

Дәрілік затты өндіруші дәрілік заттардың тұрақтылығын зерттеулерді, оларды сақтау және қайта бақылау мерзімін белгілеуді жүргізу қағидаларын бекіту туралы

Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрінің 2020 жылғы 28 қазандағы № ҚР ДСМ-165/2020 бұйрығы. Қазақстан Республикасының Әділет министрлігінде 2020 жылғы 30 қазанда № 21545 болып тіркелді

"Халық денсаулығы және денсаулық сақтау жүйесі туралы" Қазақстан Республикасының 2020 жылғы 7 шілдедегі Кодексінің 231-бабының 3-тармағына сәйкес БҰЙЫРАМЫН:

1. Дәрілік затты өндіруші дәрілік заттардың тұрақтылығын зерттеулерді, оларды сақтау және қайта бақылау мерзімін белгілеуді жүргізу қағидалары бекітілсін.

2. Мынадай:

1) "Дәрілік заттар мен медициналық бұйымдарды өндіру және олардың сапасын бақылау, сондай-ақ тұрақтылығына сынақтар жүргізу және сақталу мерзімі мен қайта бақылау мерзімін белгілеу қағидаларын бекіту туралы" Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау және әлеуметтік даму министрінің 2015 жылғы 25 тамыздағы № 680 бұйрығының (Нормативтік құқықтық актілерді мемлекеттік тіркеу тізілімінде № 12133 болып тіркелген, "Әділет" ақпараттық-құқықтық жүйесінде 2015 жылғы 10 қарашада жарияланған);

2) "Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау және әлеуметтік даму министрінің және Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрінің кейбір бұйрықтарына өзгерістер енгізу туралы" Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрінің 2019 жылғы 22 сәуірдегі № ҚР ДСМ-44 бұйрығының (Нормативтік құқықтық актілерді мемлекеттік тіркеу тізілімінде № 18582 болып тіркелген, 2019 жылғы 2 мамырда Қазақстан Республикасының Нормативтік құқықтық актілерінің эталондық бақылау банкінде электрондық түрде жарияланған) күші жойылды деп танылсын.

3. Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігінің Медициналық және фармацевтикалық бақылау комитеті Қазақстан Республикасының заңнамасында белгіленген тәртіппен:

1) осы бұйрықты Қазақстан Республикасы Әділет министрлігінде мемлекеттік тіркеуді;

2) осы бұйрық ресми жарияланғаннан кейін оны Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігінің интернет-ресурсында орналастыруды;

3) осы бұйрық Қазақстан Республикасы Әділет министрлігінде мемлекеттік тіркелгеннен кейін он жұмыс күні ішінде Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау

министрлігінің Заң департаментіне осы тармақтың 1) және 2) тармақшаларында көзделген іс-шаралардың орындалуы туралы мәліметті ұсынуды қамтамасыз етсін.

4. Осы бұйрықтың орындалуын бақылау жетекшілік ететін Қазақстан Республикасының Денсаулық сақтау вице-министріне жүктелсін.

5. Осы бұйрық алғашқы ресми жарияланған күнінен кейін күнтізбелік он күн өткен соң қолданысқа енгізіледі.

*Қазақстан Республикасы
Денсаулық сақтау министрі*

А. Цой

Қазақстан Республикасы
Денсаулық сақтау министрі
2020 жылғы 28 қазаны
№ ҚР ДСМ-165/2020
бұйрығымен бекітілген

Дәрілік затты өндіруші дәрілік заттардың тұрақтылығын зерттеулерді, оларды сақтау және қайта бақылау мерзімін белгілеуді жүргізу қағидалары

1-тарау. Жалпы ережелер

1. Осы Дәрілік затты өндіруші дәрілік заттардың тұрақтылығын зерттеулерді, оларды сақтау және қайта бақылау мерзімін белгілеуді жүргізу қағидалары (бұдан әрі – Қағидалар) "Халық денсаулығы және денсаулық сақтау жүйесі туралы" Қазақстан Республикасының 2020 жылғы 7 шілдедегі Кодексінің 231-бабының 3-тармағына сәйкес әзірленді және дәрілік заттардың тұрақтылығына зерттеулер жүргізуге, оларды сақтау және қайта бақылау мерзімін белгілеу жүргізуге қойылатын талаптарды айқындайды.

2. Осы Қағидаларда мынадай негізгі ұғымдар пайдаланылады:

1) валидация – объективті куәліктерді берудің негізінде нақты пайдалану немесе қолдануға арналған талаптардың орындалғанын растау;

2) дәрілік заттың жарамдылық мерзімі – мерзімі асқаннан кейін дәрілік затпен медициналық бұйымды қолдануға болмайтын күн;

3) дәрілік заттың сапасы – фармацевтикалық субстанцияның (белсенді фармацевтикалық субстанцияның) және дәрілік препараттың мақсатты тағайындалуына сәйкестігін қамтамасыз ететін қасиеттер және сипаттамалар жиынтығы;

4) елеулі өзгерістер – тұрақтылықты жеделдетілген зерттеулер кезінде дәрілік заттардың сапасы көрсеткіштерінің өзгеруі;

5) калибрлеу – өлшеу құралдарының метрологиялық сипаттамаларының нақты мәндерін және (немесе) мемлекеттік метрологиялық қадағалауға жатпайтын өлшеу құралдарының пайдалануға жарамдылығын анықтау мақсатында осы өлшеу құралының көмегімен алынған көлем мәні мен эталон көмегімен белгіленген көлемнің тиісті мәнінің арасындағы арақатынасты айқындайтын операциялар жиынтығы;

- 6) климаттық аймақ – жыл ішінде белгілі бір климат жағдайлары басым болатын аймақ;
- 7) қайта бақылау кезеңі – қабылдау кезеңдегі бақылау күнінен келесі бақылау күніне дейінгі уақыт кезеңі, ол кезде тиісті сақтау жағдайларында тұрақты дәрілік субстанция дәрілік заттың сапасы мен қауіпсіздігін бақылау жөніндегі нормативтік-техникалық құжаттың талаптарына сәйкес келеді;
- 8) қолдану кезеңі – еріту жолымен дайындалған немесе көп дозалы контейнерде тұрған дәрілік зат алғаш ашылғаннан кейін оны пациенттің пайдаланатын уақыт кезеңі;
- 9) орташа кинетикалық температура – зерттеу температурасы мен уақытының осы арақатынасы кезінде оның ыдырау кинетикасына әсер ететін дәрілік затты сақтаудың есептік орташа жылдық температурасы;
- 10) сақтау мерзімі – тиісті сақтау жағдайларында дәрілік зат пен медициналық бұйым Дәрілік заттар мен медициналық бұйымдардың сапасы мен қауіпсіздігін бақылау жөніндегі нормативтік құжат талаптарына сәйкес келетін уақыт кезеңі;
- 11) технологиялық процесс – дәрілік заттар мен медициналық бұйымдарды өндірумен байланысты операциялар, оның ішінде шикізат алу, қайта өңдеу, қаптама және дайын өнім алу;
- 12) тұрақтылық – дәрілік заттың сапасы мен қауіпсіздігін бақылау жөніндегі нормативтік құжатта белгіленген шекте тиісті сақтау жағдайлары кезінде сақтау мерзімі (қайта бақылау кезеңі) ішінде дәрілік заттың қасиетін сақтау қабілеті;
- 13) тұрақтылықты жеделдетілген зерттеулер – дәрілік заттардың ұзақ мерзімді зерттеулердің қашықтықтағы әсерлерін және регламенттелетін сақтау шарттарынан қысқа мерзімді ауытқулардың әсерін бағалау мақсатында жүргізілетін зерттеулер;
- 14) тұрақтылықты күйзелістік жағдайларда зерттеулер (тұрақтылықты күйзелістік зерттеулер) – жаңа фармацевтикалық субстанциялар мен олардан дайындалған дәрілік препараттардың еріксіз ыдырау процесін зерттеу мақсатында жүргізілетін зерттеу;
- 15) тұрақтылықты нақты уақытта зерттеулер (тұрақтылықты ұзақ мерзімді зерттеулер) – сақтау мерзімін белгілеу, шартты сақтау мерзімін растау және дәрілік затты сақтау шарттары бойынша ұсынымдар әзірлеу мақсатында жүргізілетін зерттеулер;
- 16) тұрақтылықтың өзіндік ерекшелігі – жарамдылық мерзімі аяқталғанға немесе қайта бақылау күніне дейін дәрілік заттың сапасы сәйкес келетін талаптардың тізбесі;
- 17) хаттамалар – өнімнің өткізілуін қоса алғанда, әрбір сериясының өндірілу барысын, сондай-ақ дайын өнімнің сапасына қатысы бар барлық факторларды көрсететін құжаттар;
- 18) шартты сақтау мерзімі (алдын ала сақтау мерзімі) – тұрақтылықты жеделдетілген зерттеу негізінде белгіленген сақтау мерзімі.

2-тарау. Дәрілік заттардың тұрақтылығына зерттеулер жүргізу тәртібі

3. Дәрілік заттардың тұрақтылығын зерттеуді өндіруші:

- 1) қоршаған ортаның әртүрлі факторлары әсер ететін уақытта дәрілік заттар сапасының өзгеруі туралы деректерді алу;
- 2) дәрілік заттарды сақтау мерзімін және қайта бақылау кезеңін белгілеу;
- 3) дәрілік заттарды сақтау шарттары бойынша ұсынымдар әзірлеу;
- 4) еріткеннен кейін немесе көп дозалы контейнерді бірінші рет ашқаннан кейін (қажет болған кезде) дәрілік препараты қолдану кезеңін және ұсынылатын сақтау шарттарын белгілеу;
- 5) сақтау мерзімінің соңында дәрілік препараттың белсенділігіне кепілдік беру үшін қосылған белсенді ингредиенттің артық мөлшерін негіздемесі мақсатында жүргізеді.

4. Тұрақтылықты зерттеу шарттары дәрілік заттың түрімен (фармацевтикалық субстанция немесе дәрілік препарат), дәрілік препараттағы компоненттердің санымен (бір, екі немесе көп компонентті), дәрілік заттың шығу тегімен (синтетикалық немесе биологиялық), сондай-ақ дәрілік нысанмен айқындалады.

5. Тұрақтылықты зерттеудің келесі шарттары қолданылады:

- 1) тұрақтылықты күйзелістік зерттеулер;
- 2) тұрақтылықты жеделдетілген зерттеулер;
- 3) тұрақтылықты ұзақ мерзімді зерттеулер.

6. Тұрақтылықты күйзелістік зерттеулер дәрілік заттарды әзірлеу кезінде қолданылады және тұрақтылықты жеделдетілген зерттеулерден ерекшеленетін жағдайларда жүзеге асырылады.

Тұрақтылықты күйзелістік зерттеулер:

- 1) ыдырау реакцияларының сипаты мен бағытын анықтау (процесс химизмі);
- 2) ыдыраудың негізгі өнімдерін анықтау және бөлу;
- 3) сыналатын объектілерде ыдырау өнімдерін анықтау әдістемелерін іріктеу және валидациялау мақсатында жүргізіледі.

7. Тұрақтылықты жеделдетілген зерттеулер дәрілік препараттарды әзірлеу, тіркеу деректерін дайындау кезінде және дәрілік заттың сапасын растау үшін қолданылады, дәрілік заттардың бүлінуі мен физикалық-химиялық қасиеттерінің нашарлауы процестерінің жылдамдауына әкелінетін жағдайларда жүргізіледі.

Тұрақтылықты жеделдетілген зерттеулер:

- 1) ұсынылатын сақтау шарттарынан қысқа мерзімді ауытқулардың әсерін бағалау;
- 2) дәрілік препарат құрамындағы және технологиялық процестегі кез келген өзгерістердің өнімнің тұрақтылығына әсерінің болмауын растау;
- 3) шартты сақтау мерзімін (қайта бақылау кезеңін) белгілеу және сақтау шарттары бойынша ұсынымдар әзірлеу;
- 4) дәрілік препараттың барабар дәрілік нысанын (тұрақтылық тұрғысында), қаптамасын және герметикалық жүйесін таңдау мақсатында жүргізіледі.

8. Тұрақтылықты жеделдетілген зерттеулер термоқұбылмалы фармацевтикалық субстанциялар (биологиялық субстанциялар) мен олардың дәрілік препараттарының, сондай-ақ бірқатар дәрілік нысандардың (эмульсиялар, жақпамайлар, суппозиторийлер) тұрақтылығын зерттеу үшін жүргізілмейді.

9. Тұрақтылықты ұзақ мерзімді зерттеулер дәрілік заттарды әзірлеу, тіркеу деректерін дайындау кезінде дәрілік заттардың сапасын растау және тіркеу деректеріне өзгерістер енгізу үшін қолданылады, сақтау мерзімі ішінде және ол аяқталғаннан кейін, сондай-ақ өткізу елінде болжанатын сақтау кезеңдерінде дәрілік заттың қасиеттерін (физикалық, химиялық, биологиялық, биофармацевтикалық және микробиологиялық) қасиеттерін бағалау жолымен жүргізіледі.

Тұрақтылықты ұзақ мерзімді зерттеулер:

- 1) шартты сақтау мерзімін растау;
- 2) сақтау мерзімін белгілеу (қайта бақылау кезеңін) және сақтау шарттары бойынша ұсынымдар әзірлеу;
- 3) қолдану кезеңін белгілеу;
- 4) дәрілік препарат құрамындағы және технологиялық процестегі кез келген өзгерістердің өнімнің тұрақтылығына әсерінің болмауын растау мақсатында жүргізіледі.

10 Фармацевтикалық субстанциялар мен дәрілік заттардың тұрақтылығы осы Қағидаларға 1-қосымшаға сәйкес зерттеу шарттарын сақтай отырып, жүзеге асырылады.

11. Тұрақтылықты зерттеуге арналған фармацевтикалық субстанция сериялары толық ауқымды немесе тәжірибелік-өнеркәсіптік өндіріс ауқымында жүргізіледі.

12. Тұрақтылық бойынша негізгі ақпарат алу үшін фармацевтикалық субстанцияның зертханалық үлгілері қолданылмайды. Мұндай үлгілерді зерттеулер туралы деректер фармацевтикалық субстанцияның тұрақтылығын растайтын қосымша мәліметтер ретінде пайдаланылады.

13. Фармацевтикалық субстанция үлгілері:

- 1) кемінде үш сериядан жеделдетілген және ұзақ мерзімді зерттеулерді жүргізу үшін іріктеледі;
- 2) күйзелістік зерттеулерді жүргізу үшін бір сериядан іріктеледі.

14. Фармацевтикалық субстанцияның тұрақтылығына ұзақ мерзімді зерттеулер жүргізу кезінде сақтау және өткізу үшін қолданылатын қаптамаға ұқсас қаптама пайдаланылады немесе оны модельдеу жүзеге асырылады.

15. Фармацевтикалық субстанцияларды зерттеулер үшін көлемі кішірейтілген қаптамалар қолданылады.

16. Күйзелістік зерттеулердің жекелеген түрлері қапталмаған үлгілерде жүзеге асырылады.

17. Дәрілік препараттың зертханалық үлгілері тұрақтылық туралы негізгі ақпаратты алу үшін жарамсыз. Мұндай үлгілерді зерттеулер туралы деректер дәрілік препараттың тұрақтылығын растайтын қосымша мәліметтер ретінде ғана қолданылады.

18. Дәрілік препарат үлгілері келесі талаптарға сәйкес:

1) кемінде үш сериядан іріктеледі;

2) бірдей құрамға ие;

3) бір дәрілік нысаны болады;

4) дәрілік препарат нарыққа түсетін ыдыс-тығындау элементтері бар қаптамада (тұтыну қаптамасы) болады.

19. Үлгілерді бақылау жиілігі дәрілік заттардың төзімділігімен айқындалады. Осы Қағидаларға 2-қосымшада көрсетілген төзімділігі төмен дәрілік заттардың тізбесін бақылау мынадай мерзімділікпен жүзеге асырылады:

1) жеделдетілген зерттеулерде – алғашқы алты ай ішінде ай сайын, содан кейін қажет болған кезде әр үш ай сайын;

2) ұзақ мерзімді зерттеулерде – алғашқы жыл ішінде әр үш ай сайын, екінші жыл ішінде әр алты ай сайын, кейін бір жыл ішінде бір рет.

20. Анағұрлым төзімді дәрілік заттарды зерттеулер мынадай мерзімділікпен жүзеге асырылады:

1) жеделдетілген зерттеулерде – алғашқы үш ай ішінде ай сайын, кейін қажет болған кезде әр үш ай сайын;

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

21. Күйзелістік зерттеулерде бақылау жиілігі температуралық сақтау режимімен айқындалады: сақтау температурасы неғұрлым жоғары болса, үлгілерді сынауды соғұрлым жиі жүргізу қажет.

22. Зерттеулер сақтау кезінде өзгерістерге ұшырайтын және дәрілік заттың сапасына, қауіпсіздігіне және (немесе) тиімділігіне әсер ететін қасиеттерді (сапа көрсеткіштерін) қамтиды.

23. Фармацевтикалық субстанцияны зерттеудің шарттары мен ұзақтығы фармацевтикалық субстанцияны жеткізу және кейіннен қолдану кезіндегі сақтау шарттары мен мерзіміне сәйкес келеді.

24. Күйзелістік зерттеулерде:

1) температура жеделдетілген зерттеулер температурасынан 10^0C жоғары белгіленеді;

2) температураның әсері оның кейіннен 10^0C көтерілуі кезінде зерттеледі;

3) салыстырмалы ылғалдылық 75 % төмен болмайды;

4) гидролизге ұшырайтын қышқылдық-сілтілік (pH) баланстың кең диапазонында зерттеледі (ерітінді немесе суспензия нысанында субстанцияны қолдану кезінде);

5) қышқылдану мен фотолизге бағалау жүргізіледі;

6) жарықтың әсері жалпы жарық экспозициясы кемінде $1,2 \cdot 10$ лк·с және жақын УК-саладағы энергетикалық экспозиция кемінде $200 \text{ Вт} \cdot \text{с}/\text{м}^2$ болған кезде зерттеледі.

25. Жеделдетілген зерттеулерде:

1) салыстырмалы ылғалдылық күтілетін сақтау шарттарымен салыстырғанда артады ;

2) температура $40 \pm 20\text{C}$ деңгейінде және салыстырмалы ылғалдылық $75 \pm 5 \%$ деңгейінде белгіленеді.

26. Жедел зерттеулердің нәтижелерін бағалау кезінде фармацевтикалық субстанция мен дәрілік препараттың сапа көрсеткіштерінде елеулі өзгерістердің болмауы анықталады.

27. Фармацевтикалық субстанция сапасы көрсеткіштерінің елеулі өзгерістері сапа көрсеткіштері тұрақтылық ерекшеліктерінен тыс шығатын өзгерістер елеулі өзгерістер болып табылады.

28. Дәрілік препарат сапасы көрсеткіштерінің елеулі өзгерістері мынадай өзгерістер болып табылады:

1) құрамындағы белсенді ингредиенті мәнінің алғашқы мәнінен 5% төмендеуі (шығару кезінде);

2) кез келген ыдырау өнімі құрамының белгіленген шегінен асу;

3) рН сутегі көрсеткіші мәнінің белгіленген шегіне сәйкес келмеуі;

4) таблеткалардың, капсулалар мен суппозиторийлердің еру жылдамдығының белгіленген нормаларына сәйкес келмеуі;

5) сыртқы түрімен физикалық қасиеттерінің (түсі, гомогендігі, қаттылығы, ылғалдануы және басқалары) белгіленген нормаларға сәйкес келмеуі.

29. Тұрақтылықтың ерекшелігімен регламенттелген сапа көрсеткіштерінің мәндері белгіленген нормалар немесе шектер болып табылады. Егер орташа өзгерістер фармацевтикалық субстанцияның және дәрілік препараттың жеделдетілген зерттеулері кезінде анықталса, онда зерттеулерді аралық жағдайларда қайталау қажет.

30. Ұзақ мерзімді зерттеулерде:

1) зерттеу шарттары дәрілік заттарды сақтаудың болжамды шарттарына барынша жақын болады;

2) температура $25 \pm 20\text{C}$ деңгейінде және салыстырмалы ылғалдылық $60 \pm 5 \%$ деңгейінде белгіленеді.

31. Дәрілік заттардың тұрақтылығын зерттеу кезінде дәрілік заттарды қолдану болжанатын климаттық жағдайлар ескеріледі. Климаттық аймақтарға байланысты сақтау шарттары және тұрақтылықты ұзақ мерзімді зерттеу шарттары осы Қағидалардың 3-қосымшасында келтірілген.

32. Дәрілік препаратты зерттеудің шарттары мен ұзақтығы дәрілік препаратты жеткізу және кейіннен қолдану кезіндегі сақтау шарттары мен мерзіміне сәйкес келеді.

33. Қыздыруға сезімтал дәрілік препараттар үшін ұзақ мерзімді зерттеулердің температурасын айқындайтын неғұрлым төмен температурада қатар зерттеулер жүргізіледі.

34. Төмен температурада физикалық немесе химиялық қасиеттерінің өзгерістері бар дәрілік препараттарға тұнуға қабілетті суспензиялар мен эмульсиялар, сондай-ақ кремдер, майлар және созылғыштығы өсетін жұмсақ дәрілік заттар жатады. Дәрілік препараттың ұзақ мерзімді зерттеулерін салқын режимде жүргізген кезде жеделдетілген зерттеулер 25 ± 20 С температурада және 60 ± 5 % салыстырмалы ылғалдылықта жүргізіледі.

35. Салыстырмалы ылғалдылық жоғары болған кездегі зерттеулер қатты дәрілік нысандар үшін жүргізіледі. Қаптамасы тиісті түрде тығындалған кезде сырттан ылғал өткізбейтін және керісінше судың кетуіне кедергі келтіретін (ерітінділер, суспензиялар, эмульсиялар) сұйық дәрілік нысандар үшін жүргізілмейді.

36. Егер дәрілік препарат (ерітінділер, тамшы дәрілер) жартылай ылғал өткізгіш материалдан (пластик пакеттер, пластик тубик-тамшылағыштар) дайындалған ыдысқа қапталған болса, онда тұрақтылықты зерттеулер төмен салыстырмалы ылғалдылықта (мысалы, 10-12 %) жүргізіледі.

37. Құрамында аз төзімді дәрілік заттар бар дәрілік препараттар мынадай мерзімділікпен бақыланады:

1) жеделдетілген зерттеулерде – алғашқы алты ай ішінде ай сайын, кейін қажет болған кезде үш айдан кейін;

2) ұзақ мерзімді зерттеулерде – бірінші жыл ішінде үш ай сайын, екінші жыл ішінде алты ай сайын, кейін жылына бір рет.

38. Дәрілік препараттың тұрақтылығын ұзақ мерзімді зерттеулер кезінде органолептикалық сипаттағы өзгерістер болуы мүмкін:

түстің өзгеруі;

қабыршақтың, жарықшақтың, көпіршіктердің пайда болуы;

біркелкі емес сыртқы түрі;

кристалдану;

бөлшектер, лай, тұнба;

тұнбалану, бірігу, шоғырлану;

иіс (газдардың пайда болуы);

ашу;

эмульсия кезеңдерінің бөлінуі.

39. Кейін белсенді заттың химиялық құрамын, сандық құрамын және сапаның басқа көрсеткіштерін тұрақтылық ерекшелігінің талаптарына сәйкестігіне бағалау айқындалады.

40. Тұрақтылық ерекшеліктері физикалық, химиялық, микробиологиялық зерттеулер және мынадай мәліметтерді қоса алғанда барлық дәрілік түрлердің сапа көрсеткіштерінің тізбесін қамтиды:

- 1) сипаттама;
- 2) туыстас қоспалар (ыдырайтын өнімдер);
- 3) белсенді заттардың сандық анықтамасы.

41. Сапа көрсеткіштерінің ауытқу шектері клиникалық емес зерттеулер кезінде пайдаланылған фармацевтикалық субстанцияның толық сипаттамасы (бейіні) негізінде белгіленеді.

42. Фармацевтикалық субстанциялар мен дәрілік препараттардың тұрақтылығын зерттеу кезінде валидацияланған әдістемелер қолданылады.

43. Сапа көрсеткіштері осы Қағидаларға 4-қосымшаға сәйкес әртүрлі дәрілік түрлердің тұрақтылығын зерттеу кезінде қажетті сапа көрсеткіштерінің тізбесінде келтірілген.

44. Тұрақтылық ерекшелігінде (сақтау мерзімінің соңында) сақтау кезіндегі тұрақтылық пен бақыланатын өзгерістерді бағалауға негізделген шығару кезіндегі ерекшеліктен лайықты және негізделген ауытқуларға жол беріледі.

45. Консерванттардың дәрілік препарат тұрақтылығына әсерін зерттеу:

- 1) консерванттардың тиімділігін;
- 2) консерванттардың рұқсат етілген ең аз санын;

3) консерванттардың ыдыс-тығындау жүйесімен, дәрілік зат компоненттерімен және олардың жанасу кезінде енгізу құрылғыларымен үйлесімділін анықтау мақсатында жүргізіледі.

46. Дәрілік препаратта микробқа қарсы консерванттар болған кезде оның төмендеу деңгейі сақтау процесінде консерванттардың тиімділігі туралы куәландыратын олардың сандық құрамы анықталады.

47. Консерванттардың әсері мынадай жағдайларда микроағзаларды дәрілік затқа енгізе отырып зерттеулерде расталады:

1) өнеркәсіптік ауқымдағы дәрілік заттың кемінде үш өнеркәсіптік сериясын қолдану;

2) микроағзаларды енгізудің үш уақыттық нүктесі кезінде анықтау (тұрақтылықты зерттеулер кезеңінің басы, ортасы және соңы);

3) консерванттардың рұқсат етілген ең аз санына сәйкес келетініне қарағанда микроағзалардың біршама азырақ санын қолдану;

4) көп дозалы контейнерлердің ыдыс-тығындау жүйесі тұтастығының бұзылуы (пайдалану имитациясы).

48. Қаптаманың дәрілік зат тұрақтылығына әсерін зерттеу келесі аспектілерде жүргізіледі:

қаптама материалының әсер етуі;

қаптама көлемінің әсер етуі;

қаптама жағдайының әсер етуі.

49. Барлық дәрілік заттар тұрақтылығының зерттеулері:

1) дәрілік зат компоненттерінің қаптама материалының үстіңгі қабатымен адсорбциясы (жұтылу);

2) дәрілік зат компоненттерінің қаптама элементтерімен химиялық өзара әсері;

3) қаптама элементтерінен химиялық заттарды алу мүмкіндігін анықтау мақсатында жүргізіледі.

50. Егер дәрілік зат әртүрлі материалдардан жасалған (шыны, полипропилен, тығыздығы төмен немесе жоғары полиэтилен) тұтыну қаптамаларында орналастырылса, онда барлық жағдайларда тұрақтылықты салыстырмалы зерттеулер жүргізіледі.

51. Белгілі бір дәрілік нысан тұрақтылығын зерттеу көлемі ең кіші және ең үлкен тұтыну қаптамаларында жүргізіледі.

52. Егер балк-өнім түріндегі ауыз арқылы қолданылатын дәрілік нысан тұтыну қаптамасына өлшеп-оралғанға дейін ыдысқа орналастырылса, онда мұндай сақтаудың ұзақтығы отыз күнді құрайды. Көрсетілген сақтау мерзімі асқан жағдайда дәрілік балк-өнім тұрақтылығын ыдыста зерттеу міндетті.

53. Ішкі және сыртқы қолдануға, ауыз және мұрын ингаляцияларына арналған ерітінділердің, дисперстік жүйелердің (суспензиялар мен эмульсиялар), жұмсақ дәрілік нысандардың тұрақтылығын зерттеулер қаптаманың келесі жағдайларында жүргізіледі:

1) тік;

2) бүйір жақ;

3) аударылған.

54. Қаптаманың қолайсыз жағдайларындағы (қысу, қысым және т.б.) зерттеулер нәтижелері тік бағдармен салыстырғанда ұсынылады. Айырмашылықтар болмаған кезде зерттеулер қаптаманың қолайсыз күйінде жалғасады.

55. Қаптамамен қорғалмаған дәрілік препараттың тұрақтылығын сынау күйзелістік зерттеулердің бөлігін құрайды және қаптаманың оңтайлы таңдалған нұсқасын қосымша растау ретінде ыдыс-тығындау жүйесін бағалау үшін қызмет етеді.

56. Ыдыс-тығындау жүйесіндегі өзгерістерге оның қорғау қасиеттеріне (ылғал-, газ- және жарық өткізгіштік) әсер ететін өзгерістер жатады. Қаптамадағы өзгерістердің тұрақтылыққа әсер ету деңгейі де дәрілік нысанға байланысты.

57. Жарық әсерін зерттеу жаңа фармацевтикалық субстанциялар мен олардың дәрілік препараттарының жарыққа тұрақтылығын бағалау мақсатында жүргізіледі. Жарыққа тұрақтылықты бағалау күйзелістік зерттеулердің ажырамас бөлігі болып табылады.

58. Жарыққа тұрақтылық зерттеулерге жатады:

1) еріксіз ыдырау жағдайларындағы зерттеулер;

2) растау зерттеулері.

59. Еріксіз ыдырау жағдайларындағы зерттеулер:

- 1) фотохимиялық ыдырау тетігін зерттеу;
- 2) ыдырау өнімдерін анықтау әдістемелерін әзірлеу және валидациялау мақсатында жүргізіледі.

Сапалық және сандық өзгерістершегін белгілеу еріксіз ыдырау жағдайларындағы зерттеулерге кірмейді.

60. Растау зерттеулері:

- 1) өндіру процесінде дәрілік затпен жұмыс істеу кезіндегі сақтық шараларын белгілеу;
- 2) жарық әсерінен қорғауға арналған қаптаманың қолданылуын негіздемесі;
- 3) сақтау мен таңбалауға қойылатын арнайы талаптардың енгізілу негіздемесі;
- 4) жарықтың әсерінен пайда болған өзгерістердің орындылығы (орынсыздығы) мақсатында жүргізіледі.

61. Жарық тұрақтылығына зерттеулер мынадай тәртіппен жүргізіледі:

- 1) фармацевтикалық субстанция зерттеулері;
- 2) алғашқы қаптамасыз дәрілік препарат зерттеулері;
- 3) алғашқы қаптамадағы дәрілік препарат зерттеулері;
- 4) тұтыну қаптамасындағы дәрілік препарат зерттеулері.

62. Жарыққа тұрақтылықты зерттеулер үшін мынадай жарық көздері қолданылады:

- 1) D65 (ID65) сәулелену стандартына сәйкес келетін кез келген жарық көзі: көрінетін және УК-сәулесі үйлесетін жасанды күндізгі жарықтың флуоресценттік шамы;

ксенон шамы;

галоген шамы (D65 - ISO 10977 сәйкес сыртқы күндізгі жарық халықаралық стандарты; ID65 – үй-жай ішіндегі күндізгі жарықтың балама стандарты).

320 нм кем емес немесе едәуір сәулеленудің елеулі бөлігінің көздері оны жою үшін тиісті сүзгімен жарақтандырылған.

2) суық ақ флуоресценциясы бар шам (ISO 10977) және параллельді түрде жақын УК-сәуле шамы (320-дан 370 нм дейін толқын ұзындығының диапазонында энергияның барынша сәулеленуімен 320-дан 400 нм дейін спектрлік бөлу; УК-сәуленің едәуір бөлігі 320-360 нм және 360-400 нм диапазонында).

63. Жарық әсерімен растау зерттеулер мынадай жағдайларда жүргізіледі:

- 1) кемінде $1,2 \cdot 10$ лк·с жалпы жарық экспозициясы;
- 2) кемінде 200 Вт·ч/мІ жақын УК-саладағы энергетикалық экспозиция.

64. Үлгілер мынадай тәсілдердің бірімен валидацияланған химиялық актинометриялық жүйені қолдану кезінде зерттеулерге ұшырайды:

- 1) белгілі бір деңгейдегі жарық әсерімен;
- 2) белгілі бір уақыт кезеңінде жарықтың әсерімен.

65. Зерттеу жағдайлары калибрленген радиометрлердің немесе люксометрлердің көмегімен бақыланады.

66. Бақыланатын жалпы өзгерістерге термоиндукцияланған өзгерістер үлесін бағалау жарық әсерінен қорғалған (мысалы, алюминий фольгаға оралған) бақылау (қараңғыдағы) үлгілері зерттелетін үлгінің жанына орналастыра отырып жүргізіледі.

67. Жарыққа тұрақтылық зерттеулерінде, оның ішінде фотолиз өнімдерін анықтау үшін пайдаланылатын талдау әдістемелері валидацияланады.

68. Еріксіз ыдырау жағдайларындағы зерттеулер фармацевтикалық субстанцияның бір сериясында жүргізіледі. Фармацевтикалық субстанция үлгілері химиялық инертті жылтыр қаптамада болады.

69. Ыдырау тетігін зерттеу зерттелетін субстанцияның жарыққа төзімділігіне және жарық көздерінің қарқындылығына байланысты жарық әсерінің әртүрлі режимінде жүргізіледі. Ыдырау өнімдерін анықтау әдістемелерінің әзірленуі мен валидациясы – жарық әсерінің белгілі бір уақытында, ал ыдыраудың едәуір дәрежесінде зерттеулерді тоқтату жолымен орындалады. Егер жарық әсерінің талап етілетін деңгейі негізделген болса, жарыққа тұрақты субстанциялар зерттеулерін талап етілетін әсерге қол жеткізгеннен кейін аяқтау орынды.

70. Егер растау зерттеулері процесінде өнімдердің жасалмайтыны анықталса, оларды одан әрі зерттеу қажет болмайды.

71. Растау зерттеулері фармацевтикалық субстанцияның басқа сериясының үлгілерінде жүргізіледі. Біртекті емес нәтижелер кезінде растау зерттеулері кемінде екі қосымша серияда қайталанады.

72. Үлгілерді іріктеу және дайындау мына жағдайларда орындалады:

1) үлгілерді салқындату және (немесе) герметикалық қаптамаға орналастыру есебінен агрегаттық өтумен түсіндірілетін физикалық жағдайдың өзгеруін барынша азайту;

2) жарықтың зерттелетін үлгілерге әсеріне кедергі келтіретін жою немесе барынша азайту;

3) фармацевтикалық субстанциямен ыдыс-тығындау жүйесі материалдарының ықтимал өзара әсерін есепке алу және бағалау.

73. Жарық тұрақтылығының зерттеулері үшін іріктелген қатты фармацевтикалық субстанциялардың үлгілері репрезентативті болып табылады, себебі жарықтың әсер етуі кезінде зерттелетін үлгілерде біртекті емес учаскелердің пайда болуы мүмкін. Біртекті емес учаскелерді жою үшін оларды араластыру жолымен үлгілерді гомотүрлендіру жүргізу қажет. Қатты фармацевтикалық субстанциялар зерттеулер үшін жеткілікті мөлшерде іріктеледі, лайықты шыны немесе пластмасса ыдысқа орналастырылады, қалыңдығы 3 мм аспайтын қабатпен бөлінеді, жылтыр қақпақпен жабылады және сәулеленуге ұшырайды. Сұйық фармацевтикалық субстанциялар химиялық инертті жылтыр қаптамаға орналастырылады.

74. Фармацевтикалық субстанциялар үлгілерін талдау мынадай көрсеткіштер бойынша жүргізіледі:

- 1) сипаттама;
- 2) сандық анықтама;
- 3) туыстас қоспалар (фитохимиялық ыдырау өнімдері).

Зерттелетін және бақылау үлгілерін талдау бір уақытта жүргізіледі.

75. Нәтижелерді бағалау жарық тұрақтылығы зерттеулерінің әрбір түрінің мақсаттарына сәйкес жүргізіледі. Тұрақтылықтың басқа түрлерінің зерттеу нәтижелерімен қатар жарық тұрақтылығын зерттеулер нәтижелері фармацевтикалық субстанция сапасының сақтау мерзімі ішіндегі ерекшелік талаптарына сәйкестікке кепілдік береді.

76. Дәрілік препараттардың жарық тұрақтылығының зерттеулері оларды зерттелетін қаптамадағы жарық әсерінен қорғау сенімділігін дәлелдейтін нәтижелерді алғанға дейін жүргізіледі.

77. Еріксіз ыдырау жағдайларындағы зерттеулер дәрілік препараттың бір сериясында жүргізіледі.

78. Растау зерттеулері дәрілік препараттың басқа сериясының үлгілерінде жүргізіледі. Өртүрлі нәтижелер кезінде растау зерттеулері кемінде екі қосымша серияда қайталанаты.

79. Егер бастапқы қаптаманың (алюминий тубалар, банкалар) жарық өткізбейтіні анықталса, онда дәрілік препарат зерттеулері жарықтың тікелей әсерімен жүргізіледі.

80. Бірқатар дәрілік нысандардың (инфузияларға арналған ерітінділер, сыртқа қолдануға арналған кремдер) зерттеулері олардың қолдану кезіндегі жарық тұрақтылығын растау үшін орынды болып табылады. Бұл жағдайда зерттеулерді жүргізу тәртібін өтініш беруші дәрілік препаратты қолдану тәсіліне байланысты белгілейді.

81. Бастапқы қаптамасыз дәрілік препарат зерттеулері фармацевтикалық субстанция зерттеулеріне ұқсас жағдайларда жүргізіледі.

82. Үлгілерді орналастыру кезінде жарық көзінің әсер етуі үшін ең жоғары аудан қамтамасыз етіледі.

83. Бастапқы немесе тұтыну қаптамасындағы дәрілік препараттың зерттеулері кезінде үлгілер олардың бірдей сәулеленуін қамтамасыз ету үшін жарық көзіне қатысты көлденең немесе тік бағытта орналастырылады. Үлкен көлемді ыдыстағы дәрілік балк-өнімдердің зерттеулері түзетілген жағдайларда жүргізіледі.

84. Дәрілік препараттың үлгілерін талдау мынадай көрсеткіштер бойынша жүргізіледі:

- 1) сипаттама;
- 2) ыдырау (қатты дозаланған нысандар);
- 3) еру (қатты дозаланған нысандар);

4) туыстас қоспалар (фотохимиялық ыдырау өнімдері);

5) сандық анықтама.

Зерттелетін және бақыланатын үлгілерді талдауды бір мезгілде жүргізіледі.

85. Алынған нәтижелердің негізінде мынадай ұсынымдар қабылданады:

1) жарық әсерінен қорғауға арналған қаптаманы қолдану қажеттілігі туралы;

2) сақтау мен таңбалауға қойылатын арнайы талаптарды енгізу қажеттілігі туралы;

3) жарық әсері кезінде пайда болған өзгерістерге жол беру немесе жол бермеу туралы.

86. Жарыққа тұрақты зерттеулер нәтижелері тұрақтылықтың басқа түрлеріне зерттеулердің нәтижелерімен дәрілік препарат сапасының сақтау мерзімі ішінде ерекшелік талаптарына сәйкестігіне кепілдік береді.

87. Тіркеу деректерінде температуралық сақтау режимін көрсетіледі, ол мынадай типтік тұжырымдамаларды қамтиды:

"30⁰С жоғары емес температурада сақтау";

"15-тен 25⁰С дейінгі температурада сақтау";

"2-ден 8⁰С дейінгі температурада сақтау" (тоңазытқышта сақтау кезінде, мұздатпай)

;

"-5-тен-20⁰С дейінгі температурада сақтау" (мұздатқыш камерада);

"-18⁰С төмен температурада сақтау" (қатты мұздату жағдайларында).

88. "Қоршаған орта жағдайында" немесе "бөлме температурасы" сияқты сөз тіркестері қолданылмайды.

89. Қажет болған жағдайда сақтау шарттарына қойылатын арнайы талаптар көрсетіледі:

"Мұздатуға болмайды" (мұздатуға төзімсіз дәрілік заттар үшін);

"Жарық түспейтін жерде сақтау" (жарыққа төзбейтін дәрілік заттар үшін);

"Құрғақ жерде сақтау" (ауа ылғалдылығы әсерінен тез ылғалданатын дәрілік заттар үшін).

90. Дәрілік заттың құрғақ жерде сақталуы 40-тан 60 % дейін салыстырмалы ылғалдылықты көздейді.

91. Дәрілік затты сақтау шарттары тұрақтылықты зерттеу шарттарынан ерекшеленеді.

92. Басқа иістерді, ластану мен қарқынды жарықты болдырмайтын құрғақ, жақсы желдетілетін үй-жайларда 15-25⁰С температурада (немесе климат жағдайларына байланысты 30⁰С дейін) сақтауды көздейтін шарттар көптеген дәрілік заттар үшін ұсынылады.

93. Дәрілік препараттың тұрақтылығын зерттеу нәтижелерін өндіруші осы Қағидалардың 5-қосымшасына сәйкес нысан бойынша толтырады.

94. Тұрақтылықты зерттеулер нәтижелерін талдау дәрілік затты сақтау процесіндегі бақыланатын өзгерістер туралы объективті ақпаратты қамтиды.

95. Тұрақтылықты зерттеуді жүргізген адам дәрілік заттың тұрақтылығын зерттеу туралы есеп жасайды.

Фармацевтикалық субстанция тұрақтылығын зерттеу туралы есеп осы Қағидаларға 6-қосымшаға сәйкес ақпаратты қамтиды.

Дәрілік препараттың тұрақтылығын зерттеу туралы есеп осы Қағидаларға 7-қосымшаға сәйкес ақпаратты қамтиды.

96. Тұрақтылықты зерттеу туралы есепке құжаттар қоса беріледі:
фармацевтикалық субстанциялардың сапа сертификаттары;
қосымша заттар сапасының сертификаттары;
аккредиттелген зертхана берген талдау хаттамалары.

Тіркеу дерекнамасын беру сәтінде дәрілік заттардың тұрақтылығын зерттеуге қойылатын шарттар осы Қағидаларға 8-қосымшаға сәйкес жүргізіледі.

Тіркеу дерекнамасын беру кезінде тұрақтылықты ұзақ мерзімді зерттеу аяқталмаған жағдайда, есеп осы Қағидалардың 9-қосымшасына сәйкес нысан бойынша тіркеуден кейінгі кезеңде тұрақтылықты зерттеу жүргізу жөніндегі кепілдік міндеттемені де қамтиды.

97. Тіркеуден кейінгі өзгерістерді енгізу кезінде дәрілік заттың (фармацевтикалық субстанцияның, дәрілік препараттың) тұрақтылығын зерттеу:

- 1) дәрілік препарат құрамының елеулі өзгерістері;
- 2) дәрілік затты (фармацевтикалық субстанцияны, дәрілік препаратты) өндіру тәсілінің елеулі өзгерістері;
- 3) ыдыс-тығындау жүйесінде өзгерістер болған жағдайда жүргізіледі.

98. Дәрілік препарат құрамының елеулі өзгерістеріне мыналар жатады:

- 1) тіркелген дәрілік препаратты жаңа дозамен толтыру, бұл балама тұрақтылық негіздемесін талап етеді;
- 2) тұрақтылығына әсер етудің сыни факторы болуға қабілетті, қосымша заттардың, әсіресе жұмсақ дәрілік нысандарда және түрлендірілген нысандардағы өзгеріс.

99. Дәрілік затты өндіру тәсілінің елеулі өзгерістеріне мыналар жатады:

- 1) өндірісті жаңа техникалық құралдар қолданылатын басқа алаңға көшіру;
- 2) серия көлемінің едәуір ұлғаюы;
- 3) қайта өңдеу арқылы дәрілік препараттың белгілі бір сериясын қайта пайдалану.

3-тарау. Дәрілік заттарды сақтау және қайта бақылау мерзімін белгілеу тәртібі

100. Фармацевтикалық субстанцияны сақтау мерзімі:

- 1) төзімділігі төмен дәрілік заттарға және биологиялық дәрілік заттарға жатады;

2) тіркеу деректерінде, медициналық қолданылуы жөніндегі нұсқаулықтарда көрсетіледі;

3) тұрақтылықты ұзақ мерзімді зерттеу нәтижелерінің негізінде тәжірибе түрінде белгіленеді;

4) дәрілік заттың тұрақтылығын растайтын жаңа деректерге байланысты ұзартуға немесе ұзақ мерзімді зерттеудің анағұрлым жақын қолжетімді нүктесіне дейін қысқартуға жатады.

101. Қайта бақылау кезеңі:

1) елеулі тұрақтылыққа ие синтетикалық фармацевтикалық субстанцияларға жатады ;

2) субстанциялардың тұрақтылығын ұзақ мерзімді зерттеулер нәтижелері негізінде тәжірибе түрінде белгіленеді;

3) субстанцияның тұрақтылығын растайтын жаңа деректерге байланысты ұзартуға жатады.

102. Дәрілік препараттың шартты сақтау мерзімі:

1) сақтау мерзімін болжамдайды, бірақ белгілемейді;

2) тіркеу кезінде ұзақ мерзімді зерттеулер нәтижелерінің толық көлемде болмауына байланысты жаңа дәрілік зат үшін уақытша қолданылады;

3) тұрақтылықтың жеделдетілген зерттеулерін жүргізу жолымен айқындалады;

4) дәрілік препараттың төзімділігі анағұрлым төмен сериясының тұрақтылығы деректеріне сүйене отырып есептеледі;

5) тіркеу деректерін беру кезінде ұзақ мерзімді зерттеулермен қамтылатын (төзімділігі төмен дәрілік препараттардың) кезеңнен екі еседен артық аспайды. Мысалы, тұрақтылықты ұзақ мерзімді зерттеулер нәтижелері 18 ай кезеңі үшін тіркеу деректерінде ұсынылса, онда дәрілік препаратты тіркеу кезінде өтінім берілген шартты сақтау мерзімі 36 айда құрауға тиіс.

Жеделдетілген зерттеулердің мерзімі (6 ай) сақтау мерзіміне сәйкес келеді (24 ай).

103. Жалпы жағдайда шартты сақтау мерзімін белгілеу үшін зерттеулердің ең аз ұзақтығы (тіркеу деректерін беру кезінде) мынаны құрайды:

1) жеделдетілген зерттеулерде – алты ай;

2) ұзақ мерзімді зерттеулерде – он екі ай.

104. Жиырма төрт айды құрайтын шартты сақтау мерзімі мынадай талаптар сақталған жағдайда белгіленеді:

белсенді ингредиенттің тұрақтылығы туралы мәліметтердің болуы;

дәрілік препарат сапасының көрсеткіштерінде елеулі өзгерістердің болмауы;

ұқсас дәрілік препараттарда осындай сақтау мерзімінің болуы;

өндірушінің толық шартты сақтау мерзімін қамтитын ұзақ мерзімді зерттеулерді жүргізу және алынған нәтижелерді мемлекеттік тіркеу кезіндегі сараптамалық

жұмыстарды жүзеге асыратын дәрілік заттар мен медициналық бұйымдардың айналысы саласындағы сараптама ұйымына ұсыну туралы кепілдеме міндеттемесі.

105. Сақтау мерзімін немесе қайта бақылау кезеңін анықтау үшін сапа көрсеткіштерінің ("Сандық анықтама", "Бүлінетін өнімдер") зерттеу уақытына тәуелділік қисық сызығын құрады. Кинетикалық қисықтар арифметикалық немесе логарифмикалық шәкілде сызықтық, шаршы немесе текше түрінде көрсетіледі.

106. Жеке және біріктірілген сериялар үшін алынған тұрақтылық деректерінің жарамдылығын тексеру үшін математикалық статистика әдістері қолданылады. Сақтау мерзімі немесе қайта бақылау кезеңі жекелеген сериялардың тұрақтылығы бойынша деректердің өзгергіштік дәрежесіне байланысты болады. Тұрақтылық бойынша деректердің өзгергіштік дәрежесіне байланысты сақтау мерзімі мен қайта бақылау кезеңін айқындау осы Қағидалардың 10-қосымшасында келтірілген.

107. Қайта бақылаудың (кезеңін) немесе сақтау мерзімі кезеңін есептеу мынадай тәртіпте орындалады:

1) фармацевтикалық субстанциялардың үш сериясы үшін ыдыраудың кинетикалық қисық сызығын салу;

2) статистикалық әдістерді қолдана отырып, ыдыраудың орташаландырылған кинетикалық қисық сызығын алу (сенімді ықтималдылық 95 % болған кезде);

3) орташаландырылған кинетикалық қисық сызықта тұрақтылық ерекшелігімен ренгламенттелетін рұқсат етілген төменгі шекке сәйкес келетін уақытты анықтау.

108. Дәрілік заттарды сақтау мерзімі мен қайта бақылау кезеңі сақтау шарттарымен айқындалады.

Сақтау шарттары:

дәрілік заттың (фармацевтикалық субстанцияның, дәрілік препараттың) тұрақтылығын бағалауға және дәрілік затты бөлу желісінде сақтау режиміне негізделген;

және фармацевтикалық өнімді таңбалау кезінде затбелгіде көрсетіледі.

109. Жарамдылық мерзімі:

қаптамада (затбелгіде) көрсетіледі;

өнімнің осы сериясына қатысты;

өзгертуге (ұзартуға немесе қысқартуға) жатпайды.

110. Дәрілік заттың жарамдылық мерзімі өндіру күнінен бастап оған сақтау мерзімін қосу жолымен есептеледі және қапталған күніне байланысты емес. Ангро-немесе балк-өнімнен алынған дәрілік заттардың жарамдылық мерзімін есептеу өлшеп-оралмаған өнімнің өндіру күннен басталады.

111. Егер дәрілік заттың өндірістік сериясы қайта пайдаланылған материалдарды қамтыса, онда оның жарамдылық мерзімі осы материалдарды өндіру күнінен неғұрлым ерте күннен бастап есептеледі.

112. Егер жарамдылық мерзімі ай мен жылды қамтыса, онда дәрілік заттың осы сериясы қоса алғандағы көрсетілген айдың соңғы күніне дейін қолданылады.

113 Дәрілік затты сақтау мерзімін өзгерту (ұзарту немесе қысқарту) тұрақтылық зерттеулерінің нәтижелеріне негізделеді. Тұрақтылық зерттеулері туралы есеп ұсынылатын өзгерістері бар дәрілік заттың бір, екі немесе үш салыстырмалы жеделдетілген (үш ай ішінде) және ұзақ мерзімді зерттеулерінің нәтижелерін қамтиды.

Дәрілік затты өндіруші дәрілік заттардың тұрақтылығын зерттеулерді, оларды сақтау және қайта бақылау мерзімін белгілеуді жүргізу қағидаларына
1-қосымша

Фармацевтикалық субстанциялар мен дәрілік препараттардың тұрақтылығы зерттеулердің шарттары

Зерттеулердің типтері	Зерттеулердің шарттары	
	температура t, °C	салыстырмалы ылғалдылық RH, %
Күйзелістік	(t + 10) ± 2: 50 ± 2 60 ± 2 70 ± 2	т и і с т і RH: 75 ± 5
Жеделдетілген	40 ± 2	т и і с т і RH: 75 ± 5
Қосымша (жеделдетілген зерттеулер кезіндегі елеулі өзгерістер кезінде)	Аралық шарттар	
	30 ± 2	60 ± 5
Ұзақ мерзімді	t ± 2: 25 ± 2	Т и і с т і RH: 60 ± 5

Дәрілік затты өндіруші дәрілік заттардың тұрақтылығын зерттеулерді, оларды сақтау және қайта бақылау мерзімін белгілеуді жүргізу қағидаларына
2-қосымша

Тұрақтылығы төмен дәрілік заттардың тізбесі

	Паромомицин	сульфаты
	Пенициллин	
	Петидин	гидрохлориді
	Пилокарпин	гидрохлориді
Аминофиллин	Пилокарпин	нитраты
Амитриптилин	гидрохлориді	Пиридоксин
Аммоний	хлориді	Прокаинамид
Ампициллин	натриі	Прокаин
Ампициллин	тригидраты	бензилпенициллин
Амфотерицин	В	Прокарбазин
		гидрохлориді

Аскорбин		қышқылы	Промазин		гидрохлориді
Ацетилсалицил		қышқылы	Прометазин		гидрохлориді
Б а ц и т р а ц и н			Р е т и н о л		
Бацитрацин		мырышы	Сынап	сары	оксиді
Бензатин		бензилпенициллины	Сальбутамол		сульфаты
Бензилпенициллин		калиі	Күміс		нитраты
Бензилпенициллин		натриі	Суксаметониум		хлориді
Бефениум		гидроксинафтоаты	Сульфадиазин		натрий
Варфарин		натрий	Сульфадимидин		натриі
Гексилрезорцинол			Сульфацетамид		натриі
Гентамицин		сульфаты	Сурьмы	натрий	тартраты
Гидралазин		гидрохлориді	Тетракаин		гидрохлориді
Гидрокортизон	натрий	сукцинаты	Тетрациклин		гидрохлориді
Гидроксокобаламин			Тиамин		гидрохлориді
Гиосциамин		сульфаты	Тиамин		мононитраты
Гуанетедин		сульфаты	Тиопентал		натриі
Д а п с о н			Т о л б у т а м и д		
Дексаметазон	натрий	фосфаты	Ундецилен		қышқылы
Диклосациллин	натриі	(моногидрат)	Ф е н и л б у т а з о н		
Диэтилкарбамазин		дигидроцитраты	Фенобарбитал		гидрохлориді
Т е м і р		с у л ь ф а т ы	Фенобарбитал		натриі
Изопреналин		гидрохлориді	Феноксиметилпенициллин		
Изопреналин		сульфаты	Феноксиметилпенициллин		кальциі
Имипрамин		гидрохлориді	Феноксиметилпенициллин		калиі
Ипекакуана		(ұнтақ)	Фентоламин		мезилаты
Кальций		глюконаты	Флуфеназин		деканоаты
Кальций		пара-аминосалицилаты	Флуфеназин		гидрохлориді
Карбенициллин		натриі	Формальдегид		ерітіндісі
Клоксациллин	натрий	(моногидрат)	Хинин		гидросульфаты
К о д е и н		ф о с ф а т ы	Хинин		дигидрохлориді
Лидокаин		гидрохлориді	Хлорамфеникол	натрий	сукцинаты
Л и с т		с е н ы	Хлорпромазин		гидрохлориді
М е л а р с о п р о л			Хлоралгидрат		
М е т р и ф о н а т			Хлортетрациклин		гидрохлориді
Налоксон		гидрохлориді	Хлорфенамин		гидромалеаты
Натрий	кальций	ЭДТА	Холекальциферол		
Натрий		лактаты	Ц е ф а л е к с и н		
Натрий		нитриты	Эметин		гидрохлориді
Натрий		пара-аминосалицилаты	Э п и н е ф р и н		
Натрий		стибоглюконаты	Эпинефрин		гидротартраты
Неомицин		сульфаты	Эргокальциферол		
Н и с т а т и н			Эргометрин		гидромалеаты
Окситетрациклин		гидрохлориды	Эрготамин		малеаты
Орципреналин сульфаты			Эрготамин		тартраты
			Э т о с у к с и м и д		
			Этилморфин		гидрохлориді
			Э ф е д р и н		
			Эфедрин сульфаты		

Дәрілік затты өндіруші дәрілік заттардың тұрақтылығын зерттеулерді, оларды сақтау және қайта бақылау мерзімін белгілеуді жүргізу қағидаларына
3-қосымша

Климаттық аймақтарға байланысты сақтау шарттары және тұрақтылықты ұзақ мерзімді зерттеу шарттары

Климат аймағы	Сақтаудың теориялық (есептік) шарттары		Ұзақ мерзімді зерттеулер шарттары	
	Орташа кинетикалық температура, °C	RH, %	t, °C	RH, %
I	20,0	42	21	45
II	22,0	52	25	60
III	27,9	35	30	35
IV	27,4	76	30	70

Ескертпе

I аймақ – қоңыржай климат

II аймақ – ылғалдылығы жоғары субтропикалық климат

III аймақ – орташа салыстырмалы ылғалдылықпен ыстық құрғақ немесе ыстық

IV аймақ – өте ыстық ылғалды климат.

Дәрілік затты өндіруші дәрілік заттардың тұрақтылығын зерттеулерді, оларды сақтау және қайта бақылау мерзімін белгілеуді жүргізу қағидаларына 4-қосымша

Әртүрлі дәрілік нысандардың тұрақтылығын зерттеу кезінде қажетті сапа көрсеткіштерінің тізбесі

р/с №	Дәрілік нысан	Сапа көрсеткіштері
1.	Аэрозольдар	1. Сипаттама 2. Туыстас қоспалар 3. Сандық анықтама 4. Қолдану техникасының сақталуы (қысымды, баллонның герметикалығын және қақпа құрылғысын тексеру) 5. Қаптама құрамын немесе қаптамадағы дозалар санын анықтау 6. Микробиологиялық тазалық
2.	Көз және құлақ тамшылары	1. Сипаттама 2. Тектес 3. Сандық анықтама 4. Түсі 5. Ашықтық 6. рН 7. Созылғыштық 8. Зарарсыздандырылған (Микробиологиялық тазалық)
		1. Капсулалар мен оның құрамындағылардың сипаттамасы 2. Туыстас қоспалар

3.	Капсулалар	3. Сандық анықтама 4. Е р у 5. Кептіру кезіндегі массаның жоғалуы немесе су 6. Микробиологиялық тазалық
4.	Парентералдық қолдануға арналған дәрілік заттар	1. С и п а т т а м а 2. Туыстас қоспалар 3. Сандық анықтама 4. Т ү с і 5. А ш ы қ т ы ғ ы 6. р Н 7. Зарарсыздандырылуы 8. У ы т т ы л ы ғ ы Суспензиялар үшін қосымша: 1. Бөлшектердің көлемі 2. Седиментациялық төзімділік Эмульсиялар үшін қосымша: 1. С о з ы л ғ ы ш т ы қ 2. Фазалардың бөлінуі 3. Эмульсия бөлшектерінің көлемі Алдын ала толтырылған шприцтердегі құралдар үшін қ о с ы м ш а : 1. Қолдану техникасының сақталуы (қаптаманың герметикалылығы, поршеннің жылжымалылығы, иненің өткізгіштігі)
5.	Жұмсақ дәрілік нысандар	1. С и п а т т а м а 2. Туыстас қоспалар 3. Сандық анықтама 4. р Н 5. Бөлшектердің көлемі 6. Микробиологиялық тазалық
6.	Мұрынға арналған спрей және тамшылар (ерітінділер мен суспензиялар)	1. С и п а т т а м а 2. Туыстас қоспалар 3. Сандық анықтама 4. р Н 5. Суспензия бөлшектерінің көлемі 6. Шашырату дозасының біртектілігі 7. Қаптамадағы дозалардың саны 8. Микробиологиялық тазалық
7.	Ерітінділер немесе суспензиялар түрінде қолданылатын ауыз арқылы қолдануға арналған ұнтақтар	1. С и п а т т а м а 2. Туыстас қоспалар 3. Сандық анықтама 4. Дайындалған суспензия бөлшектерінің көлемі 5. р Н 6. Кептіру кезінде массаны жоғалту немесе су 7. Пайдалану алдында дисперсиялық ортамен араласу у а қ ы т ы 8. Микробиологиялық тазалық
8.	Пероралды қолдануға арналған ерітінділер мен суспензиялар	1. С и п а т т а м а 2. Туыстас қоспалар 3. Сандық анықтама 4. Бөлшектер көлемі 5. Седиментациялық төзімділік 6. Т ы ғ ы з д ы ғ ы

		7 . 8. Микробиологиялық тазалық	р Н
9.	Шәрбаттар	1 . 2. Туыстас 3. Сандық 4 . 5 . 6 . 7. Микробиологиялық тазалығы	С и п а т т а м а қоспалар анықтама Т ы ғ ы з д ы ғ ы С о з ы л ғ ы ш т ы ғ ы р Н
10.	Ингаляцияларға арналған спрейлер мен ұнтақтар	Ингаляцияға арналған 1 . 2. Туыстас 3. Сандық 4 . 5. Қаптамадағы дозалардың саны 6. Микробиологиялық тазалық Ингаляцияға арналған ұнтақтар: 1 . 2. Туыстас 3. Сандық 4. Бөлшектердің көлемі 5. Кептіру кезінде массаны жоғалту немесе су 6. Микробиологиялық тазалық	спрейлер: С и п а т т а м а қоспалар анықтама р Н саны тазалық ұнтақтар: С и п а т т а м а қоспалар анықтама көлемі немесе су
11.	Суппозиторийлер	1 . 2. Туыстас 3. Сандық 4. Еру 5. Толық деформация 6 . 7. Микробиологиялық бақылау	С и п а т т а м а қоспалар анықтама температурасы уақыты Е р у
12.	Таблеткалар	1 . 2. Туыстас 3. Сандық 4 . 5. Кептіру кезінде массаны жоғалту немесе су (қажет болған 6. Микробиологиялық тазалық	С и п а т т а м а қоспалар анықтама Е р і т і н д і кезде)
13.	Эмульсиялар	1 . 2. Туыстас 3. Сандық 4. Эмульсия бөлшектерінің көлемі 5 . 6 . 7. Микробиологиялық тазалық	С и п а т т а м а қоспалар анықтама р Н С о з ы л ғ ы ш т ы ғ ы

Ескертпе

Келтірілген тізбе өндірушінің қалауы бойынша толықтырылады

Дәрілік затты өндіруші дәрілік заттардың тұрақтылығын зерттеулерді, оларды сақтау және қайта бақылау мерзімін белгілеуді жүргізу қағидаларына
5-қосымша

Дәрілік препарат тұрақтылығының зерттеулер нәтижелері

Саудалық атауы

дәрілік нысаны

ыдыс-тығындау жүйесі

сериясының нөмірі

Сапа көрсеткіштері	Зерттеулер шарттары	Зерттеулер әдісі	Ерекшелігі: Ауытқу нормалары	Бақылау кезеңдері, ай							
				0	3	6	9	12	18	24	т. д
Сипаттамасы											
Басқа қоспалар: А ыдырау өнімі; В ыдырау өнімі; Қоспалар сомасы											
Сандық анықтама											
Сапаның басқа көрсеткіштері											

Ескертпе

Зерттеу нәтижелерінің кестесіне зерттеу жүргізуге және талдамалық деректерді алуға жауапты тұлғалар қол қояды:

- 1) кәсіпорынның сапа бөлімінің басшысы;
- 2) сынақ зертханасының меңгерушісі;
- 3) талдаушы.

Дәрілік затты өндіруші дәрілік заттардың тұрақтылығын зерттеулерді, оларды сақтау және қайта бақылау мерзімін белгілеуді жүргізу қағидаларына
6-қосымша

Фармацевтикалық субстанция тұрақтылығын зерттеу туралы есеп

- 1) фармацевтикалық субстанция туралы жалпы мәліметтер:
атауы (бар болса халықаралық патенттелмеген атауы);
серияларының нөмірлері;
сериясының типі (өнеркәсіптік, тәжірибелік-өнеркәсіптік, зертханалық);
сериясының көлемі;

өндіру күні;
фармацевтикалық субстанцияны өндіруші;
фармацевтикалық субстанцияның көрсетілген серияларын өндіру күні;
фармацевтикалық субстанцияның көрсетілген серияларының қайта бақылау күні немесе жарамдылық мерзімі;
ыдыс-тығындау жүйесі (материал, тип, көлемдері);
2) тұрақтылыққа зерттеулер жүргізу тәртібі:
тұрақтылық зерттеулерінің түрі (күйзелістік, жеделдетілген, ұзақ мерзімді);
тұрақтылық зерттеулерінің шарттары (температура, ылғалдылық, жарық, қаптама жағдайы);
сынамалады іріктеу тәртібі;
зерттеулердің жиілігі мен ұзақтығы;
зерттеулердің ерекшелігі (сапа көрсеткіштері және ауытқудың регламенттелетін нормалары);
зерттеулер әдістемелері;
3) тұрақтылық зерттеулерінің нәтижелері:
күйзелістік зерттеулердің нәтижелері және (немесе) жеделдетілген зерттеулердің нәтижелері;
аралық жағдайлардағы қосымша зерттеулер нәтижелері (жеделдетілген зерттеулер кезінде елеулі өзгерістер анықталған жағдайда);
ұзақ мерзімді зерттеулер нәтижелері;
ыдыраулардың кинетикалық қисық сызықтары;
химиялық тазалық хроматограммалары;
4) тұрақтылық зерттеулерінің нәтижелерін талдау:
жеделдетілген зерттеулер нәтижелерінің немесе аралық жағдайларда қосымша зерттеулер нәтижелерінің елеулі өзгерістерінің болуы немесе болмауы;
ұзақ мерзімді зерттеу нәтижелерін статистикалық бағалау;
5) тұрақтылықты қосымша растайтын деректер:
фармацевтикалық субстанцияның зертханалық үлгілері тұрақтылығының зерттеу нәтижелері;
ғылыми ақпарат немесе оның дереккөздеріне сілтеме;
6) қорытынды.

Дәрілік затты өндіруші дәрілік
заттардың тұрақтылығын
зерттеулерді, оларды сақтау
және қайта бақылау мерзімін
белгілеуді жүргізу қағидаларына
7-қосымша

Дәрілік препараттың тұрақтылығын зерттеу туралы есеп

- 1) дәрілік препарат туралы жалпы мәлімет:
 - атауы (бар болса сауда немесе халықаралық патенттелмеген атауы);
 - дәрілік нысаны;
 - дозасы немесе белсенділігі;
 - құрамы;
 - сериясының нөмірі;
 - сериясының типі (өнеркәсіптік, тәжірибелік-өнеркәсіптік, зертханалық);
 - сериясының көлемі;
 - өндірілген күні;
 - дәрілік препаратты өндіруші;
 - зерттелетін дәрілік препараттарды өндіру үшін қолданылатын фармацевтикалық субстанция серияларының нөмірлері;
 - көрсетілген фармацевтикалық субстанция серияларының өндірілген күні;
 - фармацевтикалық субстанцияның көрсетілген серияларының қайта бақылау күні немесе жарамдылық мерзімі;
 - фармацевтикалық субстанцияны өндіруші;
 - ыдыс-тығындау жүйесі (материал, типі, көлемі, тығыздауыштар, кептіргіштер);
- 2) тұрақтылық зерттеулерін жүргізу тәртібі:
 - тұрақтылық зерттеулерінің түрі (жеделдетілген, ұзақ мерзімді);
 - тұрақтылық зерттеулерінің шарттары (температура, ылғалдылық, жарық, қаптамасының жағдайы);
 - зерттеулерді іріктеу тәртібі (серияларды іріктеу және олардың іріктелген саны, үлгілерді іріктеу және дозасын, қаптамасын және қаптама типін есепке алғандағы олардың іріктелген саны);
 - зерттеулердің жиілігі мен ұзақтығы;
 - зерттеулердің ерекшелігі (сапа көрсеткіштері және ауытқудың регламенттелетін нормалары);
 - зерттеулер әдістемелері (немесе нормативтік құжаттарға сілтемелер);
- 3) тұрақтылық зерттеулердің нәтижелері:
 - жеделдетілген зерттеулердің нәтижелері;
 - аралық жағдайларда қосымша зерттеулердің нәтижелері (жеделдетілген зерттеулер кезінде елеулі өзгерістер анықталған жағдайда);
 - ұзақ мерзімді зерттеулердің нәтижелері;
 - еріткеннен кейін немесе көп дозалы контейнерді бірінші рет ашқаннан кейін (қажет болған жағдайда) тұрақтылық зерттеулерінің нәтижелері;
 - ыдыраудың кинетикалық қисық сызығы;
 - химиялық тазалық хроматограммалары;
- 4) тұрақтылық зерттеулерінің нәтижелерін талдау:

жеделдетілген зерттеулер немесе аралық жағдайларда қосымша зерттеулер нәтижелерінің елеулі өзгерістерінің болуы (болмауы);

ұзақ мерзімді зерттеулер нәтижелерін статистикалық бағалау;

5) тұрақтылықты қосымша растайтын деректер:

дәрілік препараттың зертханалық үлгілерінің тұрақтылығын зерттеу нәтижелері;

ғылыми ақпарат немесе оның дереккөздеріне сілтеме;

б) қорытынды.

Қорытынды мынадай мәліметтерді қамтиды:

қайта бақылау кезеңі, фармацевтикалық субстанцияның сақтау мерзімі немесе дәрілік препараттың сақтау мерзімі (шартты немесе тұрақтылықты ұзақ мерзімді зерттеу нәтижесінде белгіленген);

дәрілік затты сақтаудың ұсынылатын шарттары;

дәрілік препаратты қолдану кезеңі және ерігеннен кейін немесе көп дозалы контейнерді алғаш ашқаннан кейін сақтаудың ұсынылатын шарттары (қажет болған жағдайда);

сақтау мерзімінің соңында дәрілік препараттың белсенділігіне кепілдік беру үшін қосылған белсенді ингредиенттің артықтығын негіздеу.

Дәрілік затты өндіруші дәрілік заттардың тұрақтылығын зерттеулерді, оларды сақтау және қайта бақылау мерзімін белгілеуді жүргізу қағидаларына 8-қосымша

Тіркеу дерекнамасын беру кезінде дәрілік заттар тұрақтылығының зерттеулеріне қойылатын шарттар

Дәрілік зат	Тұрақтылық зерттеулерінің түрі	Тіркеу құжаттарын беру сәтіндегі зерттеулердің ең аз ұзақтығы *	Өндірушінің кепілдеме міндеттемесінің болуы *
1. Жаңа фармацевтикалық субстанция			
1) тұрақты	а) күйзелістік; б) жеделдетілген; в) ұзақ мерзімді	а) толық мерзім; б) 6 ай в) 12 ай (зерттеулерді жалғастыру кезінде)	- - +
2) тұрақсыз (оның ішінде термолабильды)	а) күйзелістік; б) аралық жағдайларда қосымша; в) ұзақ мерзімді	а) толық мерзім б) 6 ай (зерттеулерді жалғастыру кезінде) в) 12 ай (зерттеулерді жалғастыру кезінде)	- + +
2. Қайта өндірілген фармацевтикалық субстанция			
1) тұрақты	а) жеделдетілген; б) ұзақ мерзімді	а) 6 ай б) 6 ай (зерттеулерді жалғастыру кезінде)	- +

2) тұрақсыз (оның ішінде термоллабильды)	а) аралық жағдайларда қосымша; б) ұзақ мерзімді	а) 6 ай (зерттеулерді жалғастыру кезінде) б) 12 ай (зерттеулерді жалғастыру кезінде)	+ +
3. Дәрілік препарат (оның ішінде қайта өндірілген)			
1) дәстүрлі дәрілік нысанда	а) жеделдетілген немесе аралық жағдайларда қосымша; б) ұзақ мерзімді	а) 6 ай б) 6 ай (зерттеулерді жалғастыру кезінде) в) 12 ай (зерттеулерді жалғастыру кезінде)	- + +
2) дәстүрлі емес дәрілік нысанда	а) аралық жағдайларда қосымша; б) ұзақ мерзімді	а) 6 ай (зерттеулерді жалғастыру кезінде) б) 12 ай (зерттеулерді жалғастыру кезінде)	+ +
4. Көп компонентті дәрілік препараттар			
	а) жеделдетілген немесе аралық жағдайларда қосымша; б) ұзақ мерзімді	а) 6 ай б) 6 ай (зерттеулерді жалғастыру кезінде) в) 12 ай (зерттеулерді жалғастыру кезінде)	- + +
5. Биологиялық текті дәрілік заттар			
	а) аралық жағдайларда қосымша; б) ұзақ мерзімді	а) 6 ай (зерттеулерді жалғастыру кезінде) б) 12 ай (зерттеулерді жалғастыру кезінде)	+ +
6. Медициналық иммунобиологиялық препараттар			
	а) аралық жағдайларда қосымша; б) ұзақ мерзімді	а) 3 ай (зерттеулерді жалғастыру кезінде) б) 6 ай (зерттеулерді жалғастыру кезінде)	+ +

Ескертпе

* Табиғи немесе техногендік сипаттағы төтенше жағдайлар туындаған кезде санитариялық-эпидемиологиялық және санитариялық-профилактикалық іс-шараларды және олармен байланысты шектеу іс-шараларын ұйымдастыру және жүргізу, соның ішінде карантин кезінде дәрілік заттардың отандық өндірушілері тіркеу деректерін беру кезінде немесе тіркеу деректеріне өзгерістер енгізу кезінде мыналарды ұсынады:

бір сериядағы дәрілік затты әзірлеудің ерте сатысында алынған зерттеулердің 3 айдан кем емес тұрақтылығын зерттеулер (ұзақ мерзімді, жеделдетілген зерттеулер) деректері;

тіркеуден кейінгі кезеңде тұрақтылықтың зерттеулерін жүргізу бойынша кепілдік міндеттеме.

Дәрілік затты өндіруші дәрілік заттардың тұрақтылығын зерттеулерді, оларды сақтау және қайта бақылау мерзімін белгілеуді жүргізу қағидаларына
9-қосымша

Тіркеуден кейінгі кезеңде тұрақтылық зерттеулерін жүргізу бойынша кепілдікті міндеттеме

Өтініш беруші

заңды тұлғаның атауы (жеке тұлғаның Т.А.Ә.(бар болса))

тіркегеннен кейін дәрілік препараттың тұрақтылығына зерттеулер жүргізуге міндеттенеді:

саудалық атауы _____

ХПА (болған жағдайда) _____

Дәрілік нысаны _____

Дозасы _____

шығару нысаны _____

ыдыс-тығындау жүйесі _____

Әрбір дозадан дәрілік препараттың өндірістік сериялары тұрақтылық зерттеулеріне қосылған:

күйзелістік _____

сериялар саны

жеделдетілген _____

сериялар саны

қосымша аралық жағдайларда _____

сериялар саны

ұзақ мерзімді _____

сериялар саны

Әрбір дозадан дәрілік препараттың бір-бір өндірістік сериясы бойынша жыл сайын тұрақтылықтың ұзақ мерзімді зерттеулеріне қосылады.

Тұрақтылықтың ұзақ мерзімді зерттеулері шартты сақтау мерзімі _____ жылға жеткенге дейін жалғасады.

Дәрілік препараттың тұрақтылығы мен сақтау мерзімі ұзақ мерзімді зерттеулер нәтижелерінің негізінде белгіленеді.

Зерттеулер аяқталғаннан, қорытылғаннан және олардың нәтижелері бағаланғаннан кейін тұрақтылықты зерттеу туралы есеп дәрілік заттар мен медициналық бұйымдардың айналысы саласындағы мемлекеттік сараптама ұйымына ұсынылатын болады.

Дәрілік препараттың сапасы сақтау мерзімі ішінде

нормативтік құжаттың атауы, нөмірі, бекітілген күні талаптарына сәйкес келеді.

Тиісті жылы шығарылған, сапасы белгіленген талаптарға сәйкес келмейтін дәрілік препараттың өндірістік сериялары дәрілік заттар мен медициналық бұйымдардың айналысы саласындағы мемлекеттік органға және және дәрілік заттар мен медициналық бұйымдардың айналысы саласындағы мемлекеттік сараптама ұйымына хабарлай отырып фармацевтикалық нарықтан алынады.

Өтініш беруші _____

Т.Ә.А (бар болса) _____ ҚОЛЫ

20 _____ ЖЫЛҒЫ " _____ " _____

Дәрілік затты өндіруші дәрілік заттардың тұрақтылығын зерттеулерді, оларды сақтау және қайта бақылау мерзімін белгілеуді жүргізу қағидаларына 10-қосымша

Тұрақтылық бойынша деректердің өзгергіштік дәрежесіне байланысты сақтау мерзімі мен қайта бақылау кезеңін айқындау

Белсенді ингредиенттің ыдырау дәрежесі	Тұрақтылық бойынша деректердің вариабельділігі дәрежесі	Сақтау мерзімін (қайта бақылау кезеңін) белгілеу
Шамалы	Төмен	Статистика әдістерін қолданбай жекелеген сериялардың тұрақтылығы бойынша деректерді біріктіру
Елеулі	Төмен	1. Статистика әдістерін қолдана отырып жекелеген сериялардың тұрақтылығы бойынша деректерді біріктіру 2. Жекелеген сериялар үшін регрессия жақын және олардың нөлдік белгімен қиылысу нүктелерін статистикалық өңдеу (браққа шығару мәнінің деңгейі үшін Р мәндері 0,25 жоғары)
Елеулі	Жоғары	1. Жекелеген сериялардың тұрақтылығы бойынша деректерді біріктіру м ү м к і н е м е с 2. Барлық серияның сапа көрсеткіштері рұқсат етілген және негізделген шекте қалатын ең аз уақытты белгілеу