медициналық техниканы өндіруге, жаңа өндірістер мен құрылымдарды жасау нұсқаулықтары;

7) құрылғыны жөндеуге дайындау бойынша нұсқаулық;

8) құрылғыларды, өлшеу құралдарын, автоматизация құралдарын пайдалану жөніндегі нұсқаулық;

9) өндіру және сақтау кезінде шикізат, жартылай өнім, материалдар, аралық және дайын өнімдердің микробты контаминацияға ескерту нұсқаулығы;

10) қоршаған ортаны бақылау жөнінде нұсқау;

11) бүлінген өнімді жою немесе қайта өңдеу туралы нұсқау.

14. Дәрілік заттардың, медициналық мақсаттағы бұйымдар мен медициналық техниканың әрбір өндірістік сериясына дәрілік заттардың, медициналық мақсаттағы бұйымдар мен медициналық техниканың сериялары хаттамасы жасалады.

15. Дәрілік ортаның хаттамасында медицина бұйымдары мен медицина техникасының әрбір жасалған технологиялық үдерісі бекітіліп отырады, содан кейін технологиялық операция жасаған жауапты адамның қолы қойылады.

16. Өндірістік үдерістегі дәрілік заттардың, медициналық мақсаттағы бұйымдар мен медициналық техниканың әрбір сериясының хаттамасы дайын өнімнің нақты сериясын өндіру және оны өткізу барысын қадағалауды қамтамасыз ететін ақпараттың толық көлемін, сондай-ақ дайын өнімнің сапасына қатысты барлық факторларды қамтиды.

17. Дайын өнімді сақтауда дәрінің сапасы медицина жабдықтарына ыңғайлы орында жүзеге асырылады. Бұл өнімдерді сақтау нормативті-техникалық құжатқа жазылып, сапа қауіпсіздігі туралы бақылау орнатылады.

18. Қазақстан Республикасының заңдарына сәйкес улы, есірткілік әсері бар, өрт қауіптілігін төндіретін, жарылғыш заттар белгілі уақытта сақталатын дәрі өнімдері арнайы жағдай жасалған орындарда сақталады.

19. Өндіруші ұйым мыналарды қамтамасыз ететін құжаттама жүйесін ұйымдастырады:

- 1) дәрілік заттар, медициналық бұйым мен медицина техникасын өндіру және оны қолдану туралы толық регламент болуы тиіс;
- 2) барлық технологиялық және операцияға көмектесетін процестер дәрілік заттарды өндіретін арнайы ұйымдарды, медициналық мақсаттағы бұйымдарды және медициналық техниканы тіркеу;
- 3) өндіру орнының тарихынан әрбір ұжымның өнімін бақылау;
- 4) дәрілік заттардың өндірілуін медициналық және медициналық техникасының құжаттарын бір жыл мерзімінде сақтау;
- 5) құжаттардың және өндірістің өзгеру процесін қадағалау;
- 6) мұрағаттағы материалдарды және құжаттарды мерзіміне қарай сақтау;
- 7) құжаттарда көрсетілген талаптарды дұрыс түсіндіру және өз уақытында қаралатын ұйым құжаттарын қарау;
- 8) құжаттарды қарау тек қана қызметке сай.

20. Дәрілік заттарды, медициналық мақсаттағы бұйымдар және медициналық техниканы өндіруде төмендегі құжаттар қажет:

1) өнімге деген талаптарды белгілеу, қолдану және өндіру құжаттарын белгілеу ;

2) технологиялық регламент ;

3) технологиялық үдерістермен тығыз байланысты өндірістік нұсқаулар;

4) жұмыстың әдістемелік, төменде көрсетілген жұмыс түрлерімен анықталады: қолданбалы техникалық қызмет көрсету және құрал–саймандарды тазалау, сынамаларды талдау, сынау, киім ауыстыру, тазалық сақтау.

Жұмысты әдістемелік құжат ретінде де қолданылуы, өнімнің техникалық регламентін толықтырылуы.

Стандартты жұмыс әдістемесі жұмысқа өндірістік нұсқаулық түрінде рәсімделуі мүмкін. Олар технологиялық процеске тікелей қатысы жоқ;

5) өнімнің сапасына әсер ететін, дайын өнімнің дайындалу процесін көрсететін хаттамалар сериясы, өндірісті қоса алғанда, бақылау, таратылуы және басқа да процестер ;

6) өнімді аналитикалық әдіспен сынау;

7) өндірістік тіркеу жазбалары;

8) әртүрлі тіркеу құжаттары мен зертханалық журналдар;

9) пайдалану мерзімін тіркеу журналы;

10) температуралық тәртіпті, ылғалдылықты тіркеу журналы;

11) лауазымдық нұсқаулар ;

12) жұмыс орнында қызметкерлерге техника қауіпсіздігі және өртке қарсы қауіпсіздігі бойынша кіріспе нұсқаулық жүргізу бойынша нұсқаулар журналы;

13) бүлінген өнімді жою немесе қайта өңдеуді растайтын құжат;

14) өзіндік бақылау жүргізуге, бақылау және қадағалау функцияларын іске

асыратын мемлекеттік органдармен жүргізілген алдыңғы тексерулердің анықтамасы (актері);

15) өндірістік әрекетті реттейтін нормативті актілер;

16) анықтамалық әдебиеттер;

17) өндіретін өнімге тіркеу құжаты жиынтығының файлы;

18) дәрілік заттарды, медицина мақсатындағы бұйымдарды және медицина техникасын өндіруге құқы бар мемлекеттік лицензия.

21. Өндірушіде барлық өндірістік журналдар нөмірленіп, тігіледі, мөрмен бекітіліп және өндірісі мекемесінің қолы қойылады.

22. Өндірушінің құжаттары оның сақталуын қамтамасыз ететін жерде болады.

23. Сапаны бақылау мыналардан:

1) сынамаларды сұрыптау;

2) дәрілік заттарды, медициналық мақсаттағы бұйымдар мен медициналық техниканы өнімді талдамалық сынақтау әдісіне сәйкес сынау;

3) белгіленген тәртіппен сынақтардың нәтижелерін (талдау хаттамасын) беруден тұрады.

24. Бақылау сапасын іске асыру үшін мыналарды талап етеді:

1) өндіруші оқытылған қызметкерлері, бекітілген сынамаларды сұрыптау әдісі, шикізатты, материалдарды, жартылай өнімдерді, аралық және дайын өнімдерді сынау және бақылауға қажетті техникалық заттары болуы керек.

2) дайын өнім сандық және сапалық құрамы бойынша, тазалығы, буып-түю және таңбалауы нормативті техникалық құжаттың талаптарына сәйкес болуы керек.

25. Сапа бақылау қызметіне қойылатын талаптар:

негізгі өндірісі үшін тағайындалған шикізаттың, материалдардың, жартылай өнімнің, жиынтық бұйымдарының кіру бақылауы; өндірісі үдерісіндегі аралық бақылау;

шығыс шикізатын өндірісте сақтау жерінен және цехтан цехқа өткізгенде талаптардың орындалуын бақылау;

дайын өнімді бақылау және препараттың тұрақтылығын қадағалауда бекітілген пайдалану мерзімі ішінде жыл сайын және оның аяқталғаннан кейін бір жыл ішінде жүргізілген сынаулардың нәтижелері жұмыс журналында белгіленеді.

26. Сапа бақылау қызметінде шығыс шикізатының, материалдарының, дәрілік заттардың және медициналық мақсаттағы бұйымдарды қайта сынақтау жүргізу қажет болғанда қажетті санда үлгілері сақталуы керек.

27. Сапа бақылау қызметі өз әрекетінде мыналарды қолданады:

1) шығыс шикізат, қосымша, буып-түю және таңбалау материалдарын,

жартылай өнімдерді және дайын өнімдердің сұрыптау сынамасын жүргізу бойынша нұсқаулық ;

2) шығыс шикізат, қосымша, буып-түю және таңбалау материалдарын, жартылай өнімдерді және дайын өнімдердің кіру бақылауын іске асыру бойынша нұсқаулық ;

3) шығарылатын өнімнің және талдау жүргізу әдісіне нормативті–техникалық құжат ;

4) дайын өнімнің жарамдылық мерзімі аяқталғаннан кейін барлық дайындалған серияларға, барлық талдау нәтижелерінің көшірмесінің құжаттары бір жыл ішінде сақталады, бірақ үш жылдан кем емес;

5) сақтау кезінде препараттың тұрақтылығын бақылауда сынақ нәтижесі мен әдістері тіркеу журналдарын қолданады.

3. Сынақтарды жүргізу және дәрілік заттарды сақтау және қайта бақылау мерзімін бекіту тәртібі

28. Стресстік тұрақтылықтың сынақтаулары дәрілік заттарды жасау кезінде қолданылады және тұрақтылықтың жеделдетілген сынақтарынан өзгешеленетін жағдайларда жүзеге асырылады.

Тұрақтылыққа стресстік сынақтау мына мақсатта жүргізіледі:

1) ыдырау реакциясының бағыты мен сипаттамасын анықтау (химизм процесі) ;

2) негізгі ыдырау өнімдерін анықтау және белгілеу;

3) сынақталатын объектлерде өнімнің ыдырауын анықтап жинақтау және валидация әдістерін анықтау.

29. Жеделдетілген тұрақтылыққа сынақтау дәрілік препараттарды жасау, тіркеу құжаты жиынтығын дайындауда және дәрілік заттың сапасын растауда, қатаң жағдайда ыдырау процесінің жеделдетуін және дәрілік заттың физико-химиялық құрамының нашарлануына әкеледі.

Жеделдетілген тұрақтылыққа сынақтау мына мақсатта жүргізіледі:

1) ұсынылған сақтау шартынан қысқа уақытта ауытқу әсерін бағалау, мысалы транспортта кезінде туындағанда;

2) дәрілік препараттың құрамындағы барлық өзгерістердің әсерінің болмауын растау және технологиялық процесс кезіндегі өнім тұрақтылығына растау;

3) шартты сақтау мерзімін бекіту (қайта бақылау кезеңі) және сақтау шарттары бойынша ұсыныстар жасау;

4) дұрыс дәрілік форма, орама және дәрілік препараттың герметизация жүйесін таңдау.

30. Тұрақтылыққа жеделдетілген сынақтау дәрілік заттардың физикалық

өзгерісін болжауға мүмкіндік бермейді, термолабилді дәрілік субстанциялардың тұрақтылығын зерттеу үшін жүргізілмейді (биологиялық текті субстанциялар) және олардың дәрілік препараты, сонымен қатар дәрілік формалар реті (эмульсия, кейбір жақпалар, суппозиторлар).

31. Ұзақ мерзімді тұрақтылыққа сынақтау дәрілік заттарды жасауда, тіркеу құжаты жиынтығын дайындауда, дәрілік заттың сапасын растау үшін және тіркеу құжаты жиынтығына өзгерістер енгізу дәрілік заттың шартты сақтау мерзімі өтіп кеткенде немесе ағымында өндіру елінде жинақталу (физикалық, химиялық, биологиялық, биофармацевтикалық және микробиологиялық).

Ұзақ мерзімді тұрақтылыққа сынақтау мына мақсатта жүргізіледі:

- 1) шартты сақтау мерзімін растау;
- 2) сақтау мерзімін бекіту (қайта бақылау кезеңі) және сақтау шарттары бойынша ұсынылған жұмыстар;
- 3) қолдану кезеңін бекіту;
- 4) дәрілік препараттың құрамындағы барлық өзгерістердің әсерінің болмауын растау және технологиялық процесс кезіндегі өнім тұрақтылығына растау.

32. Тұрақтылықты сынауға арналған дәрілік субстанциялар сериясы толық масштабты өндіріс жағдайында немесе тәжірибелі-өнеркәсіптік өндіріс масштабында алынады.

33. Тұрақтылық жөнінде негізгі ақпарат алу үшін дәрілік субстанциялардың зертханалық үлгілерін пайдалануға жол берілмейді. Мұндай үлгілердің сыналуды туралы мәліметтер дәрілік субстанциялардың тұрақтылығын растайтын қосымша деректер ретінде пайдаланылады.

34. Дәрілік субстанциялар үлгілері:

- 1) жылдамдатылған және ұзақ мерзімді сынау жүргізу үшін кем дегенде үш сериядан;
- 2) стресстік сынау жүргізу үшін бір сериядан іріктелуі тиіс.

35. Дәрілік субстанциялардың тұрақтылығына ұзақ мерзімдік сынау жүргізу кезінде олар салынған қаптама, оны сақтау және сату, немесе моделдеу үшін қолданылатын қаптамамен ұқсас болуы тиіс.

36. Дәрілік субстанцияларды сынау үшін өлшемі кішірейтілген қаптама пайдаланылады.

37. Стресстік сынаудың жекеленген түрлері қапталмаған үлгілерге жасалады.

38. Сынау сақтау кезінде өзгеріске ұшыраған және сапасына, қауіпсіздігіне және (немесе) тиімділігіне әсер еткен қасиеттерін (сапа көрсеткіштерін) көрсетуі тиіс.

39. Тұрақтылық ерекшелігі физикалық, химиялық және микробиологиялық сынаулар кезінде алынған сипаттама жиынтығын қамтуы тиіс.

40. Сапа көрсеткіштерінің кешігу шегі клиникалық емес сынаулар кезінде

пайдаланылған дәрілік субстанциялардың толық сипаттамасы (бейіні) негізінде
а н ы қ т а л у ы т и і с .

41. Тұрақтылықты сынау тек валидирленген әдістеменің көмегімен ғана
ж ү р г і з у к е р е к .

42. Сынау ұзақтығы мен шарттары дәрілік субстанцияны әкелу және одан әрі
қолдану кезіндегі шарттары мен сақтау мерзіміне сәйкес келуі тиіс. Дәрілік
заттардың тұрақтылығын сынау шарттары осы Ережеге 1-қосымшаның 1-
кестесінде к ө р с е т і л г е н .

43. Стресттік сынауларда:

1) температура жылдамдатылған сынаудың температурасына қарағанда кем
дегенде 10^0C -ден аса белгіленеді;

2) температураның әсері оның 10^0C -ге жүйелі жоғарылауы кезінде зерттелуі
т и і с ;

3) салыстырмалы ылғалдылығы 75%-дан кем болмауы керек;

4) гидролизге ұшырауы қышқыл-сілті балансының (рН) кең диапазонында (субстанцияны ерітінді немесе суспензия түрінде қолданған кезде) зерттелуі тиіс;

5) қышқылдану мен фотолизді бағалау жүргізілуі керек;

6) жарық әсері $1,2 \cdot 10 \text{ лк} \cdot \text{с}$ кем емес жалпы жарық экспозициясы және $200 \text{ Вт} \cdot \text{с}/\text{м}^2$ кем емес жақын УК-аймақтағы энергетикалық экспозициясы кезінде
з е р т т е л у і к е р е к .

44. Жылдамдатылған сынауларда:

1) температура ұзақ мерзімді сынаудың температурасына қарағанда кем
дегенде 15^0C -ге жоғары;

2) салыстырмалы ылғалдылық болжанған сақтау шарттарымен
салыстырғанда жоғары болу керек;

3) көбінесе температура $40 \pm 2^0\text{C}$ -де белгіленеді және салыстырмалы
ы л ғ а л д ы л ы ғ ы $75 \pm 5\%$.

45. Ұзақ мерзімді сынауларда:

1) шарттары дәрілік заттардың болжанған сақтау шарттарына ең көп
ж а қ ы н д а у ы т и і с ;

2) көбінесе температура $25 \pm 2^0\text{C}$ -де белгіленеді және салыстырмалы
ы л ғ а л д ы л ы ғ ы $60 \pm 5\%$.

Әртүрлі халықаралық климаттық аймаққа арналған теориялық (есептік)
сақтау шарттары негізінде шығарылған дәрілік заттарды ұзақ мерзімді сынау
шарттары осы Ережеге 2-қосымшада көрсетілген.

46. Үлгілерді бақылау жиілігі дәрілік заттың тұрақтылығымен анықталады.

47. Тұрақтылығы аз дәрілік заттар мынадай кезеңмен бақылануы тиіс:

1) жылдамдатылған сынауларда – ай сайын алғашқы алты ай ішінде, содан

кейін қажет болған жағдайда үш айдан кейін;

2) ұзақ мерзімді сынауларда – бірінші жыл бойы әр үш ай сайын, екінші жыл ішінде әр алты ай сайын, содан кейін жыл сайын.

Тұрақтылығы аз дәрілік заттар тізбесі осы Ережеге 3-қосымшада көрсетілген.

48. Тұрақтылау дәрілік заттарды сынау аз жиілікпен жүргізіледі:

1) жылдамдатылған сынауларда – ай сайын алғашқы үш ай ішінде, содан кейін қажет болған жағдайда үш айдан кейін;

2) ұзақ мерзімді сынауларда – алғашқы жыл ішінде әр алты ай сайын, содан кейін жылына бір рет.

49. Стресстік сынауларда бақылау жиілігі сақтау режимінің температурасымен анықталуы тиіс: сақтау температурасы қаншалықты жоғары болса, үлгілерді сынауды соншалықты жиі жүргізу керек.

50. Жылдамдатылған сынақтар нәтижесін бағалау дәрілік субстанцияның сапа көрсеткіштерінің маңызды өзгерістерінің жоқ болуын анықтайды. Сапа көрсеткіштері тұрақтылық ерекшелігі шегінен шыққан өзгерістер маңызды болып саналады.

51. Егер дәрілік субстанцияларды жеделдетіп сынаған кезде маңызды өзгерістер анықталса, онда сынақ аралық жағдайда мысалы $30 \pm 2^{\circ}$ температурада және салыстырмалы ылғалдығы $60 \pm 5\%$ жүргізу керек.

52. Сақтау мерзімі:

1) шағын төзімді дәрілік заттарға және биологиялық текті дәрілік заттарға жатады;

2) тіркеу деректерінде, нормативтік құжаттамаларда, медициналық қолдану жөніндегі нұқсаулықтарда көрсетіледі;

3) ұзақ мерзімді тұрақтылықты сынау нәтижелерінің негізінде тәжірибе арқылы белгіленеді;

4) дәрілік заттың тұрақтылығын растайтын жаңа деректерге байланысты ұзартуға немесе ұзақ мерзімді сынақтың ең жақын қол жететін нүктесіне дейін қысқартуға жатады.

53. Қайта бақылау кезеңі:

1) маңызды тұрақтылығы бар синтетикалық дәрілік субстанцияларға жатады;

2) субстанцияның тұрақтылығын ұзақ мерзімді сынау нәтижелері негізінде тәжірибе жүзінде белгіленеді;

3) субстанцияның тұрақтылығын анықтайтын жаңа деректерге байланысты ұзартуға жатады.

54. Сақтау мерзімін немесе қайта бақылау кезеңін анықтау үшін сапа көрсеткіштерінің қисық тәуелділігін ("Сандық анықтау", "Ыдырату өнімдері") сынақ уақытына байланысты құрады. Кинетикалық қисықтар арифметикалық

немесе логарифмикалық шкалаға байлысты сызықтық, төртбұрыш немесе кубик түрінде ұсынылады.

55. Жеке және біріккен серияларға алынған тұрақтылық бойынша мәліметтердің жарамдылығын тексеру үшін математикалық статистика әдісі қолданылады. Сақтау шарттары мен /қайта бақылау кезеңін жеке сериялардың тұрақтылығы бойынша мәліметтердің жарамдылық дәрежесіне байланысты осы Ережеге 1-қосымшаның 2-кестесіне сәйкес анықтайды.

56. Сақтау мерзімін/қайта бақылау кезеңін есептеу мынадай тәртіпте орындалуы тиіс:

1) кинетикалық қисық ыдырауды құру (жіктеу) (мысалы, сынақ уақытына байланысты белсенді ингредиенттің графикалық ыдырау дәрежесіне байланысты) дәрілік субстанцияның үш сериясына арналған;

2) статистикалық әдістерді пайдаланып орташа кинетикалық қисық ыдырауларды алу (сенімді ықтималдылық 95 %);

3) тұрақтылық ерекшеліктерімен реттелген төменгі жіберілетін шекке сәйкес келетін (мысалы, белсенді ингредиенттің сандық құрамы), орташа кинетикалық қисық уақытты анықтау.

57. Тұрақтылығын сынауға арналған дәрілік препараттың сериялары, толық масштабты өндіріс немесе өндіріс-тәжірибелік өндіріс жағдайында алынады.

58. Дәрілік препараттың зертханалық үлгілері тұрақтылық туралы негізгі ақпаратты алуға жатпайды. Осындай үлгілердің сынағы туралы мәліметтер дәрілік препараттың тұрақтылығын растайтын тек қосымша мәліметтер ретінде ғана қолданылады.

59. Дәрілік препараттың сыналатын сериялары дәрілік субстанцияның әртүрлі серияларын пайдалану арқылы жүргізіледі.

60. Дәрілік препараттардың үлгілері мынадай талаптармен қанағаттандырылады:

1) кем дегенде үш сериядан таңдалады;

2) бірдей құрам;

3) бір дәрілік түр;

4) ыдыс-қаптама элементтерімен қаптамада болады, сонымен дәрілік препарат тауар айналымына түседі (тұтынушы қаптамасы).

61. Дәрілік препараттарды сынау тұтынушы қаптамасында жүргізіледі.

62. Егер қаптамаға әртүрлі ыдыс немесе әртүрлі қаптама материалдары пайдаланылса, онда сынақ ыдыстың әр түріне немесе материалдарға жүргізіледі. Қаптаманы ауыстыру (қаптама материалдарын) тұрақтылықты сынауды жүргізуге міндеттейді.

63. Қаптамамен қорғалмаған дәрілік препараттың тұрақтылығын сынау стрестік сынаулардың бір бөлігін құрайды және қаптаманың оңтайлы таңдалған

вариантын қосымша растау ретінде ыдыс-қаптама жүйені бағалауға қызмет етеді.

64. Сынақ сақтау кезінде өзгеріске ұшыраған қасиеттерді (сапа көрсеткіштері) қамтиды және дәрілік препараттың сапасына, қауіпсіздігіне және (немесе) тиімділігіне әсер етуі мүмкін.

65. Тұрақтылық ерекшелігі физикалық, химиялық, биологиялық және микробиологиялық сынақтар кезінде алынған сипаттама жиынтығын қамтиды. Барлық дәрілік түрлердің сапа көрсеткіштерінің тізбесіне мыналар міндетті түрде к і р у і к е р е к :

- 1) с и п а т т а м а с ы ;
- 2) туыстас қоспалар (ыдырау өнімдері);
- 3) белсенді заттарды сандық анықтау.

66. Қалған сапа көрсеткіштерін тұрақтылық ерекшеліктеріне қосу дәрілік түрімен анықталады. Әр түрлі дәрілік түрдің тұрақтылығын сынау кезінде қажетті сапа көрсеткіштерінің тізбесі осы Ережеге 1-қосымшаның 3-кестесінде к ө р с е т і л г е н .

67. Дәрілік препаратта микробқа қарсы консерванттар бар болғанда сынаққа олардың сандық құрамын төмендеу дәрежесі сақтау үдерісінде консерванттардың тиімділігін дәлелдейтінін қосады.

68. Тұрақтылық ерекшелігінде (сақтау мерзімінің соңында) шығару кезінде спецификациядан қабылданатын және негізделген тұрақтылықты бағалауда және сақтау кезіндегі бақыланатын өзгерістерге негізделген ауытқулар жіберіледі.

69. Тұрақтылықты сынау тек валидациялық әдістердің көмегімен жүргізіледі. Егер әдістер фармакопоялық болса, онда олардың валидациясы жүргізілмейді.

70. Сынаулардың ұзақтығы мен шарттары жеткізу кезіндегі сақтау шарттары мен мерзіміне және дәрілік препаратты одан әрі қолдануына сәйкес келуі тиіс.

71. Жылдамдатылған сынауларда:

- 1) температура ұзақ мерзімді сынаулардың температурасына қарағанда кем дегенде 15°C -ден жоғары болуы тиіс;
- 2) салыстырмалы ылғалдығы күтілген сақтау шарттарымен салыстырғанда жоғары болуы тиіс ;
- 3) көбінесе температура $40\pm 2^{\circ}\text{C}$ белгіленеді және салыстырмалы ылғалдылығы $75\pm 5\%$.

72. Ұзақ мерзімді сынауларда:

1) шарттар дәрілік заттарды сақтаудың болжалды ең жоғары шарттарына жақын дайды ;

2) температура $25\pm 2^{\circ}\text{C}$ және салыстырмалы ылғалдығы $60\pm 5\%$.

73. Егер негізделген болса сынаудың басқа шарттары жіберіледі. Жекелегенде, қыздыруға сезімтал дәрілік препараттарға, төменгі

температурада қатар сынақ жүргізу жатады, ол ұзақ мерзімдік сынаулардың температурасын анықтайды.

74. Төменгі температура кезінде физикалық немесе химиялық қасиеттерінің өзгеруі тән дәрілік препараттарға ерекше көңіл бөлінеді. Оған седиментацияға бейім суспензиялар және эмульсиялар, сонымен қатар жабысқақтығы өсуі мүмкін кремдер, майлар және жұмсақ дәрілік заттар жатады. Мысалы, егер дәрілік препараттың ұзақ мерзімдік сынағы салқын режимде жүргізілсе, онда оның жылдамдатылған сынақтары $25 \pm 2^\circ\text{C}$ температурада және салыстырмалы ылғалдығы $60 \pm 5\%$ жүргізіледі.

75. Жоғары салыстырмалы ылғалдықта сынақ қатты дәрілік түрлерге жүргізіледі. Көрсетілген шарт сұйық дәрілік түрлерге міндетті емес, қаптамасы тиісті нығыздау кезінде ылғал өткізбейді және, керісінше, суды жоғалтуға кедергі жасайды (ерітінділер, суспензиялар, эмульсиялар).

76. Егер дәрілік препарат (мысалы, ерітінділер, тамшылар) жартылай өтетін материалдан жасалған ыдысқа қапталса (пластик пакеттер, пластик тубик-тамшылатқыштар), онда тұрақтылықты сынау төменгі салыстырмалы ылғалдылықта жүргізіледі (мысалы, 10-12%). Соңғы шарт осы секілді қаптамадағы дәрілік препараттарға қауіп факторы болады.

77. Үлгілерді бақылау жиілігі дәрілік заттардың тұрақтылығымен анықталады.

78. Құрамында тұрақтылығы аз дәрілік заттары бар дәрілік препараттар мынадай кезеңмен бақыланады:

1) жылдамдатылған сынауларда – ай сайын алғашқы алты айда, содан кейін қажет болған жағдайда үш ай сайын;

2) ұзақ мерзімді сынауларда – алғашқы бір жыл бойы әр үш ай сайын, екінші жыл ішінде әр алты ай сайын, одан кейін жыл сайын.

79. Құрамында тұрақтылау дәрілік заттары бар дәрілік препараттарды сынау аз жиілікпен жүргізіледі:

1) жылдамдатылған сынауларда – ай сайын алғашқы үш ай ішінде, содан кейін қажет болған жағдайда үш айдан кейін;

2) ұзақ мерзімдік сынауларда – әр алты ай сайын алғашқы жыл бойы, содан кейін жылына бір рет.

80. Жылдамдатылған сынақтар нәтижесін бағалау дәрілік препараттың сапа көрсеткіштерінің маңызды көрсеткіштерінің болмауын анықтайды.

81. Мына өзгерістер маңызды болып саналады:

1) белсенді ингредиент құрамын алғашқы мәнінен 5%-ке төмендету (шығарылу сәтінде);

2) кез-келген ыдырау өнімінің белгіленген шектен жоғарылауы;

3) рН сутегі көрсеткішінің белгіленген мәніне сәйкес келмеуі;
4) таблеткалардың, капсулалардың және суппозиторийлердің еру жылдамдығы, белгіленген нормаларға сәйкес келмеуі;

5) сыртқы түрі және физикалық қасиеттерінің белгіленген нормаларға сәйкес келмеуі (түсі, гомогендігі, қаттылығы, пісіру, ылғалсыздандыру және басқалары).

Белгіленген нормалармен немесе шектермен мұндай жағдайда тұрақтылық ерекшелігімен реттелетін сапа көрсеткіштерінің мәні түсініледі. "Мәнді өзгерістер" белсенді ингредиенттің сандық құрамында және "белгіленген ауытқу нормаларына сәйкес келмеуі" ұғымдарын араластыруға болмайды. Егер мәнді өзгерістер дәрілік препараттың жылдамдатылған сынағында анықталса, онда сынақ аралық жағдайда, мысалы, $30 \pm 2^{\circ}\text{C}$ температура кезінде және салыстырмалы ылғалдығы $60 \pm 5\%$ 1 жыл бойы қайталанатын.

82. Дәрілік препараттың тұрақтылығын ұзақ мерзімді сынау кезінде бірінші кезекте органолептикалық сипаттағы өзгерістерді белгілейді:

түсінің өзгеруі;
қақ, тыртық, көпіршік түзілуі;
гомогенді емес сыртқы түрі;
кристаллизациялау;
бөліктер, бұлыңғырлық, тұнба;
седиментация, пісіру, агломерация;
иіс (газ жиналуы);
қышқыл татуы;
эмульсия фазаларын бөлу және т.б.

83. Сынақты орындаушылар әрекеті химиялық тазалығын бағалауға, белсенді заттың сандық құрамын анықтауға және басқа сапа көрсеткіштерінің тұрақтылық спецификациясына сәйкес келуін анықтау.

84. Шартты сақтау мерзімі:

1) тек болжауға мүмкіндік береді, бірақ сақтау мерзімін белгілеу керек;
2) жаңа дәрілік затқа уақытша оның тіркеу сәтінде ұзақ мерзімдік сынақтың нәтижелері толық көлемде белгіленеді;

3) тұрақтылыққа жылдамдатылған сынақ жүргізу жолымен анықталады;

4) тұрақтылық мәліметтеріне байланысты дәрілік препараттың тұрақтырақ сериясына есептелген;

5) ұзақ мерзімдік сынаулармен қамтылған кезең (аз тұрақты дәрілік препараттар) тіркеу құжатын беру кезінде екеуден аспайды. Мысалы, егер тұрақтылықтың ұзақ мерзімдік сынауларының нәтижесі тіркеу құжат жиынында 18 ай кезеңіне ұсынылса, онда дәрілік препаратты тіркеу кезінде тапсырылған шартты сақтау мерзімі 36 айды құрайды.

85. Шартты сақтау мерзімін есептеу (t) Вант-Гоффың эмпирикалық ережесіне температураға химиялық реакцияның жылдамдығына байланысты негізделген. Оның мәнін температуралық коэффициенттің реакция жылдамдығының шамалық мәнімен ($\gamma = 2,5$), мынадай формулада анықтайды:

$$t = \gamma^{10 \cdot \frac{\Delta T}{T_0}} \cdot t_0$$

t_0 – жылдамдатылған сынау мерзімі; ΔT – жылдамдатылған және ұзақ мерзімдік сынаулардың температураларының әртүрлілігі.

Мысалы, егер $\Delta T = 15^\circ\text{C}$, $t_0 = 6$ айға, онда:

$$t = 2,5^{1,5} \cdot 6 = 24$$

Осылайша, жылдамдатылған сынау мерзімі 6 ай шартты сақтау мерзіміне 24 айға сәйкес келеді.

86. Шартты сақтау мерзімін белгілеуге арналған ең төменгі сынаудың ұзақтығы (тіркеу құжаттар жиынын беру сәтінде) жалпы жағдайда құрайды:

- 1) жылдамдатылған сынауларда – алты ай;
- 2) ұзақ мерзімдік сынауларда – он екі ай.

87. Шартты сақтау мерзімін жиырма төрт ай мынадай шарттарды сақтаған жағдайда белгіленеді:

белсенді ингредиенттің тұрақтылығы туралы мәліметтің болуы; дәрілік препараттың сапа көрсеткіштерінде маңызды өзгерістердің жоқ болуы;

осындай сақтау мерзімінің ұқсас дәрілік препараттарда бар болуы; толық шартты сақтау мерзімін қамтитын және алынған нәтижелерді мемлекеттік тіркеу кезінде сараптама жұмыстарын жүзеге асыратын сараптама органына ұсыну өндірушінің ұзақ мерзімдік сынақ жүргізу туралы кепілдік міндеттемесі.

88. Сақтау мерзімін анықтау үшін сынау уақытынан сапа көрсеткіштерінің ("Сандық анықтау", "Ыдырату өнімдері") қисық тәуелділігін жасайды. Кинетикалық қисықтар сызықтық, төртбұрыш, немесе кубик түрінде арифметикалық және логарифмикалық шкалаға сәйкес ұсынылады.

89. Тұрақтылық жөніндегі жеке және біріккен серияларға алынған мәліметтердің жарамдылығын тексеру үшін математикалық статистика әдісі қолданылуы қажет. Сақтау мерзімін анықтау осы Ережеге 1-қосымшаның 2-кестесінде көрсетілгендей, тұрақтылық жөніндегі жеке сериялардың вариабельді дәрежесіне байланысты болады.

90. Сақтау мерзімін есептеу мынадай жолмен орындалады: кинетикалық қисық ыдыратуды құру (мысалы, сынақ уақытына байланысты

белсенді ингредиентті графикалық ыдырату дәрежесі) дәрілік препараттың үш
с е р и я с ы н а а р н а л ғ а н ;

орташаланған кинетикалық қисық ыдырауды статистикалық әдістерді
пайдалана отырып алу (сенімді ықтималдылықта 95%);

орташаланған кинетикалық қисық уақытқа төменгі шекке сәйкес келетін (
мысалы, белсенді ингредиенттің сандық құрамы) реттелетін тұрақтылық
е р е к ш е л і к т е р і н а н ы қ т а у .

91. Дәрілік заттарды қайта бақылау кезеңі мен сақтау мерзімі сақтау
шарттарына байланысты анықталады.

С а қ т а у ш а р т т а р ы :
дәрілік заттың тұрақтылығын бағалауға негізделген (дәрілік субстанция,
д ә р і л і к п р е п а р а т) ;

дәрілік затты тарату желісінде сақтау режимінде;
фармацевтикалық өнімді таңбалау кезінде заттаңбада көрсетіледі.

92. Тіркеу құжаттар жиынында сақтаудың температуралық режимін көрсету,
оған мынадай типтік атаулар кіреді:

"30°C аспайтын температурада сақтау керек";

"15-25°C температурада сақтау керек";

"2-8°C температурада сақтау керек" (тоңазытқышта салқындатқан кезде,
қ а т ы р м а с т а н) ;

"-5-тен -20°C дейінгі температурада сақтау керек" (тоңазытқыш камерада);

"-18°C төмен температурада сақтау керек" (терең қатыру жағдайында).

93. "Қоршаған орта жағдайлары" немесе "бөлме температурасы", сөздерін
қ о л д а н у ғ а б о л м а й д ы .

94. Қажет болған жағдайда сақтау шарттарына арнайы талаптар көрсетіледі:

"Қатыруға болмайды" (қатыруға шыдамайтын дәрілік заттар үшін);

"Жарықтан қорғалған жерде сақтау керек" (жарыққа сезімтал дәрілік заттар
ү ш і н) ;

"Құрғақ жерде сақтау керек" (ауа ылғалының әсерінен жеңіл гидролизденетін
д ә р і л і к з а т т а р ү ш і н) .

95. Дәрілік заттарды құрғақ жерде сақтау 40-60% дейінгі салыстырмалы
ы л ғ а л д ы қ т ы қ а р а с т ы р а д ы .

96. Ескертпе көрсеткіштер "Жарықтан қорғалған жерде сақтау керек" және/
немесе "Құрғақ жерде сақтау керек" дәрілік заттардың тұрақтылық мәселесін
ж а с ы р у мақсатында қолданылмайды.

97. Дәрілік заттарды сақтау шарттарының тұрақтылықты сынау шарттарынан
а й ы р м а ш ы л ы ғ ы б а р .

98. Құрғақ, жақсы желдетілетін үй-жайларда сақтауды қарастыратын, бөтен

иісті болдырмайтын, лақтау және қарқынды жарықтандыру шарттары 15-25°C температура кезінде (немесе 30°C дейін климаттық жағдайларға байланысты), дәрілік заттардың көпшілігіне ұсынылады. Тұрақтылығы аз дәрілік заттарды сақтау осы Ережеге 3-қосымшаға сәйкес арнайы талаптарды сақтауды қажет етеді.

99. Жарамдылық мерзімі: қаптамада (заттаңбада) көрсетіледі; өнімнің осы сериясына жатады; өзгертуге (ұзартуға немесе қысқартуға) жатпайды.

100. Дәрілік заттың жарамдылық мерзімі өндірілген күннен қапталған күніне қарамастан оған сақтау мерзімін қоса есептеледі. Ангро- немесе балк-өнімнен алынған дәрілік заттардың жарамдылық мерзімін есептеу қапталмаған өнімді өндірілген күннен есептеледі.

101. Егер дәрілік заттың өндірістік сериясының құрамында қайта пайдаланылған материалдар болса, онда оның жарамдылық мерзімі осы материалдарды өндірілген күннен есептеледі.

102. Егер жарамдылық мерзімінде айы және жылы болса, онда дәрілік заттың бұл сериясы көрсетілген айды қоса соңғы күніне дейін нормативтік құжаттардың талаптарына сәйкес келеді. Мысалы, жарамдылық мерзімі 05.2006 деген, дәрілік заттың осы сериясы тағайындау бойынша 2006 жылдың 31 мамырын қоса алғанда жарамды дегенді білдіреді.

103. Тіркеу деректерін беру немесе өзгерту енгізу кезінде, тұрақтылыққа сынау жүргізген тұлғаларға дәрілік заттардың тұрақтылығын сынау туралы есеп ұсынылуы тиіс.

104. Дәрілік субстанциялар тұрақтылығын сынау туралы есеп мынадай ақпараттан тұрады:

- 1) дәрілік субстанциялар туралы жалпы деректер: атауы (бар болса халықаралық патенттелмеген атауы); серия нөмірі; серия түрі (өнеркәсіптік, тәжірибелі-өнеркәсіптік, зертханалық); серия өлшемі; өндірілген күні; дәрілік субстанцияларды өндіруші; сериясы көрсетілген дәрілік субстанциялардың өндірілген күні; сериясы көрсетілген дәрілік субстанциялардың қайта бақыланған күні немесе жарамдылық мерзімі; ыдыс-тығындау жүйесі (материал, түрі, өлшемі);
- 2) тұрақтылыққа сынауды жүргізу тәртібі:

тұрақтылықты сынау түрі (стресстік, жылдамдатылған, ұзақ мерзімді);
тұрақтылықты сынау шарттары (температура, ылғалдылығы,
жарықтандырылуы, қаптама жағдайы);
сынаманы таңдау тәртібі;
сынау жиілігі және ұзақтығы;
сынау спецификациясы (сапа көрсеткіштері және ауытқудың белгіленген
н о р м а с ы) ;

сынау әдістемесі (немесе нормативтік құжаттарға сілтеме);
3) тұрақтылықты сынау қорытындысы:
стресстік сынау қорытындысы және/немесе жылдамдатылған сынау
қ о р ы т ы н д ы с ы ;

аралық жағдайлардағы қосымша сынаулар қорытындысы (жылдамдатылған
сынау кезінде едәуір өзгерістер табылған жағдайда);
ұзақ мерзімді сынау қорытындысы;
кинетикалық қисық жіктеулер;
химиялық тазалықтың хроматограммасы;

4) тұрақтылықты сынау қорытындысының талдауы:
аралық жағдайларда жылдамдатылған сынау немесе қосымша сынау
қорытындысының едәуір өзгерістері болғанда/болмағанда;
ұзақ мерзімді сынау қорытындысының статистикалық бағасы;

5) тұрақтылықты қосымша растайтын деректер:
дәрілік субстанциялар зертханалық үлгілерінің тұрақтылығын сынау
қ о р ы т ы н д ы с ы ;

ғылыми ақпарат немесе оның бастапқысына сілтеме;
б) қ о р ы т ы н д ы .

105. Дәрілік препараттар тұрақтылығын сынау туралы есеп мынадай
а қ п а р а т т а н т ұ р а д ы :

1) дәрілік препараттар туралы жалпы деректер:
атауы (саудалық және бар болса халықаралық патенттелмеген атауы);
д ә р і л і к түрі;
дозасы немесе белсенділігі;
қ ұ р а м ы ;
серия нөмірі;
серия түрі (өнеркәсіптік, тәжірибелі-өнеркәсіптік, зертханалық);
с е р и я ө л ш е м і ;
ө н д і р і л г е н күні;
дәрілік препараттарды өндіруші;
сыналатын дәрілік препараттарды өндіру үшін пайдаланылатын дәрілік
субстанциялар сериясының нөмірі;

сериясы көрсетілген дәрілік субстанциялардың өндірілген күні;
сериясы көрсетілген дәрілік субстанциялардың қайта бақыланған күні немесе
ж а р а м д ы л ы қ м е р з і м і ;

дәрілік субстанцияларды өндіруші;
ыдыс-тығындау жүйесі (материал, түрі, өлшемі, толтыру, тығындау, кептіру);

2) тұрақтылыққа сынауды жүргізу тәртібі:
тұрақтылықты сынау түрі (жылдамдатылған, ұзақ мерзімді);
тұрақтылықты сынау шарттары (температура, ылғалдылығы,
жарықтандырылуы, қаптама жағдайы);

сынаманы таңдау тәртібі (серияны таңдау және олардың таңдалған саны,
үлгілерді таңдау және дозалауға, буып-түюге және қаптама түріне байланысты
о л а р д ы ң т а ң д а л ғ а н с а н ы);

сынау жиілігі және ұзақтығы;
сынау спецификациясы (сапа көрсеткіштері және ауытқудың белгіленген
н о р м а с ы) ;

сынау әдістемесі (немесе нормативтік құжаттарға сілтеме);

3) тұрақтылықты сынау қорытындысы:
жылдамдатылған сынау қорытындысы;
аралық жағдайлардағы қосымша сынаулар қорытындысы (жылдамдатылған
сынау кезінде едәуір өзгерістер табылған жағдайда);

ұзақ мерзімді сынау қорытындысы;
көп дозалы контейнерді алғаш ашқаннан немесе еріткеннен кейінгі
тұрақтылықты сынау қорытындысы (қажет болғанда);

кинетикалық қисық жіктеулер;
химиялық тазалықтың хроматограммасы;

4) тұрақтылықты сынау қорытындысының талдауы:
аралық жағдайларда жылдамдатылған сынау немесе қосымша сынау
қорытындысының едәуір өзгерістері болғанда/болмағанда;

ұзақ мерзімді сынау қорытындысын статистикалық бағасы;

5) тұрақтылықты қосымша растайтын деректер:
дәрілік препараттар зертханалық үлгілерінің тұрақтылығын сынау
қ о р ы т ы н д ы с ы ;

ғылыми ақпарат немесе оның бастапқысына сілтеме.

б) қ о р ы т ы н д ы .

Тұрақтылықты сынау қорытындысы осы Ережеге 1-қосымшаның 4-кестесіне
с а й ұ с ы н ы л у ы т и і с .

106. Тұрақтылықты сынау қорытындысының анализінде дәрілік затты сақтау
үдерісінде бақыланған өзгерістер туралы объективті ақпараттар болуы тиіс.

107. Қорытынды тұрақтылықты сынауға қойылған мақсат бойынша қисынды

және мынадай деректерден тұрады:

дәрілік субстанциялардың сақтау мерзімін немесе дәрілік препараттардың сақтау мерзімін қайта бақылау кезеңі (тұрақтылықты ұзақ мерзімді сынау қорытындысында шартты немесе тұрақтандырылған);

дәрілік заттарға ұсынылған сақтау мерзімі; колдану кезеңі және көп дозалы контейнерді алғаш ашқаннан кейінгі (қажет болғанда) немесе дәрілік препаратты еріткеннен кейінгі ұсынылған сақтау шарттары;

сақтау мерзімінің соңында дәрілік препараттың белсенділігіне кепілдік ретінде қосылған белсенді ингредиенттің артықтығын дәлелдеу.

108. Тұрақтылықты сынау есебіне мынадай құжаттар қоса тіркеледі: дәрілік субстанциялар сапасының сертификаты; қосымша заттар сапасының сертификаты; аккредиттелген зертханалар берген талдау хаттамалары.

Тіркеу құжаттар жинағын беру кезінде тұрақтылықты ұзақ мерзімді сынау есебі аяқталмаған жағдайда, жоғарыда көрсетілген құжаттардан басқа, тапсырысшының осы Ережеге 4-қосымшаға сәйкес кейінгі қорытындысын, мемлекеттік тіркеу қасындағы сараптау жұмыстарын жүргізетін, дәрілік заттар, медициналық мақсаттағы бұйымдар мен медицина техникасы айналымы саласында мемлекеттік сараптау ұйымдарына уақытында беруге кепілдік міндетін қосады.

109. Тіркеуден кейінгі өзгерістерді енгізген кезде дәрілік заттың (дәрілік субстанцияның, дәрілік препараттың) тұрақтылығын қосымша сынау мынадай жағдайларда жүргізіледі:

- 1) дәрілік препарат құрамының елеулі өзгерістері;
- 2) дәрілік заттарды (дәрілік субстанцияларды, дәрілік препараттарды) өндіру тәсілінің елеулі өзгерістері;
- 3) ыдыс-тығындау жүйесіндегі өзгерістер.

110. Дәрілік препарат құрамының елеулі өзгерістеріне мыналар жатады:

- 1) тіркелген дәрілік препаратты жаңа дозамен толықтыру, ол барабар тұрақтылық негізін талап етеді;
- 2) қосымша заттардың, әсіресе жұмсақ дәрілік түрлерде және олардың тұрақтылығына әсер етудің критикалық факторы болуы мүмкін босап шығуы әртүрлі түрлерде өзгеруі.

111. Дәрілік заттардың өндіру тәсілінің елеулі өзгерістеріне мыналар жатады:

- 1) өндірісті жаңа техникалық құралдар пайдаланылатын басқа алаңға ауыстыру;
- 2) серия өлшемінің елеулі түрде артуы;
- 3) дәрілік препараттың белгілі бір сериясын, оны қайта өңдеу жолымен

қ а й т а д а н

п а й д а л а н у .

112. Ыдыс-тығындау жүйесінің өзгеруіне оның қорғау (ылғал-, газ- және жарық өткізгіштік) қасиетіне әсер ететін өзгерістер жатады. Тұрақтылыққа қаптамадағы өзгерістің әсер ету дәрежесі дәрілік түрге де байланысты болады. Қатты дәрілік түрлерге қарағанда сұйықтары көп әсерге ұшырайды.

113. Дәрілік заттардың сақтау мерзімінің өзгеруі (ұзаруы немесе қысқаруы) тұрақтылықты сынау қорытындысына негізделеді. Тұрақтылықты сынау туралы есепте салыстырмалы жылдамдатылған (үш ай аралығында) және дәрілік заттың бір, екі немесе үш сериясы қоса берілген өзгерістерімен ұзақ мерзімді сынау қ о р ы т ы н д ы л а р ы б о л а д ы .

114. Дәрілік затты тіркеу құжаттары жиынтығын беру кезінде тұрақтылықты сынау қорытындысын мойындау оған ұсынылған талаптар бойынша жүргізіледі.

115. Тұрақтылыққа сынау талаптары дәрілік заттар түрімен (дәрілік субстанция немесе дәрілік препарат), дәрілік препараттағы компоненттер санымен (бір-, екі- немесе көп компонентті), дәрілік заттың шығу тегі (синтетикалық немесе биологиялық), дәрілік түрдің дәстүрлілігімен анықталады. Дәстүрлілік дәрілік түрлерге бір- немесе екі компонентті кезеңдік әсері бағытталмаған қысқа фазалы дәрілік түрлер жатады:

т а б л е т к а л а р ;

е р і т і н д і л е р ;

ж а қ п а м а й л а р ;

с у п п о з и т о р и л е р ;

э м у л ь с и я л а р ;

с у с п е н з и я л а р .

Дәстүрлік емес дәрілік түрлерге мыналар жатады:

белсенді ингредиенттері түрленіп босап шығатын дәрілік түрлер (трансдермальді бұласырлар, спансулдар, ішетін және басқа да терапиялық жүйелер, дозаланған ингаляторлар);

белсенді ингредиенттері бағытталған жүйемен әкелінген дәрілік түрлер (микро- және нанокапсулалар, липосомалар, магнитпен басқарылатын жүйелер); көп компонентті дәрілік препараттар.

Әр жағдайда тұрақтылықты сынауға ұсынылған талаптар әр түрлі болып табылады, олар осы Ережеге 1-қосымшаның 5-кестесінде көрсетілген.

116. Дәрілік заттың тұрақтылығына қаптаманың әсер етуін зерттеу мынадай жағдайларда жүргізіледі:

қаптама материалының әсер етуі;

қаптама өлшемінің әсер етуі;

қаптама жағдайының әсер етуі.

117. Барлық дәрілік заттардың тұрақтылығын сынау болуы мүмкін

жағдайларды :

1) қаптаманың сыртқы материалын дәрілік зат компонентінің соруын (жұтуы) ;

2) дәрілік заттар компоненттерінің қаптама элементтерімен химиялық өзара әрекеттесуін ;

3) қаптама элементтерінен химиялық заттарды алуды анықтау мақсатында жүргізіледі .

118. Егер дәрілік заттар түрлі материалдардан (шыны, полипропилен, төмен немесе жоғары тығыздықтағы полиэтилен) жасалған тұтыну қаптамаларына салынса, онда барлық жағдайларда тұрақтылықтың салыстырмалы сынауы жүргізіледі .

119. Белгілі бір дәрілік түрдің тұрақтылығын сынау шағын және үлкен өлшемдегі тұтыну қаптамаларында жүргізіледі. Бұл ретте аралық өлшемдегі тұтыну қаптамасы көрсетілгендермен толығымен ұқсас.

120. Егер балк-өнім түріндегі ішетін дәрілік түрлер тұтыну қаптамасына салуға дейін ыдысқа салынса, онда мұндай сақталу ұзақтығы отыз күнді құруы тиіс. Көрсетілген сақтау мерзімі асқан жағдайда ыдыстағы дәрілік балк-өнімнің тұрақтылығын міндетті түрде сынау қажет.

121. Ішуге және сыртқа қолдануға арналған ерітінділердің, ауыз және мұрын ингаляцияларын, ыдыраушы жүйелер (суспензия және эмульсия), жұмсақ дәрілік түрлердің тұрақтылығын сынау қаптаманың мынадай жағдайларында жүргізіледі :

1) т і к ;

2) б ү й і р л і к ;

3) т ө н к е р і л г е н .

122. Қаптаманың қолайсыз жағдайында тік бағытпен салыстырғанда сынау қорытындысы ұсынылады. Сынақтың айырмашылығы болмаған кезде сынау қаптаманың қолайсыз жағдайында жалғастырылуы тиіс.

123. Дәрілік препараттың тұрақтылығына консерванттардың әсерін зерделеу:

1) консерванттардың тиімділігі;

2) консерванттардың қолайлылығы аз санын;

3) ыдыс-тығындау жүйесімен, дәрілік заттар компоненттерімен және олардың жанасуы кезіндегі енгізу құрылғысымен консерванттардың үйлесімін анықтау мақсатында жүргізіледі .

124. Дәрілік затқа микроорганизмдерді енгізе отырып сынауда консерванттар әсері мынадай жағдайларда расталады:

1) өнеркәсіптік масштабтағы дәрілік заттың үштен кем емес өнеркәсіптік сериясын пайдалану ;

2) микроорганизмдердің үш уақытша нүктесін енгізу кезіндегі анықтау (

тұрақтылықты сынау кезеңінің басы, ортасы және соңы);

3) консерванттың шағын қолайлы құрамына сәйкес келгенге қарағанда, бірнеше шағын мөлшердегі микроорганизмдерді пайдалану;

4) көп дозалы контейнерлердің ыдыс-тығындау жүйесінің бүтіндігінің бұзылуы (пайдалану имитациясы).

125. Жарық әсерін зерделеу жаңа дәрілік субстанциялардың және олардың дәрілік препараттарының жарыққа тұрақтылығын бағалау мақсатында жүргізіледі. Жарыққа тұрақтылық бағалау стресстік сынаудың ажырамас бөлігі болады.

126. Жарыққа тұрақтылық сынауға мынадай сынаулар жатады:

1) еріксіз ыдырау жағдайындағы сынаулар;

2) растаушы сынаулар.

127. Еріксіз ыдырау жағдайындағы сынаулар мынадай мақсатта жүргізіледі:

1) фотохимиялық ыдырау тетігін зерттеу;

2) ыдырау өнімдерін анықтау әдістемесін жасау және валидация.

Еріксіз ыдырау жағдайларында сапалық және сандық өзгерістердің шектерін белгілеу сынау есебіне кірмейді.

128. Растаушы сынаулар мынадай мақсатта жүргізіледі:

1) өндіру үдерісінде дәрілік затпен жұмыс істеу кезінде сақтық шараларын анықтау;

2) жарық әсерінен қорғауға арналған қаптаманы қолдануды негіздеу;

3) сақтау мен таңбалауға қойылатын арнайы талаптарды енгізуге негіздеу; жарық әсерінен болған өзгерістің қолайлылығы/қолайсыздығы.

129. Жарыққа тұрақтылықты сынау мынадай ретпен жүргізіледі:

1) дәрілік субстанцияны сынау;

2) алғашқы қаптамасыз дәрілік препаратты сынау;

3) алғашқы қаптамадағы дәрілік препаратты сынау;

4) тұтыну қаптамасындағы дәрілік препараттарды сынау.

Жарыққа тұрақтылықты сынау тәртібі осы Ережеге 5-қосымшаға сәйкес шешімдер қабылдау сызбасымен анықталады.

130. Жарыққа тұрақтылықты сынау үшін мынадай жарық көздері пайдаланылады:

1) D65/ID65 сәулелену стандартына сәйкес келетін кез келген жарық көзі: көрінетін және УК-сәулеленуге сәйкес келетін жасанды күндізгі жарық флуоресцентті шамы;

ксенон шамы;

галогендік шам (D65 – ISO 10977 сәйкес сыртқы күндізгі жарықтандырудың халықаралық стандарты; ID65 – үй-жайдың ішіндегі күндізгі жарықтандыруды көрсететін барлама стандарт).

320 нм аз аумақта сәулеленудің елеулі бөлігінің көзі оны жою үшін тиісті сүзгімен растандырылуы тиіс.

2) суық ақ флуоресценциясы бар шам (ISO 10977) және оған параллель жақын УК-аумақта сәулеленуі бар шам (спектральді таралу 320-дан 400 нм-ге дейін энергияны 320-дан 370 нм-ге дейін толқын ұзындығының диапазонында ең жоғарғы сәулелендіру; 320-дан 360 нм-ға дейінгі және 360-тан 400 нм-ге дейінгі диапазондағы УК-сәулеленудің мәнді бөлігі).

131. Жарық әсерін растайтын сынаулар мынадай жағдайларда жүргізіледі:

1) $1,2 \cdot 10$ лк*с-тан кем емес жалпы жарық экспозициясы;

2) 200 Вт*с/мІ кем емес жақын УК-аумақта энергетикалық экспозиция.

132. Валидтелген химиялық актинометриялық жүйені қолданған кезде үлгілер мынадай тәсілдердің бірімен сынауға ұшырауы мүмкін:

1) белгілі бір деңгейдегі жарықтың әсері;

2) белгілі бір уақыт кезеңі ішінде жарықтың әсері.

133. Сынау шарттары калибрлік радиометрлердің немесе люксметрлердің көмегімен бақыланады. Хининдық химиялық актинометрия әдістемесі осы Ережеге б-қосымша сәйкес жүргізіледі.

134. Бақыланатын термоиндуцирленген өзгерістерді енгізуді бағалауды жалпы өзгерістерге, бақыланатын (қараңғыда тұрған) үлгілерді орналастыра, жарық әсерінен қорғайтын (мысалы, алюминий фольгаға оралған), зерттелетін үлгінің қатар жүргізеді.

135. Жарық тұрақтандырғышты сынауда пайдаланылатын, оның ішінде фотолиз өнімдерін анықтауға арналған талдау әдістемелері валидтеледі.

136. Еріксіз ыдырау жағдайындағы сынаулар дәрілік субстанциялардың бір сериясында жүргізіледі. Дәрілік субстанциялар үлгілері химиялық инерциялы мөлдір қаптамада болады.

137. Ыдырау механизмін зерттеу сыналатын субстанцияның жарыққа сезімталдығына және жарық көздерінің қарқындылығына байланысты жарық әсерінің түрлі режимінде жүргізіледі. Ыдырау өнімдерін анықтау әдістемесін жасау және валидаттеу жарық әсерінің белгілі бір уақытында, ал ыдыраудың елеулі дәрежесінде – сынауды тоқтату жолымен орындалады. Жарыққа тұрақты субстанцияларды сынау, егер жарық әсерінің пайдаланылатын деңгей негізделсе қажетті әсерге жеткеннен кейін аяқталады.

138. Егер растайтын сынау үдерісінде өнімнің түзілмейтіні анықталса, онда оларды одан әрі зерттеудің қажеті жоқ.

139. Растайтын сынаулар дәрілік субстанциялардың басқа сериясындағы үлгілерге жасалады. Бір мәнді емес нәтижелер болған кезде растайтын сынаулар екіден кем емес қосымша серияда қайталанатын.

140. Үлгілерді іріктеу және дайындау мынадай жағдайларда орындалады:

1) агрегаттық аралықпен шарттастырылған, салқындауға және/немесе үлгілерді тұмшаланған қаптамаларға орнықтыру физикалық жағдайының өзгерісінің азаюы ;

2) сыналатын үлгілерге жарық әсерінің кедергі келтіретін бөгеуілдің немесе жоюы ;

3) дәрілік субстанциялар мен ыдыс-тығындау жүйесі материалының болуы мүмкін өзара әрекеттесуін есепке алу мен бағалау.

141. Жарыққа тұрақтылықты сынау үшін іріктелген қатты дәрілік субстанциялар үлгілері репрезентативті болуы тиіс, өйткені жарық әсер еткенде сыналатын үлгілерде біртекті емес бөліктер пайда болуы мүмкін. Біртекті еместікті жою үшін оларды араластыру жолымен үлгілерге гомогенизация жүргізу қажет. Қатты дәрілік субстанциялар сынауға жеткілікті мөлшерде іріктеледі, ыңғайлы шыны немесе пластмасса ыдысқа салынады, қалыңдығы 3 мм аспайтын қабатпен бөлінеді, мөлдір қақпақпен жабылады және одан әрі сәулеленуге ұшырайды. Сұйық дәрілік субстанциялар химиялық инерциялық мөлдір қаптамаға салынады.

142. Үлгілерді талдау мынадай көрсеткіштер бойынша жүргізіледі:

1) сипаттамасы ;

2) сандық анықтау ;

3) тектес қопалар (фотохимиялық ыдырау өнімдері).

Сыналатын және бақыланатын үлгілерге талдау бір мезгілде жүргізіледі.

143. Нәтижелерді бағалау жарыққа тұрақтылықты сынаудың әрбір түрінің мақсатына сәйкес жүргізіледі. Жарыққа тұрақтылықты сынаудың нәтижелер тұрақтылықтың басқа түрлерін сынау нәтижелерімен бірге дәрілік субстанция сапасының сақталу мерзімі аралығында ерекшелік талаптарына сәйкестігіне кепілдік береді.

144. Дәрілік препараттардың жарық тұрақтылығын сынау зерттелетін қаптамада жарық әсерінен қорғау сенімділігін дәлелдейтін нәтижелерін алғанға дейін жүргізіледі.

145. Еріксіз ыдырау жағдайына сынау дәрілік препараттың бір сериясына жүргізіледі.

146. Растау сынақтары дәрілік препараттың басқа сериясының үлгілеріне жүргізіледі. Әртүрлі нәтиже болған кезде растау сынақтары кем дегенде қосымша 2 серияда қайталанатын.

147. Егер бірінші қаптама (алюминий сықпалар, банкілер) толықтай жарық өткізбейтін болса, онда дәрілік препаратқа сынақ тікелей жарық әсерімен өткізілуі тиіс.

148. Дәрілік түрлерге сынақ жүргізу (инфузияға арналған ерітінділер, сыртқа қолдануға арналған кремдер) қолдану кезінде олардың жарыққа тұрақтылығын

растау дұрыс болады. Бұл жағдайда сынақты өткізу тәртібін өтініш иесі дәрілік препаратты қолдану тәсіліне байланысты.

149. Үлгілердің дайындығы мен іріктелуі мынадай жағдайда орындалады:

1) шартты агрегаттық аралықпен шарттастырылған оның салқындату және (немесе) тұмшаланған қаптамада орналастыру есебімен физикалық жағдайдағы өзгерістер а за ю ы ;

2) кедергі келтіретін сыналалатын үлгілердің жарығына әсер етуіне бөгетулерді жою немесе азайту ;

3) дәрілік субстанция мен ыдыс-тығындалған жүйе материалдарына өзара әрекеттесу мүмкіндігін бағалау мен есепке алу.

Жарыққа тұрақтылығын сынау үшін іріктелген дәрілік препараттардың үлгілері репрезентативті болуы тиіс, өйткені жарықтың өзара әрекеттесуі кезінде сынақ үлгілері біртекті емес аумақтар туындауы мүмкін. Біртекті еместікті жою үшін үлгілерді араластыру немесе еріту жолымен (мысалы, кремдерді, жақпа майларды, суспензияларды сынау кезінде) гомогенезациялау қажет. Қатты дәрілік түрлер сынақ үшін жеткілікті сандық мөлшерде іріктелуі қажет (мысалы, 20 бірлік).

150. Бірінші қаптамасы жоқ дәрілік препараттарды сынау дәрілік субстанцияларға ұқсас жағдайда жүргізілуі тиіс.

151. Үлгілер үшін жарық көзі әсер ету үшін ауқымды алаңмен қамтамасыз етілген жағдайда орналастыруы тиіс. Мысалы, қатты дозаланған түрлерді (таблеткалар, капсулалар) бір қабатқа орналастыру қажет. Егер дәрілік препараттың жарықтың тікелей әсері қышқылдануына қолайсыз болса, онда үлгілерді химиялық инерциялы мөлдір қаптамаға орналастыру қажет (мысалы, кварцтық контейнер).

152. Дәрілік препараттарды сынауда тегіс сәулеленуді қамтамасыз ету үшін бірінші немесе тұтынушы қаптамасында үлгілер тік немесе көлденең жарық көзіне қатысты бағытта орналастырылады. Үлкен сыйымдылықтағы ыдыста дәрілік балк-өнімдерді сынау түзетілген жағдайда жүргізіледі.

153. Үлгілерді талдау мынадай көрсеткіштермен жүргізіледі:

- 1) сипаттамасы ;
- 2) ыдырауы (қатты дозалы нысандар);
- 3) еріту (қатты дозалы нысандар);
- 4) тектес қоспалар (фотохимиялық ыдырау өнімдері);
- 5) сандық анықтау .

Сыналалатын және бақылау үлгілерін талдау бірдей жүргізу керек.

154. Алынған нәтижелердің негізінде мынадай ұсынымдар қабылданады:

- 1) жарық әсерінен қорғауға арналған қаптаманы қолдану қажеттілігі туралы;
- 2) сақтау мен таңбалауға қойылатын арнайы талаптарды енгізу қажеттілігі

т у р а л ы ;

3) жарықтың әсер етуі кезінде пайда болатын өзгерістерге жол беретін немесе ж о л б е р м е й т і н т у р а л ы .

155. Тұрақтылықтың басқа түрлерін сынау нәтижелерімен қатар жарыққа тұрақтылықты сынау нәтижелері дәрілік препарат сапасының сақтау мерзімі ішінде талаптарына сәйкестігіне кепілдік береді.

Қ а з а қ с т а н Р е с п у б л и к а с ы
Д е н с а у л ы қ с а қ т а у м и н и с т р і н і ң
2 0 0 9 ж ы л ғ ы 1 9 қ а р а ш а д а ғ ы
N 7 4 0 б ұ й р ы ғ ы н а

1-қосымша

1-кесте

Дәрілік субстанциялар мен дәрілік препараттардың тұрақтылықты сынау шарттары

Сынау түрі	Сынау шарттары	
	температура t, °C	Салыстырмалы ылғалдылығы RH, %
Стресстік	(t + 1 0) ± 2 : 5 0 ± 2 6 0 ± 2 70 ± 2	RH сәйкес: 75 ± 5
Жылдамдатылған	(t + 1 5) ± 2 : 40 ± 2	RH сәйкес : 75 ± 5
Қосымша (жылдамдатылған сынау кезінде елеулі өзгерістер болған жағдайда)	Аралық шарттары	
	30 ± 2	60 ± 5
Ұзақ мерзімді	t ± 2 : 25 ± 2	RH сәйкес : 60 ± 5

2-кесте

Сақтау шарттарын/қайта бақылау кезеңін тұрақтылық жөніндегі мәліметтердің жарамдылық дәрежесіне байланысты анықтау

Белсенді ингредиентті ыдырату дәрежесі	Тұрақтылық жөніндегі мәліметтердің жарамдылық дәрежесі	Сақтау шарттарын/қайта бақылау кезеңін анықтау
Маңызы елеусіз	Төмен	жеке сериялардың тұрақтылық жөніндегі мәліметтерін статистика әдісін қолданбастан біріктіру
Маңызды	Төмен	1. Жеке сериялардың тұрақтылық жөніндегі мәліметтерін статистика әдісін қолданып біріктіру; 2. Статистикалық өңдеу (0,25 жоғары мәнді жарамсыздандырудағы Р мәні) жекелеген серияларға арналған кему еңісі және нөлдік белгілеуімен түйісу

Маңызды	Жоғары	1. Жеке сериялардың тұрақтылық жөніндегі мәліметтерін біріктіру мүмкін емес; 2. Барлық сериялардың сапа көрсеткіштері жіберілген және негізделген шекте қалатын ең төменгі уақытты анықтау
---------	--------	---

3-кесте

Әртүрлі дәрілік түрлердің тұрақтылығын ұзақ мерзімді сынау спецификациясы

N р/с	Дәрілік түр	Сапа көрсеткіштері
1.	Аэрозолдар	1. Сипаттамасы 2. Туыстас қоспалар 3. Сандық анықтау 4. Қолдану техникасының сақталуы (қысымды тексеру, баллонның және клапанды құрылғының герметикалығы) 5. Қаптама ішіндегісі немесе қаптамадағы дозаны анықтау 6. Микробиологиялық тазалығы
2.	Құлаққа және мұрынға арналған тамшылар	1. Сипаттамасы 2. Туыстас қоспалар 3. Сандық атау 4. Түсі 5. Мөлдірлігі 6. рН 7. Жабысқақтығы 8. Стерильдігі/Микробиологиялық тазалығы
3.	Капсулалар	1. Капсуланы және ішіндегісін сипаттау 2. Туыстас қоспалар 3. Сандық анықтау 4. Еруі 5. Кептірген кезде салмағын жоғалтуы немесе су 6. Микробиологиялық тазалығы
4.	Парентеральді қолдануға арналған дәрілік заттар	1. Сипаттамасы 2. Туыстас қоспалар 3. Сандық анықтау 4. Түсі 5. Мөлдірлігі 6. рН 7. Стерильдігі 8. Уыттылығы Суспензия үшін қосымша: 1. Бөліктер өлшемі 2. Седиментациялық тұрақтылығы Эмульсия үшін қосымша: 1. Жабысқақтығы 2. Фазаларды бөлу 3. Эмульсия бөліктерінің өлшемі алдын ала шприцтерге толтырылған заттарға қосымша: 1. Қолдану техникасының сақталуы (қаптаманың

		герметикалығы, поршеннің қозғалмалығы, иненің өткізгіштігі)
5.	Жұмсақ дәрілік түрлер	1. Сипаттамасы 2. Туыстас қоспалар 3. Сандық анықтау 4. р Н 5. Бөліктер өлшемі 6. Микробиологиялық тазалығы
6.	Мұрынға арналған спрей және тамшылар (ерітінділер және суспензиялар)	1. Сипаттамасы 2. Туыстас қоспалар 3. Сандық анықтау 4. р Н 5. Суспензия бөліктерінің өлшемі 6. Бүркетін дозаның біртектігі 7. Қаптамадағы доза саны 8. Микробиологиялық тазалығы
7.	Ерітінділер немесе суспензиялар түрінде қолданылатын ауыз арқылы қабылдауға арналған ұнтақтар	1. Сипаттамасы 2. Туыстас қоспалар 3. Сандық анықтау 4. Дайындалған суспензия бөліктерінің өлшемі 5. р Н 6. Кептірген кезде салмағын жоғалтуы немесе су 7. Пайдаланар алдында дисперсиялық ортамен араластыру уақыты 8. Микробиологиялық тазалығы
8.	Ауыз арқылы қабылдауға арналған ерітінділер мен суспензиялар	1. Сипаттамасы 2. Туыстас қоспалар 3. Сандық анықтау 4. Бөліктер өлшемі 5. Семдиментациялық тұрақтылығы 6. Тығыздығы 7. р Н 8. Микробиологиялық тұрақтылығы
9.	Шәрбәттар	1. Сипаттамасы 2. Туыстас қоспалар 3. Сандық анықтау 4. Тығыздығы 5. Жабысқақтығы 6. р Н 7. Микробиологиялық тазалығы
10.	Спрей және ингаляцияға арналған ұнтақ	Ингаляцияға арналған спрей: 1) Сипаттамасы 2) Туыстас қоспалар 3) Сандық анықтау 4) р Н 5) Қаптамадғы доза саны 6) Микробиологиялық тазалығы Игаляцияға арналған ұнтақ: 1. Сипаттамасы 2. Туыстас қоспалар 3. Сандық анықтау 4. Бөліктер өлшемдері

		5. Кептірілген кезде салмағын жоғалтуы немесе су 6. Микробиологиялық тазалығы
11.	Суппозиторийлер	1. Сипаттамасы 2. Туыстас қоспалар 3. Сандық атаулар 4. Балку температурасы 5. Толық деформация уақыты 6. Е р у і 7. Микробиологиялық бақылау
12.	Таблеткалар	1. Сипаттамасы 2. Туыстас қоспалар 3. Сандық анықтау 4. Е р у і 5. Кептірген кезде салмағын жоғалтуы немесе су 6. Микробиологиялық тазалығы
13.	Эмульсиялар	1. Сипаттамасы 2. Туыстас қоспалар 3. Сандық анықтау 4. Эмульсия бөліктерінің өлшемі 5. р Н 6. Ж а б ы с қ а қ т ы ғ ы 7. Микробиологиялық тазалығы
* Көрсетілген тізбе өндірушінің қарауы бойынша толықтырылуы мүмкін		

4-кесте

Дәрілік препараттың тұрақтылығын сынау қорытындысы (саудалық атауы, дәрілік түрі, таро-тығындау жүйесі, серия нөмірі)

Көрсеткіштері	Сынау шарттары	Сынау әдісі	Спецификация : ауытқу нормасы	Бақылау кезеңі, айы							Т.сс.
				0	3	6	9	12	18	24	
Сипаттамасы											
Бөгде қоспалар: - ыдырау өнімі А; - ыдырау өнімі В; - қоспалар сомасы											
Сандық анықтау											
Сапаның басқадай көрсеткіштері											
* Сынақ нәтижелері кестесіне сынақты өткізуге және талдамалық деректерді алуға жауапты тұлғалар: 1) кәсіпорынның сапа бөлімінің басшысы; 2) сынақ зертханасының меңгерушісі; 3) талдаушы қол қоюы тиіс.											

5-кесте

Тіркеу құжаттар жинағын беру кезіндегі дәрілік заттардың тұрақтылығын сынауға ұсынылған талаптар

--	--	--	--

Дәрілік зат	Тұрақтылықты сынау түрі	Тіркеу құжаттарын беру кезіндегі сынаудың минимальді ұзақтығы	Өндірушінің кепілдік міндеті бар болса
1. Жаңа дәрілік субстанция:			
1) тұрақты	а) стресстік; б) жылдамдатылған; в) ұзақ мерзімді	а) толық мерзім; б) 6 ай в) 12 ай (сынауды жалғастырған кезде)	- - +
2) тұрақсыз (оның ішінде термолабильді)	а) стресстік; б) аралық жағдайлардағы қосымшалар; в) ұзақ мерзімді	а) толық мерзім б) 6 ай (сынауды жалғастырған кезде) в) 12 ай (сынауды жалғастырған кезде)	- + +
2. Қайта жаңғыртылған дәрілік субстанция			
1) тұрақты	а) жылдамдатылған; б) ұзақ мерзімді	а) 6 ай б) 6 ай (сынауды жалғастырған кезде)	- +
2) тұрақсыз (оның ішінде термолабильді)	а) аралық жағдайлардағы қосымшалар; б) ұзақ мерзімді	а) 6 ай (сынауды жалғастырған кезде) б) 12 ай (сынауды жалғастырған кезде)	+ +
3. Дәрілік препарат (оның ішінде қайта жаңғыртылғаны)			
1. Дәстүрлік дәрілік түрде	а) жылдамдатылған немесе аралық жағдайлардағы қосымшалар; б) ұзақ мерзімді	а) 6 ай б) 6 ай (сынауды жалғастырған кезде) в) 12 ай (сынауды жалғастырған кезде)	- + +
2. Дәстүрлік емес дәрілік түрде	а) аралық жағдайлардағы қосымшалар; б) ұзақ мерзімді	а) 6 ай (сынауды жалғастырған кезде) б) 12 ай (сынауды жалғастырған кезде)	+ +
4. Көп компонентті дәрілік препараттар			
	а) жылдамдатылған немесе аралық жағдайлардағы қосымшалар; б) ұзақ мерзімді	а) 6 ай б) 6 ай (сынауды жалғастырған кезде) в) 12 ай (сынауды жалғастырған кезде)	- + +
5. Шығу тегі биологиялық дәрілік заттар			
	а) аралық жағдайлардағы қосымшалар; б) ұзақ мерзімді	а) 6 ай (сынауды жалғастырған кезде) б) 12 ай (сынауды жалғастырған кезде)	+ +
6. Медициналық иммунобиологиялық препараттар			
	а) аралық жағдайлардағы қосымшалар; б) ұзақ мерзімді	а) 3 ай (сынауды жалғастырған кезде) б) 6 ай (сынауды жалғастырған кезде)	+ +

Дәрілік заттардың, медициналық мақсаттағы бұйымдар мен

медициналық техниканың өндірісі
 мен сапасын бақылау, сондай-ақ
 тұрақтылығына сынақ өткізу және
 сақтау және қайта бақылау
 мерзімін белгілеу ережесіне
 2-қосымша

Халықаралық климаттық аймақтар және климаттық жағдайлар Орташа кинетикалық температура

Дәрілік заттарды сынақтау кезінде өтім нарығы және климаттық жағдайлар ескеріледі, онда дәрілік заттардың қолдануы болжанады. Дәрілік заттарды өткізу шарттарын тіркеу төрт климаттық аймақ болуын қарастырады:

Аймақ I - қалыпты климат

Аймақ II - субтропикалық климат жоғары ылғалдылықпен

Аймақ III – ыстық құрғақ немесе ыстық қалыпты қатыстық ылғалдылықпен

Аймақ IV - өте ыстық ылғал климат.

Орташа кинетикалық температура (ОКТ):

- 1) өлшенген орташа температураға қарағанда шынайы жағдайды барабар көрсетеді;
- 2) әрбір климаттық аймаққа бақыланатын температура мәнінен есептелінеді;
- 3) орташа арифметикалық температураға қарағанда жоғары мәні бар;
- 4) нақты өтім нарығы үшін тұрақтылықтың ұзақ мерзімді сынақтау температурасына сәйкес келеді;
- 5) Сақтау температурасынан ыдырау жылдамдығына байланысты сызықтық емес мінезді ескеруді рұқсат етеді (экспонциальды).

ОКТ есебі әрбір климаттық аймаққа келесі формуламен жүргізіледі (Haunes):

$$\bar{T} = \frac{-\Delta H / R}{\ln \left[\frac{\sum_{i=1}^n \exp \left(\frac{-\Delta H}{RT_n} \right)}{n} \right]}$$

ΔH болған жерде – жылулық ыдыраудың энтальпия өзгерісі, құрайтын

Дәрілік заттардың көбі 42-125 кДж/моль;

R – универсальды газды тұрақты (8,31 Дж/моль·К);

T_n – орташа абсолютті термодинамикалық температура,

n-ді кезең уақытында тіркелген, К;

n – бірдей кезең уақытындағы жалпы саны, мәліметтерді жинақтау кезінде.

ΔH өлшемінің нақты мәнін калориметрдің дифференциалды сканірлеу әдісімен анықтайды.

Әртүрлі халықаралық климаттық аймаққа арналған сақтау шарттары теориялық негізінде шығарылған дәрілік заттардың ұзақ мерзімді сынақтау шарттары, кестеде көрсетілген.

Кесте

Климаттық аймаққа байланысты теоретикалық (есептік) сақтау шарттары мен тұрақтылықтың ұзақ мерзімді сынау шарттарының сәйкестігі

Климаттық аймақ	Теориялық (есептік) сақтау шарттары		Ұзақ мерзімді сақтау шарттары	
	СКТ, °С	RH, %	t, °С	RH, %
I	20,0	42	21	45
II	22,0	52	25	60
III	27,9	35	30	35
IV	27,4	76	30	70

Дәрілік заттардың, медициналық мақсаттағы бұйымдар мен медициналық техниканың өндірісі мен сапасын бақылау, сондай-ақ тұрақтылығына сынақ өткізу және сақтау және қайта бақылау мерзімін белгілеу ережесіне 3-қосымша

Тұрақтылығы аз дәрілік құралдар (ДСҰ тізбесі)

		Паромомицин	сульфаты
		Пенициллин	
		Петидин	гидрохлориді
		Пилокарпин	гидрохлориді
Аминофиллин		Пилокарпин	нитраты
Амитриптилин	гидрохлориді	Пиридоксин	гидрохлориді
Аммония	хлориді	Прокаинамид	гидрохлориді
Ампициллин	натрий	Прокаин	бензилпенициллин
Ампициллин	тригидраты	Прокаин	гидрохлориді
Амфотерицин		В Прокарбазин	гидрохлориді
Аскорбин	қышқылы	Промазин	гидрохлориді
Ацетилсалицил	қышқылы	Прометазин	гидрохлориді
Бацитрацин		Ретинол	
Бацитрацин	цинк	Сынаптың	сары тотығы
Бензатин	бензилпенициллин	Сальбутамол	сульфаты
Бензилпенициллин	калий	Серебра	нитрат
Бензилпенициллин	натрий	Суксаметониум	хлориді
Бефениум	гидроксинафтоат	Сульфадиазин	натрий
Варфарин	натрий	Сульфадимидин	натрий

Гексилрезорцинол			Сульфацетамид	натрий
Гентамицин		сульфаты	Сурьмы	натрия тарtrat
Гидралазин		гидрохлориді	Тетрациклин	гидрохлориді
Гидрокортизон	натрий	сукцинаты	Тетрациклин	гидрохлориді
Гидроксокобаламин			Тиамин	гидрохлориді
Гиосциамин		сульфаты	Тиамин	мононитраты
Гуанетедин		сульфаты	Тиопентал	натрий
Д а п с о н			Т о л б у т а м и д	
Дексаметазон	натрия	фосфаты	Ундецилен	қышқылы
Диклоксациллин	натрий	(моногидрат)	Фенилбутазон	
Диэтилкарбамазина		дигидроцитраты	Фенобарбитала	гидрохлориді
Темір		сульфаты	Фенобарбитал	натрийі
Изопреналин		гидрохлориді	Феноксиметилпенициллин	
Изопреналин		сульфаты	Феноксиметилпенициллин	кальций
Имипрамин		гидрохлориді	Феноксиметилпенициллин	калий
Ипекакуана		(ұнтақ)	Фентоламин	мезилаті
Кальций		глюконаты	Флуфеназин	деканоаты
Кальций	пара-аминосалицилат		Флуфеназин	гидрохлориді
Карбенициллин		натрий	Формальдегид	ерітіндісі
Клоксациллин	натрий	(моногидрат)	Хинин	гидросульфаты
Кодеин		фосфаты	Хинин	дигидрохлориды
Лидокаин		гидрохлориді	Хлорамфеникол	натрий сукцинаты
Сена		жапырағы	Хлорпромазин	гидрохлориді
Меларсопрол			Хлоралгидрат	
Метрифонат			Хлортетрациклин	гидрохлориді
Налоксон		гидрохлориді	Хлорфенамин	гидромалеат
Натрия	кальция	ЭДТА	Холекальциферол	
Натрия		лактат	Цефалексин	
Натрия		нитрит	Эметин	гидрохлориді
Натрия	пара-аминосалицилат		Эпинефрин	
Натрия	стибоглюконат		Эпинефрин	гидротартраты
Неомицин		сульфат	Эргокальциферол	
Нистатин			Эргометрин	гидромалеаты
Окситетрациклин		гидрохлориді	Эрготамин	малеаты
Орципреналин сульфаты			Эрготамин	тартраты
			Этосуксимид	
			Этилморфин	гидрохлориді
			Эфедрин	
			Эфедрин сульфаты	

Дәрілік заттардың, медициналық мақсаттағы бұйымдар мен медициналық техниканың өндірісі мен сапасын бақылау, сондай-ақ тұрақтылығына сынақ өткізу және сақтау және қайта бақылау мерзімін белгілеу ережесіне

4-қосымша

Нысан

Тіркеуден кейінгі кезеңдегі тұрақтылыққа сынақ жүргізудің кепілдік міндеттемесі

Тапсырысшы _____ өткізуге міндеттеледі
өндіруші-ұйымның атауы

дәрілік препараттың тіркеуден кейінгі тұрақтылыққа сынақтау:

* Саудалық атауы _____

* ХПА (бар болғанда) _____

* Дәрілік пішіні _____

* дозалау _____

* шығарылым түрі _____

* таро-нығыздалған жүйесі _____

дәрілік препараттың өндірілген сериясы әрбір дозалаудан тұрақтылық
с ы н а ғ ы н а е н г і з і л г е н :

* күйзелістік _____
с е р и я л а р с а н ы

* жеделдетілген _____
с е р и я л а р с а н ы

* _____
к о с ы м ш а
аралық шартында _____
с е р и я л а р с а н ы

* Ұзақ мерзімді _____
сериялар саны

Тұрақтылықты ұзақ мерзімді сынақтауға жыл сайын дәрілік препараттың әрбір дозалауынан бір өндіру сериясынан енгізіліп отырады. Тұрақтылықтың ұзақ мерзімді сынақтауы шартты сақтау мерзіміне жеткенше жалғасады _____

ж ы л .

Ұзақ мерзімді сынақтау нәтижесінің негізінде дәрілік препараттың тұрақтылығы мен сақтау мерзімі белгіленеді. Сынақтауды аяқтағаннан кейін, олардың тұрақтылығы жөніндегі талдап қорытылу және бағалау нәтижелері дәрілік заттарды мемлекеттік тіркеу жанындағы сараптау жұмыстарын іске асыратын сараптау ұйымына ұсынылады.

Дәрілік препараттың сапасы сақтау мерзімі кезеңіндегі талаптарға _____

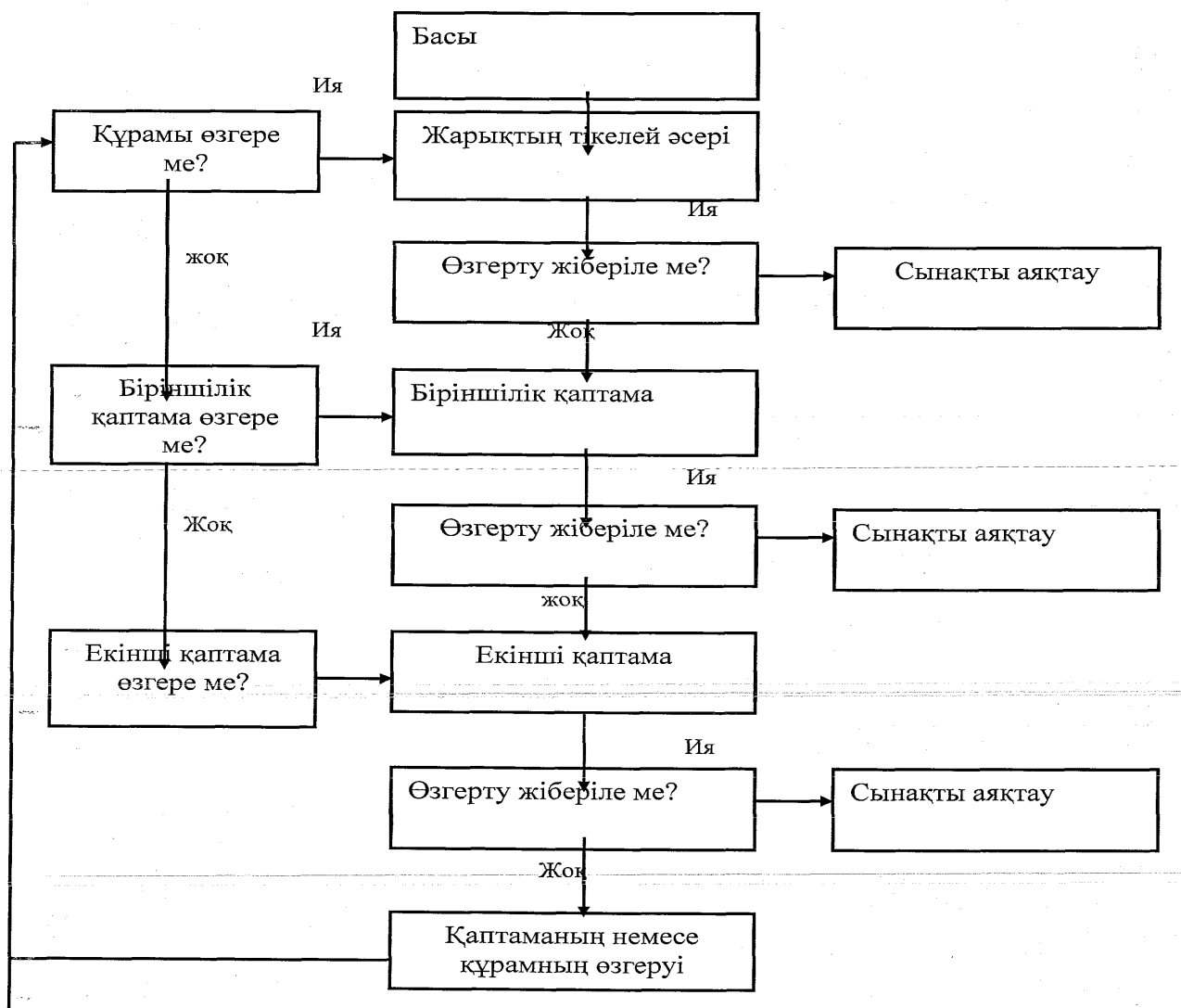
Нормативтік құжаттың атауы, номері, бекітілген күні сәйкес болуы тиіс.

Сапасы белгіленген талаптарға сай емес, өндіру сериясы шығарылған жылына сәйкес дәрілік препарат дәрілік заттар саласы айналысындағы мемлекеттік орган мен дәрілік заттарды мемлекеттік тіркеу жанындағы сараптау жұмыстарын іске асыратын сараптау ұйымының хабарлауымен

фармацевтикалық _____ нарықтан тартып алынады.
Тапсырысшы _____ Т.А.Ә, лауазымы
қолы

"_____" _____ 20__ ж.
Дәрілік заттардың, медициналық
мақсаттағы бұйымдар мен
медициналық техниканың өндірісі
мен сапасын бақылау, сондай-ақ
тұрақтылығына сынақ өткізу және
сақтау және қайта бақылау
мерзімін белгілеу ережесіне
5-қосымша

**Дәрілік заттардың жарық сезгіштігін сынау кезіндегі
шешім қабылдау сызбасы**



Дәрілік заттардың, медициналық мақсаттағы бұйымдар мен медициналық техниканың өндірісі мен сапасын бақылау, сондай-ақ тұрақтылығына сынақ өткізу және сақтау және қайта бақылау мерзімін белгілеу ережесіне б-қосымша

Хининді химиялық актинометрия әдістемесі

Хининді химиялық актинометрия – дәрілік заттарды жарық тұрақтылығына сынақтау кезіндегі УК-сәулесінің қарқынды өлшеу әдісі. Хининді актинометрия әдісі УК-аймағына жақын жалпылама сәулелендіретін флуоресценті шамнан жарықтың әсерін бақылауға қолданылады. Басқа жарық көзін пайдалану кезінде

актиномитрлік жүйенің өлшенуі жүргізілуі қажет.

Сынақ жүргізу үшін 2% (масса/көлем) хинин гидрохлорид дигидрат ерітіндісін тазартылған суда дайындайды, қажеттілік жағдайында ерітуді жақсарту үшін қыздырады.

1-нұсқа. Түссіз шыныдан екі ампулаға сыйымдылығы 20 мл-ден 10 мл ерітіндіні құяды және тұмшаландырып тығындайды. Бір ампуланы сынақ үлгісі ретінде қолданады, екіншісі ампуланы толық жарықтан қорғап алюминді фольгаға орайды және бақылау үлгісі ретінде қолданылады.

Сынақ және бақылау үлгілері берілген уақыт ішінде жарық көзі әрекетіне душар етеді. Әрекет етуден кейін (A_t) сынақтау үлгісінің оптикалық тығыздығын және (A_o) бақылау үлгісін 400 нм толқын ұзындығында анықтайды. Үлгілердің оптикалық тығыздығын мәні әртүрлі есептелінеді ($\Delta A = A_t - A_o$). Жарық әрекетінің жалғасуы оптикалық тығыздықтың өзгеру қамтамасыз ету үшін 0,9 кем болмауы тиіс.

2-нұсқа. Екі кварцтық жәшікше қабат қалыңдығы 1 см ерітіндімен толтырады. Бір жәшікшені сынақтау үлгісі ретінде қолданады, екіншісін бақылау үлгісі ретінде толық жарықтан қорғап алюминді фольгаға орайды.

Сынақ және бақылау үлгілері берілген уақыт ішінде жарық көзі әрекетіне душар болады. Әрекет етуден кейін (A_t) сынақтау үлгісінің оптикалық тығыздығын және (A_o) бақылау үлгісін 400 нм толқын ұзындығында анықтайды. Үлгілердің оптикалық тығыздығы мәнінің әртүрлілігі есептелінеді ($\Delta A = A_t - A_o$). Жарық әрекетінің жалғасуы оптикалық тығыздықтың өзгеру қамтамасыз ету үшін 0,5 кем болмауы тиіс.