

Об утверждении Правил производства и контроля качества, а также проведения испытаний стабильности и установления срока хранения и повторного контроля лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники

Утративший силу

Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 19 ноября 2009 года № 740. Зарегистрирован в Министерстве юстиции Республики Казахстан 26 ноября 2009 года № 5901. Утратил силу приказом Министра здравоохранения Республики Казахстан от 6 июня 2012 года № 394

Сноска. Утратил силу приказом Министра здравоохранения РК от 06.06.2012 № 394.

Примечание РЦПИ!

Порядок введения в действие приказа см. п. 5.

В соответствии со статьей 67 Кодекса Республики Казахстан от 18 сентября 2009 года "О здоровье народа и системе здравоохранения" и в целях обеспечения контроля за качеством и безопасностью лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники в процессе их производства и реализации

ПРИКАЗЫВАЮ:

1. Утвердить прилагаемые Правила производства и контроля качества, а также проведения испытаний стабильности и установления срока хранения и повторного контроля лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники.

2. Комитету контроля медицинской и фармацевтической деятельности Министерства здравоохранения Республики Казахстан обеспечить в установленном законодательством порядке государственную регистрацию настоящего приказа в Министерстве юстиции Республики Казахстан.

3. Департаменту административно-правовой работы Министерства здравоохранения Республики Казахстан (Бисмильдин Ф.Б.) обеспечить официальное опубликование настоящего приказа после его государственной регистрации.

4. Контроль за исполнением настоящего приказа возложить на Вице-министра здравоохранения Республики Казахстан Биртанова Е.А.

5. Настоящий приказ вводится в действие со дня его первого официального опубликования.

Министр

Ж. Доскалиев

Утверждены приказом
Министра здравоохранения
Республики Казахстан
от 19 ноября 2009 года № 740

**Правила производства и контроля качества, а также проведения
испытаний стабильности и установления срока хранения и повторного
контроля лекарственных средств, изделий
медицинского назначения и медицинской техники**

1. Общие положения

1. Настоящие Правила производства и контроля качества, а также проведения испытаний стабильности и установления срока хранения и повторного контроля лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники (далее - Правила) разработаны в соответствии с Кодексом Республики Казахстан от 18 сентября 2009 года "О здоровье народа и системе здравоохранения", нормативными правовыми актами, регламентирующими фармацевтическую деятельность в Республике Казахстан и содержат требования к организации производства и контролю качества субъектов здравоохранения, выпускающих лекарственные средства, изделия медицинского назначения и медицинскую технику (далее – производитель), и устанавливают порядок проведения испытаний стабильности и установление срока хранения и периода повторного контроля лекарственных средств.

2. В настоящих Правилах используются следующие основные понятия:

1) готовая продукция – фармацевтическая продукция, прошедшая все этапы технологического процесса, включая окончательную упаковку;

2) карантин – статус исходных или упаковочных материалов, промежуточных, нерасфасованных или готовых продуктов, изолированных физически или иным образом, до тех пор, пока не будет вынесено решение об их выпуске в реализацию, отбраковке или переработке;

3) исходные материалы – любое вещество (сырье, промежуточный продукт или лекарственная субстанция), кроме упаковочных материалов, используемое для производства лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники;

4) качество лекарственного средства, изделий медицинского назначения и медицинской техники – совокупность свойств и характеристик лекарственного средства, изделия медицинского назначения и медицинской техники, влияющих

на их способность действовать по назначению;

5) контаминация – нежелательное внесение примесей химического или микробиологического происхождения или постороннего материала в исходный материал, промежуточный продукт или лекарственную субстанцию в ходе производства, отбора проб, упаковки или переупаковки, хранения или т р а н с п о р т и р о в к и ;

6) контроль в процессе производства (производственный контроль) – проверка, осуществляемая во время технологического процесса в целях контроля и при необходимости регулирования процесса, чтобы обеспечить соответствие п р о д у к ц и и с п е ц и ф и к а ц и я м ;

7) корректирующие действия – действия, предпринимаемые для устранения существующих несоответствий, дефектов или нежелательной ситуации, влияющей на технологический процесс;

8) отбор проб – мероприятия по изъятию образцов (проб) сырья, промежуточной и готовой продукции для определения их качества;

9) служба контроля качества – структурная единица (отдел, испытательная лаборатория) производителя, которая несет ответственность за обеспечение качества и осуществление контроля качества;

10) ответственное лицо за качество – должностное лицо, назначаемое руководителем производителя, которое отвечает за обеспечение безопасности выпускаемой продукции и удостоверение соответствия установленным требованиям каждой серии готовой продукции;

11) перекрестная контаминация – загрязнение вещества, материалов или продукции другими веществами, материалами или продукцией;

12) поверка средств измерений – совокупность операций, выполняемых государственной метрологической службой или другими аккредитованными юридическими лицами с целью определения и подтверждения соответствия средства измерений установленным техническим и метрологическим т р е б о в а н и я м ;

13) полупродукт – продукция, которая прошла одну или несколько стадий обработки и используется в дальнейшем для получения готовой продукции;

14) производство лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники – фармацевтическая деятельность, включающая совокупность всех работ, необходимых для серийного выпуска лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники, связанных с приобретением сырья, материалов и полуфабрикатов, технологическим процессом, в том числе с осуществлением одной из его стадий, хранением, реализацией произведенной продукции, а также всеми видами сопровождающего и х к о н т р о л я ;

- 15) производственная инструкция – внутренний документ производителя, регламентирующий определенную часть производственного процесса;
- 16) производственная санитария – система организационных мероприятий и технических средств, предотвращающих или уменьшающих воздействие опасных производственных факторов на работающих;
- 17) производственные помещения – помещения, расположенные в специально предназначенных зданиях, где осуществляется производственный процесс, контроль качества;
- 18) промежуточная продукция – частично обработанное сырье, которое должно пройти дальнейшие стадии производственного процесса, прежде чем оно станет нерасфасованным готовым продуктом;
- 19) протоколы – документы, отражающие ход производства каждой серии продукции, включая реализацию, а также все факторы, имеющие отношение к качеству готовой продукции;
- 20) стандартная рабочая операционная методика – утвержденная письменная методика, излагающая инструкции по осуществлению работ, не обязательно специфичных для данного препарата или вещества, а имеющих общий характер по выполнению отдельных видов операций: по уборке, переодеванию, контролю окружающей среды, отбору проб, проведению испытаний, эксплуатации оборудования;
- 21) технологическая одежда – комплект одежды, предназначенный для предохранения от вторичной контаминации частицами и микроорганизмами, выделяемыми персоналом, оборудования, помещений, сырья, материалов и готовой продукции;
- 22) технологические инструкции – вид производственных инструкций, которые содержат сведения о порядке ведения технологического процесса;
- 23) технологический регламент производства – нормативный документ, устанавливающий методы производства, технологические нормативы, технические средства, условия и порядок проведения технологических процессов в производстве лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники;
- 24) технические условия – нормативный документ по стандартизации, устанавливающий технические требования, включая правила приемки и методы контроля, к конкретному типу, марке, модели, виду производимых и реализуемых изделий медицинского назначения и медицинской техники, утвержденный производителем;
- 25) технологический процесс – операции, связанные с производством лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники, в том числе, получение сырья, обработку, упаковку и получение

г о т о в о й п р о д у к ц и и ;

26) упаковочный материал – материал, предназначенный для изготовления тары, упаковки и вспомогательных упаковочных средств. Упаковочные материалы подразделяют на первичные или вторичные в зависимости от того, находятся ли они в прямом контакте с препаратом или нет;

27) чистая зона – зона, в которой обеспечивается контроль за окружающей средой на контаминацию частицами и микроорганизмами, которая построена и используется таким образом, чтобы снизить проникновение, образование и накопление контаминантов внутри зоны;

28) значительные изменения – изменения показателей качества лекарственных средств при ускоренных испытаниях стабильности за пределами установленного уровня;

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

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

31) калибровка – совокупность операций, устанавливающих соотношение между значением величины, полученным с помощью данного средства измерения, и соответствующим значением величины, определенным с помощью эталона, с целью определения действительных значений метрологических характеристик средства измерений и (или) пригодности к применению средства измерений, не подлежащего государственному метрологическому надзору;

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

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

34) период применения – период времени, в течение которого лекарственный препарат, приготовленный путем растворения или находящийся в многодозовом контейнере после первого вскрытия, может быть использован пациентом;

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

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

37) срок годности – дата, после истечения которой лекарственное средство, изделие медицинского назначения и медицинская техника не подлежит применению ;

38) срок хранения – период времени, в течение которого лекарственное средство, изделие медицинского назначения и медицинская техника при надлежащих условиях хранения соответствует требованиям нормативно-технического документа по контролю за качеством и безопасностью лекарственного средства, изделия медицинского назначения и медицинской техники ;

39) стабильность – способность лекарственного средства сохранять свойства в пределах, установленных нормативно-техническим документом по контролю за качеством и безопасностью лекарственного средства, в течение срока хранения/периода повторного контроля при надлежащих условиях хранения;

40) ускоренные испытания стабильности – испытания, проводящиеся с целью оценки отдаленных эффектов долгосрочных испытаний лекарственных средств и влияния кратковременных отклонений от регламентируемых условий хранения;

41) условный срок хранения (предварительный срок хранения) – срок хранения, установленный на основании ускоренных испытаний стабильности.

3. Производство лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники осуществляется субъектами в сфере обращения лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники, получившими лицензию на право производства лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники, выданную в установленном законодательством порядке.

4. Произведенные и ввозимые лекарственные средства не должны содержать в своем составе красители и вспомогательные вещества, запрещенные к применению в Республике Казахстан.

5. Производитель при производстве лекарственных средств:

1) производит закуп лекарственных субстанций и полупродуктов, необходимых для производства лекарственных средств, только у лиц, имеющих документ, удостоверяющий право на производство лекарственных средств или на оптовую реализацию лекарственных средств;

2) использует лекарственные субстанции или полупродукты, зарегистрированные в Республике Казахстан, кроме лекарственных субстанций, произведенных в условиях Надлежащей производственной практики и соответствующих нормативно-технической документации по контролю за

качеством и безопасностью лекарственных средств, представленной при регистрации готовых лекарственных средств;

3) использует в процессе производства вспомогательные вещества, расходные и упаковочные материалы, соответствующие нормативным документам по стандартизации, указанным в стандарте организации на продукцию;

4) реализует выпускаемую готовую продукцию лицам, имеющим лицензию на право осуществления соответствующего вида фармацевтической или медицинской деятельности;

5) имеет систему возврата (отзыва) любой серии произведенной и реализованной готовой продукции, у которой установлены или предполагается несоответствие установленным требованиям качества.

6. Испытания стабильности лекарственных средств проводятся производителем с целью:

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

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

3) разработки рекомендаций по условиям хранения лекарственных средств;

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

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

2. Порядок производства и контроля качества лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники

7. Технологический процесс при производстве осуществляется в соответствии с технологическим регламентом, устанавливающим методы производства, технологические нормативы, технические средства, условия и порядок проведения технологических процессов в производстве, контроль в процессе производства с целью обеспечения выпуска готового продукта, соответствующего требованиям нормативно-технической документации.

8. Технологический процесс должен выполняться и контролироваться квалифицированным персоналом, с использованием необходимого оборудования и приборов, в соответствии с технологическим регламентом организации-производителя, в специально предназначенных для этих целей помещениях.

9. Технологический процесс осуществляется на основании:

утвержденного технологического регламента;
инструкции по проведению отбора проб сырья;
журнала регистрации результатов входного контроля сырья;
производственных инструкций, технологических инструкций;
контроля за процессом стерилизации (наличие журнала, содержащего сведения о методах и режиме стерилизации с учетом свойств, объема, массы стерилизуемых веществ и материалов);
контроля за эффективностью процесса стерилизации (наличие соответствующих контрольно-измерительных приборов, химических и биологических индикаторов);
инструкции по обращению с материалами первичной и вторичной упаковки (правила приемки и идентификации упаковочных материалов, с указанием процесса подготовки, использования и методов контроля, способы и методы уничтожения устаревших и вышедших из употребления упаковочных материалов) ;

соответствия упаковочного материала химическим свойствам вещества;
инструкции, отражающей правила приемки и идентификации маркировочных материалов, порядок работы при маркировке;
проверки обеспечения условий хранения и сохранности упаковочных и маркировочных материалов .

10. В соответствии с утвержденными технологическими регламентами процесс производства каждого лекарственного средства, изделия медицинского назначения и медицинской техники должен быть описан специальными производственными инструкциями .

11. Производственные инструкции содержат указания, не допускающие двоякого понимания .

12. Производственные инструкции разрабатываются, пересматриваются и утверждаются руководителем производителя .

13. Производителем разрабатываются следующие производственные инструкции :

1) технологические инструкции по всем рабочим местам в соответствии со штатным расписанием ;

2) инструкции по отбору проб ;

3) инструкции по охране труда и технике безопасности;

4) инструкции производственной санитарии и гигиены;

5) инструкции пожарной безопасности;

6) пусковые инструкции, которые разрабатываются при пуске новых производств и постановке на производство новых лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники;

7) инструкции по подготовке оборудования к ремонту;
8) инструкции по эксплуатации оборудования, средств измерения, средств автоматизации;

9) инструкция по предупреждению микробной контаминации сырья, полупродуктов, материалов, промежуточной и готовой продукции при производстве и хранении;

10) инструкции по контролю окружающей среды;

11) инструкция по уничтожению или переработке забракованной продукции.

14. На каждую производственную серию лекарственного средства, изделия медицинского назначения и медицинской техники составляется протокол серий лекарственного средства, изделия медицинского назначения и медицинской техники.

15. В протоколе серий лекарственного средства, изделия медицинского назначения и медицинской техники фиксируется каждое предпринятое действие в ходе технологического процесса, затем он датируется и подписывается лицом, ответственным за проведенную технологическую операцию.

16. Протоколы каждой серии лекарственного средства, изделия медицинского назначения и медицинской техники производственного процесса содержат исчерпывающий объем информации, обеспечивающий прослеживаемость хода производства конкретной серии готовой продукции, включая реализацию, а также все факторы, имеющие отношение к качеству готовой продукции.

17. Хранение готовой продукции осуществляется в помещениях, обеспечивающих сохранность качества лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники в соответствии с нормативно-технической документацией по контролю за качеством и безопасностью производителя.

18. Хранение ядовитых, наркотических средств, психотропных веществ, прекурсоров, огнеопасных, взрывоопасных веществ и лекарственных средств с ограниченным сроком хранения осуществляется с соблюдением условий, установленных законодательством Республики Казахстан и техническими документами.

19. Производитель обеспечивает:

1) полную регламентацию всех процессов производства и материалов, используемых в производстве лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники;

2) регистрацию всех технологических и вспомогательных операций в процессе производства отдельной серии (партии) лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники;

3) прослеживаемость истории производства каждой серии (партии)

п р о д у к ц и и ;

4) надлежащее хранение документации, отражающей процесс производства лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники, не менее одного года после истечения срока годности этой серии;

5) контроль за изменением процессов производства и документации;

6) хранение других архивных материалов и документов в течение установленных сроков хранения;

7) однозначное толкование требований, изложенных в документах, и своевременный пересмотр документации организации;

8) доступ к документам соответствующих сотрудников.

20. При производстве лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники необходима следующая документация:

1) нормативная документация, устанавливающая требования к продукции, используемой или получаемой при производстве: фармакопейные статьи, межгосударственные стандарты, технические условия, стандарты предприятия, спецификации зарубежных фирм-производителей;

2) технологические регламенты;

3) производственные инструкции, непосредственно связанные с проведением технологического процесса;

4) стандартные рабочие методики, регламентирующие определенные виды работ: использование, техническое обслуживание и очистка оборудования, отбор проб, испытания, смену одежды, уборка помещений. Стандартные рабочие методики используют как документы, дополняющие технологические регламенты производства.

Стандартные рабочие методики могут быть оформлены в виде производственных инструкций для работ, которые непосредственно не связаны с ведением технологического процесса.

5) протоколы серий, отражающие процесс изготовления готовой продукции, включая производство, контроль, реализацию и другие процессы, влияющие на качество продукции;

6) методики аналитических испытаний продукции;

7) производственные регистрационные записи;

8) различные регистрационные и лабораторные журналы, учетно-отчетные документы;

9) журналы учета сроков годности;

10) журналы учета температурного режима, влажности;

11) должностные инструкции;

12) журналы, инструкции по проведению инструктажа персонала на рабочем месте, вводного инструктажа по технике безопасности, противопожарной

б е з о п а с н о с т и ;

13) документы, подтверждающие уничтожение забракованного продукта или его переработку ;

14) документы по проведению самоконтроля, справок (актов) предыдущих проверок, проведенных государственными органами, осуществляющими контрольные и надзорные функции.

15) нормативные акты, регулирующие производственную деятельность;

16) справочная литература ;

17) файлы регистрационных досье на производимую продукцию;

18) государственная лицензия на право производства лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники.

21. Все производственные журналы производителя пронумеровываются, прошнуровываются, скрепляются печатью и подписью руководителя производителя .

22. Документация производителя хранится в условиях, обеспечивающих ее сохранность .

23. Контроль качества включает в себя:
о т б о р п р о б ;

испытания лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники в соответствии с методиками аналитических испытаний п р о д у к ц и и ;

выдачу в установленном порядке результатов испытаний (протокола анализа)

24. К осуществлению контроля качества предъявляются требования: производитель должен иметь технические средства, обученный персонал, утвержденные методики отбора проб, контроля и испытаний сырья, материалов, полупродуктов, промежуточной и готовой продукции; готовая продукция по качественному и количественному составу, чистоте, упаковке и маркировке должна соответствовать требованиям нормативно-технической документации.

25. Служба контроля качества должна проводить:
входной контроль сырья, материалов, полупродуктов, комплектующих изделий, предназначенных для основного производства;
промежуточный контроль в процессе производства;
контроль за соблюдением требований по передаче исходного сырья из помещений хранения в производство и из цеха в цех;
контроль готового продукта и наблюдение за стабильностью препаратов ежегодно в течение установленного срока годности и в течение одного года после его окончания .

Результаты проведенных испытаний фиксируются в рабочем журнале.

26. В службе контроля качества должны храниться образцы исходного сырья, материалов, лекарственных веществ и изделий медицинского назначения и готовых лекарственных средств и изделий медицинского назначения в количествах, достаточных для проведения повторных испытаний в случаях необходимости (арбитражные испытания).

27. Служба контроля качества использует в своей деятельности:

1) инструкции по проведению отбора проб исходного сырья, вспомогательных, упаковочных и маркировочных материалов, полупродуктов и готового продукта;

2) инструкции по осуществлению входного контроля исходного сырья, вспомогательных, упаковочных и маркировочных материалов, полупродуктов и готового продукта;

3) нормативно-техническую документацию на выпускаемую продукцию и методики проведения анализов;

4) документацию (протоколы серий) на все изготовленные серии, копии результатов которых хранятся в течение одного года после окончания срока годности готового продукта, но не менее трех лет;

5) журналы регистрации методов и результатов испытаний, наблюдения за стабильностью препаратов при хранении.

3. Порядок проведения испытаний стабильности и установления срока хранения и повторного контроля лекарственных средств

28. Стрессовые испытания стабильности применяются при разработке лекарственных средств и осуществляются в условиях, отличающихся от ускоренных испытаний стабильности.

Стрессовые испытания стабильности проводятся с целью:

1) определения характера и направления реакций разложения (химизм процесса);

2) выявления и выделения основных продуктов разложения;

3) подбора и валидации методик определения продуктов разложения в испытуемых объектах.

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

Ускоренные испытания стабильности проводятся с целью:

- 1) оценки влияния кратковременных отклонений от рекомендованных условий хранения, возникающих, например, при транспортировке;
- 2) подтверждения отсутствия влияния любых изменений в составе лекарственного препарата и технологическом процессе на стабильность продукта ;
- 3) установления условного срока хранения (периода повторного контроля) и разработки рекомендаций по условиям хранения;
- 4) выбора адекватной (с точки зрения стабильности) лекарственной формы, упаковки и системы герметизации лекарственного препарата.

30. Ускоренные испытания стабильности не позволяют прогнозировать физические изменения лекарственных средств, не проводятся для изучения стабильности термолабильных лекарственных субстанций (субстанций биологического происхождения) и их лекарственных препаратов, а также ряда лекарственных форм (эмульсий, некоторых мазей, суппозиториях).

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

Долгосрочные испытания стабильности проводятся с целью:

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

32. Серии лекарственной субстанции, предназначенных для испытания стабильности, производятся в условиях полномасштабного производства или в масштабе опытно-промышленного производства.

33. Не допускается использование лабораторных образцов лекарственной субстанции для получения основной информации по стабильности. Данные об испытаниях таких образцов могут быть использованы в качестве дополнительных сведений, подтверждающих стабильность лекарственной с у б с т а н ц и и .

34. Образцы лекарственной субстанции отбираются:

- 1) для проведения ускоренных и долгосрочных испытаний, как минимум от

т р е х с е р и й ;

2) для проведения стрессовых испытаний могут быть отобраны от одной с е р и и .

35. При проведении долгосрочных испытаний стабильности упаковка лекарственных субстанций должна быть идентична упаковке, применяемой для хранения и реализации, или моделировать ее.

36. Для испытаний лекарственных субстанций могут быть использованы упаковки уменьшенного размера.

37. Отдельные виды стрессовых испытаний могут осуществляться на неупакованных образцах.

38. Испытания должны охватывать те свойства (показатели качества), которые подвержены изменениям при хранении и могут влиять на качество, безопасность и (или) эффективность.

39. Спецификации стабильности должны охватывать комплекс характеристик, полученных при физических, химических и микробиологических испытаниях.

40. Пределы отклонения показателей качества устанавливаются на основании полной характеристики (профиля) лекарственной субстанции, использованной при неклинических испытаниях.

41. Испытания стабильности следует проводить исключительно с помощью валидированных методик.

42. Условия и продолжительность испытаний должны соответствовать условиям и сроку хранения при поставке и последующем применении лекарственной субстанции. Условия испытаний стабильности лекарственных средств указаны в таблице 1 согласно приложению 1 к настоящим Правилам.

43. В стрессовых испытаниях:

1) температура устанавливается на 10⁰С выше температуры ускоренных испытаний ;

2) влияние температуры изучается при последовательных ее повышении на 1 0 ° С ;

3) относительная влажность устанавливается не ниже 75 %;

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

5) проводится оценка окисления и фотолиза;

6) воздействие света изучается при общей световой экспозиции не менее 1,2·10 лк·ч и энергетической экспозиции в ближней УФ- области не менее 200 Вт·ч/м².

44. В ускоренных испытаниях:

1) температура устанавливается на 15°C выше температуры долгосрочных испытаний ;

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

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

45. В долгосрочных испытаниях:

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

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

Условия долгосрочных испытаний лекарственных средств, выведенные на основании теоретических (расчетных) условий хранения для различных международных климатических зон, приведены в приложении 2 к настоящим Правилам .

46. Частота контроля образцов определяется устойчивостью лекарственных веществ .

47. Контроль малоустойчивых лекарственных веществ осуществляется со следующей периодичностью :

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

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

Перечень малоустойчивых лекарственных веществ приведен в приложении 3 к настоящим Правилам .

48. Испытания более устойчивых лекарственных веществ могут проводиться с меньшей частотой :

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

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

49. В стрессовых испытаниях частота контроля определяется температурным режимом хранения: чем выше температура хранения, тем чаще следует проводить испытания образцов .

50. Оценка результатов ускоренных испытаний направлена на выявление отсутствия значительных изменений показателей качества лекарственной субстанции. Значительными считаются изменения, при которых показатели качества выходят за пределы спецификации стабильности.

51. Если при ускоренных испытаниях лекарственной субстанции выявлены значительные изменения, то испытания необходимо проводить при промежуточных условиях, например, при температуре $30 \pm 2^{\circ}\text{C}$ и относительной влажности $60 \pm 5\%$.

52. Срок хранения:

- 1) относится к малоустойчивым лекарственным средствам и лекарственным средствам биологического происхождения;
- 2) указывается в регистрационном досье, нормативно-технической документации, инструкциях по медицинскому применению;
- 3) устанавливается экспериментально на основании результатов долгосрочных испытаний стабильности;
- 4) подлежит продлению в связи с новыми данными, подтверждающими стабильность лекарственного средства, или сокращению до наиболее близкой доступной точки долгосрочного испытания.

53. Период повторного контроля:

- 1) относится к синтетическим лекарственным субстанциям, обладающим значительной стабильностью;
- 2) устанавливается экспериментально на основании результатов долгосрочного испытания стабильности субстанции;
- 3) подлежит продлению в связи с новыми данными, подтверждающими стабильность субстанции.

54. Для определения срока хранения или периода повторного контроля строят кривые зависимости показателей качества ("Количественное определение", "Продукты разложения") от времени испытаний. Кинетические кривые могут быть представлены в виде линейной, квадратичной или кубической зависимостей на арифметической или логарифмической шкале.

55. Для проверки пригодности данных по стабильности, полученных для отдельных и объединенных серий, необходимо применение методов математической статистики. Срок хранения или период повторного контроля определяют в зависимости от степени вариабельности данных по стабильности отдельных серий согласно таблицы 2 приложения 1 настоящих Правил.

56. Расчет срока хранения/периода повторного контроля должен выполняться в следующей последовательности:

- 1) построение кинетической кривой разложения (например, графической зависимости степени разложения активного ингредиента от времени испытания) для трех серий лекарственной субстанции;
- 2) получение усредненной кинетической кривой разложения с применением статистических методов (при доверительной вероятности 95 %);

3) определение на усредненной кинетической кривой времени, соответствующего допустимому нижнему пределу (например, количественного содержания активного ингредиента), регламентируемому спецификацией стабильности.

57. Серии лекарственного препарата, предназначенные для испытания стабильности, производятся в условиях полномасштабного производства или в масштабе опытно-промышленного производства.

58. Лабораторные образцы лекарственного препарата не приемлемы для получения основной информации о стабильности. Данные об испытаниях таких образцов могут быть использованы лишь в качестве дополнительных сведений, подтверждающих стабильность лекарственного препарата.

59. Испытуемые серии лекарственного препарата производятся с использованием различных серий лекарственной субстанции.

60. Образцы лекарственного препарата должны удовлетворять следующим требованиям:

- 1) отобраны как минимум от трех серий;
- 2) иметь одинаковый состав;
- 3) быть одной лекарственной формы;
- 4) находиться в упаковке с таро-укупорочными элементами, в которой лекарственный препарат поступит на рынок (потребительская упаковка).

61. Испытания лекарственных препаратов проводятся в потребительской упаковке.

62. Если для упаковки используются различная тара или различные упаковочные материалы, то испытания следует осуществлять для каждого вида тары или материалов. Замена упаковки (упаковочных материалов) требует проведения испытаний стабильности.

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

64. Испытания должны охватывать те свойства (показатели качества), которые подвержены изменениям при хранении и могут влиять на качество, безопасность и/или эффективность лекарственного препарата.

65. Спецификации стабильности охватывают комплекс характеристик, полученных при физических, химических, биологических и микробиологических испытаниях. Перечень показателей качества всех лекарственных форм включает следующие сведения:

- 1) описание;
- 2) родственные примеси (продукты разложения);

3) количественное определение активных веществ.

66. Включение остальных показателей качества в спецификацию стабильности определяется видом лекарственной формы. Перечень показателей качества, необходимых при испытаниях стабильности различных лекарственных форм, приведен в таблице 3 приложения 1 настоящих Правил.

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

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

69. Испытания стабильности следует проводить исключительно с помощью валидированных методик. Если методики являются фармакопейными, валидация их не проводится.

70. Условия и продолжительность испытаний соответствуют условиям и сроку хранения при поставке и последующем применении лекарственного препарата.

71. В ускоренных испытаниях:

1) температура устанавливается на уровне 15°C выше температуры долгосрочных испытаний;

2) устанавливается повышенная относительная влажность в сравнении с ожидаемыми условиями хранения;

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

72. В долгосрочных испытаниях:

1) условия максимально приближены к предполагаемым условиям хранения лекарственных средств;

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

73. Допускаются и другие условия испытаний, если они обоснованы.

Для лекарственных препаратов, чувствительных к нагреванию, приемлемы параллельные испытания при более низкой температуре, определяющую температуру долгосрочных испытаний.

74. Особое внимание уделяется лекарственным препаратам с характерными изменениями физических или химических свойств при низких температурах. К ним относятся суспензии и эмульсии, способные к седиментации, а также кремы, масла и мягкие лекарственные средства, вязкость которых может возрасти. Например, если долгосрочные испытания лекарственного препарата проводятся в холодном режиме, то ускоренные испытания его необходимо проводить при

температуре $25 \pm 2^{\circ}\text{C}$ и относительной влажности $60 \pm 5\%$.

75. Испытания при высокой относительной влажности проводятся для твердых лекарственных форм. Указанное условие является необязательным для жидких лекарственных форм, упаковка которых при надлежащей укупорке не проницаема для влаги извне и, наоборот, препятствует потере воды (растворы, суспензии, эмульсии).

76. Если лекарственный препарат (например, растворы, капли) упакован в тару, изготовленную из полупроницаемого материала (пластиковые пакеты, пластиковые тубик-капельницы), то испытания стабильности целесообразно проводить при низкой относительной влажности (например, 10-12%). Последнее условие представляется фактором риска для лекарственных препаратов в подобной упаковке.

77. Частота контроля образцов определяется устойчивостью лекарственных веществ.

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

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

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

79. Испытания лекарственных препаратов, содержащих более устойчивые лекарственные вещества, могут проводиться с меньшей частотой:

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

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

80. Оценка результатов ускоренных испытаний выявляет отсутствие значительных изменений показателей качества лекарственного препарата.

81. Значительными являются следующие изменения:

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

2) превышение установленного предела содержания любого продукта разложения;

3) несоответствие установленным пределам значения водородного показателя рН;

4) несоответствие установленным нормам скорости растворения таблеток, капсул и суппозиториев;

5) несоответствие установленным нормам внешнего вида и физических

коэффициента скорости реакции ($y = 2,5$), по следующей формуле:

$$t = y^{10} t_0$$

где t_0 – срок ускоренных испытаний; DT – разность температур ускоренного и долгосрочного испытаний.

Например, если $DT = 15 \text{ }^\circ\text{C}$, $t_0 = 6$ месяцев, то:

$$t = 2,5^{15} \cdot 6 = 24$$

Таким образом, срок ускоренных испытаний 6 месяцев соответствует условному сроку хранения 24 месяца.

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

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

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

наличие сведений о стабильности активного ингредиента;
отсутствие значительных изменений в показателях качества лекарственного препарата;

наличие такого же срока хранения у аналогичных лекарственных препаратов;
гарантийное обязательство производителя о проведении долгосрочных испытаний, охватывающих полный условный срок хранения, и представлении полученных результатов в экспертный орган, осуществляющий экспертные работы при государственной регистрации.

88. Для определения срока хранения строят кривые зависимости показателей качества ("Количественное определение", "Продукты разложения") от времени испытаний. Кинетические кривые могут быть представлены в виде линейной, квадратичной или кубической зависимостей на арифметической или логарифмической шкале.

89. Для проверки пригодности данных по стабильности, полученных для отдельных и объединенных серий, необходимо применение методов математической статистики. Определение срока хранения зависит от степени вариабельности данных по стабильности отдельных серий, представленных в таблице 2 приложения 1 настоящих Правил.

90. Расчет срока хранения выполняется в следующей последовательности:
построение кинетической кривой разложения (например, графической

зависимости степени разложения активного ингредиента от времени испытания) для трех серий лекарственного препарата; получение усредненной кинетической кривой разложения с применением статистических методов (при доверительной вероятности 95 %); определение на усредненной кинетической кривой времени, соответствующего допустимому нижнему пределу (например, количественного содержания активного ингредиента), регламентируемому спецификацией стабильности.

91. Срок хранения и период повторного контроля лекарственных средств определяют в связи с условиями хранения. Условия хранения: основаны на оценке стабильности лекарственного средства (лекарственной субстанции, лекарственного препарата); подразумевают режим хранения в сети распределения лекарственного средства; указываются на этикетке при маркировании фармацевтической продукции.

92. В регистрационном досье обязательным является указание температурного режима хранения, которое должно включать следующие типовые формулировки:

"Хранить при температуре не выше 30°C";

"Хранить при температуре от 15 до 25°C";

"Хранить при температуре от 2 до 8°C" (при охлаждении в холодильнике, без замораживания);

"Хранить при температуре от -5 до -20° С" (в морозильной камере);

"Хранить при температуре ниже -18°C" (в условиях глубокого замораживания).

93. Использование таких выражений, как "условия окружающей среды" или "комнатная температура", является неприемлемым.

94. При необходимости должны быть указаны специальные требования к условиям хранения:

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

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

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

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

96. Предупредительные указания "Хранить в защищенном от света месте" и/или "Хранить в сухом месте" используются с целью сокрытия проблем со стабильностью лекарственного средства.

97. Условия хранения лекарственного средства следует отличать от условий испытаний стабильности.

98. Условия, предусматривающие хранение в сухих, хорошо проветриваемых помещениях, исключающие посторонние запахи, загрязнение и интенсивное освещение, при температуре от 15 до 25°C (или до 30°C в зависимости от климатических условий), рекомендуются для большинства лекарственных средств. Хранение малоустойчивых лекарственных веществ в соответствии с приложением 3 к настоящим Правилам требует соблюдения специальных требований.

99. Срок годности: указывается на упаковке (этикетке); относится к данной серии продукта; не подлежит изменению (продлению или сокращению).

100. Срок годности лекарственного средства исчисляется от даты производства путем прибавления к ней срока хранения и не зависит от даты упаковки. Отсчет срока годности лекарственных средств, полученных из англо- или балк-продукции, должен быть начат от даты производства нерасфасованной продукции.

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

102. Если срок годности включает месяц и год, то данная серия лекарственного средства должна соответствовать требованиям нормативно-технической документации до последнего дня включительно указанного месяца. Например, срок годности 05.2006 означает, что данная серия лекарственного средства может быть использована по назначению до 31 мая 2006 года включительно.

103. При подаче регистрационного досье или внесении изменений в регистрационное досье лицом, проводившим испытания стабильности, представляется отчет об испытаниях стабильности лекарственного средства.

104. Отчет об испытаниях стабильности лекарственной субстанции содержит следующую информацию:

- 1) общие сведения о лекарственной субстанции: наименование (международное непатентованное наименование при наличии); номера серий;

тип серии (промышленный, опытно-промышленный, лабораторный);
размер серии;
дата производства;
производитель лекарственной субстанции;
дата производства указанных серий лекарственной субстанции;
дата повторного контроля или срок годности указанных серий лекарственной субстанции;

таро-укупорочная система (материал, тип, размеры);
2) порядок проведения испытаний стабильности:
вид испытаний стабильности (стрессовые, ускоренные, долгосрочные);
условия испытаний стабильности (температура, влажность, освещенность, положение упаковки);

порядок отбора проб;
частота и продолжительность испытаний;
спецификация испытаний (показатели качества и регламентируемые нормы отклонения);

методики испытаний (или ссылки на нормативные документы);

3) результаты испытаний стабильности:
результаты стрессовых испытаний и/или результаты ускоренных испытаний;
результаты дополнительных испытаний в промежуточных условиях (в случае обнаружения значительных изменений при ускоренных испытаниях);

результаты долгосрочных испытаний;
кинетические кривые разложения;
хроматограммы химической чистоты;

4) анализ результатов испытаний стабильности:
наличие или отсутствие значительных изменений результатов ускоренных испытаний или дополнительных испытаний в промежуточных условиях;
статистическая оценка результатов долгосрочных испытаний;

5) данные, дополнительно подтверждающие стабильность:
результаты испытаний стабильности лабораторных образцов лекарственной субстанции;

научная информация или ссылки на ее источники;

6) заключение.

105. Отчет об испытаниях стабильности лекарственного препарата содержит следующую информацию:

1) общие сведения о лекарственном препарате:
наименование (торговое и международное непатентованное наименование при наличии);
лекарственная форма;

дозировка или активность;
с о с т а в ;
н о м е р с е р и и ;
тип серии (промышленный, опытно-промышленный, лабораторный);
р а з м е р с е р и и ;
д а т а п р о и з в о д с т в а ;
производитель лекарственного препарата;
номера серий лекарственной субстанции, используемых для производства
испытуемых лекарственных препаратов;
д а т а п р о и з в о д с т в а у к а з а н н ы х с е р и й л е к а р с т в е н н о й с у б с т а н ц и и ;
д а т а п о в т о р н о г о к о н т р о л я и л и с р о к г о д н о с т и у к а з а н н ы х с е р и й л е k a p c t b e n n o й
с у б с т а н ц и и ;

производитель лекарственной субстанции;
таро-укупорочная система (материал, тип, размеры, набивка, уплотнители,
о с у ш и т е л и) ;

2) порядок проведения испытаний стабильности:
вид испытаний стабильности (ускоренные, долгосрочные);
условия испытаний стабильности (температура, влажность, освещенность,
п о л о ж е н и е у п а к о в к и) ;

порядок отбора проб (отбор серий и отобранное их количество, отбор
образцов и отобранное их количество с учетом дозировок, фасовок и типа
у п а к о в к и) ;

частота и продолжительность испытаний;
спецификация испытаний (показатели качества и регламентируемые нормы
о т к л о н е н и я) ;

методики испытаний (или ссылки на нормативные документы);

3) результаты испытаний стабильности:
результаты ускоренных испытаний;
результаты дополнительных испытаний в промежуточных условиях (в случае
обнаружения значительных изменений при ускоренных испытаниях);
результаты долгосрочных испытаний;

результаты испытаний стабильности после растворения или первого
вскрытия многодозового контейнера (при необходимости);
кинетические кривые разложения;
хроматограммы химической чистоты;

4) анализ результатов испытаний стабильности:
наличие/отсутствие значительных изменений результатов ускоренных
испытаний или дополнительных испытаний в промежуточных условиях;
статистическая оценка результатов долгосрочных испытаний;

5) данные, дополнительно подтверждающие стабильность: результаты испытаний стабильности лабораторных образцов лекарственного препарата ;

научная информация или ссылки на ее источники;

б) з а к л ю ч е н и е .

Результаты испытаний стабильности представляются согласно таблицы 4 приложения 1 настоящих Правил.

106. Анализ результатов испытаний стабильности содержит объективную информацию о наблюдаемых изменениях в процессе хранения лекарственного средства .

107. Заключение логически следует из поставленных целей испытаний стабильности и содержит следующие сведения:

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

рекомендуемые условия хранения лекарственного средства;

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

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

108. К отчету об испытаниях стабильности необходимо приложить документы :

сертификаты качества лекарственных субстанций;

сертификаты качества вспомогательных веществ;

протоколы анализа, выданные аккредитованной лабораторией.

В случае незавершенных к моменту подачи регистрационного досье долгосрочных испытаний стабильности отчет, помимо изложенных выше документов, включает гарантийное обязательство заявителя по своевременному представлению в государственную экспертную организацию в сфере обращения лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники, осуществляющую экспертные работы при государственной регистрации , последующих результатов по форме согласно приложению 4 к настоящим Правилам .

109. Дополнительные испытания стабильности лекарственного средства (лекарственной субстанции, лекарственного препарата) при внесении пострегистрационных изменений проводятся при наличии:

1) существенных изменений состава лекарственного препарата;

2) существенных изменений способа производства лекарственного средства (

лекарственной субстанции, лекарственного препарата);

3) изменений в таро-укупорочной системе.

110. К существенным изменениям состава лекарственного препарата относятся :

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

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

111. К существенным изменениям способа производства лекарственного средства относятся :

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

2) существенное увеличение размера серии;

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

112. К изменениям в таро-укупорочной системе относятся изменения, влияющие на ее защитные свойства (влаго-, газо- и светопроницаемость). Степень влияния изменений в упаковке на стабильность зависит также от лекарственной формы. Большему влиянию подвержены жидкие, чем твердые лекарственные формы .

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

114. Признание результатов испытаний стабильности лекарственного средства на момент подачи регистрационного досье осуществляется в зависимости от требований, предъявляемых к ним.

115. Требования к испытаниям стабильности определяются видом лекарственного средства (лекарственная субстанция или лекарственный препарат), числом компонентов в лекарственном препарате (одно-, двух- или многокомпонентный), происхождением лекарственного средства (синтетическое или биологическое), традиционностью лекарственной формы. К традиционным лекарственным формам относятся одно- или двухкомпонентные лекарственные формы с короткой фазой ненаправленного периодического действия:

таблетки ;
растворы ;
мази ;

с у п п о з и т о р и и ;
э м у л ь с и и ;
с у с п е н з и и .

К нетрадиционным лекарственным формам относятся:
лекарственные формы с модифицированным высвобождением активных ингредиентов (трансдермальные пластыри, спансулы, оральные и иные терапевтические системы, дозированные ингаляторы);
лекарственные формы с направленной системой доставки активных ингредиентов (микро- и нанокапсулы, липосомы, системы магнитоуправляемые);
многокомпонентные лекарственные препараты.

Требования, предъявляемые к испытаниям стабильности лекарственных средств на момент подачи регистрационного досье приведены в таблице 5 приложения 1 настоящих Правил.

116. Изучение влияния упаковки на стабильность лекарственного средства проводится в следующих аспектах:
влияние материала упаковки;
влияние размера упаковки;
влияние положения упаковки.

117. Испытания стабильности всех лекарственных средств необходимо проводить с целью установления возможности:

- 1) адсорбции (поглощения) компонентов лекарственного средства поверхностью материала упаковки;
- 2) химического взаимодействия компонентов лекарственного средства с элементами упаковки;
- 3) извлечения химических веществ из элементов упаковки.

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

119. Испытания стабильности определенной лекарственной формы необходимо проводить в потребительских упаковках наименьшего и наибольшего размеров. При этом потребительские упаковки промежуточного размера полностью идентичны указанным.

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

121. Испытания стабильности растворов для внутреннего и наружного

применения, пероральных и назальных ингаляций, дисперсных систем (суспензий и эмульсий), мягких лекарственных форм проводятся в следующих положениях

упаковки:

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

122. Результаты испытаний в неблагоприятных положениях упаковки представляются по сравнению с вертикальной ориентацией. При отсутствии различий испытания продолжаются при неблагоприятном положении упаковки.

123. Изучение влияния консервантов на стабильность лекарственного препарата проводится с целью определения:

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

124. Влияние консервантов подтверждается в испытаниях с внесением микроорганизмов в лекарственное средство в следующих условиях:

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

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

126. К испытаниям светостабильности относятся следующие испытания:

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

127. Испытания в условиях вынужденного разложения проводятся с целью:

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

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

128. Подтверждающие испытания проводятся с целью:

- 1) определения мер предосторожности при обращении с лекарственным средством в процессе производства;

- 2) обоснования применения упаковки, предназначенной для защиты от воздействия света;
- 3) обоснования введения специальных требований к хранению и маркировке;
- 4) приемлемости/неприемлемости изменений, возникших при воздействии света.

129. Испытания светостабильности проводятся в следующей последовательности:

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

Порядок испытаний светостабильности определяется схемой принятия решений согласно приложению 5 к настоящим Правилам.

130. Для испытаний светостабильности используются следующие источники света:

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

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

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

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

131. Подтверждающие испытания влияния света проводятся в следующих условиях:

- 1) общая световая экспозиция не менее $1,2 \cdot 10$ лк·ч;
- 2) энергетическая экспозиция в ближней УФ-области не менее 200 Вт·ч/м².

132. Образцы могут подвергаться испытаниям при применении валидированной химической актинометрической системы одним из следующих способов:

- 1) воздействием света определенного уровня;
- 2) воздействием света в течение определенного периода времени.

133. Условия испытания контролируются с помощью калиброванных

радиометров или люксометров. Хининовая химическая актинометрия проводится согласно приложению 6 к настоящим Правилам.

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

135. Аналитические методики, используемые в испытаниях светостабильности, в том числе для определения продуктов фотолиза, в а л и д и р у ю т с я .

136. Испытания в условиях вынужденного разложения проводятся на одной серии лекарственной субстанции. Образцы лекарственной субстанции находятся в химически инертной прозрачной упаковке.

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

138. Если установлено, что в процессе подтверждающих испытаний продукты не образуются, то дальнейшее их изучение не представляется н е о б х о д и м ы м .

139. Подтверждающие испытания должны проводиться на образцах другой серии лекарственной субстанции. При неоднозначных результатах подтверждающие испытания должны быть повторены не менее, чем на двух д о п о л н и т е л ь н ы х с е р и я х .

140. Отбор и подготовку образцов необходимо выполнять в условиях:

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

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

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

141. Образцы твердых лекарственных субстанций, отобранные для испытаний светостабильности, должны быть репрезентативными, так как при воздействии света возможно возникновение участков неоднородности в испытуемых образцах. Для устранения неоднородности необходимо провести

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

142. Анализ образцов проводится по следующим показателям:

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

Целесообразно одновременное проведение анализа испытуемых и контрольных образцов.

143. Оценку результатов следует проводить в соответствии с целями каждого вида испытаний светостабильности. Результаты испытаний светостабильности наряду с результатами испытаний других видов стабильности гарантируют соответствие качества лекарственной субстанции требованиям спецификации в течение срока хранения.

144. Испытания светостабильности лекарственных препаратов проводятся до получения результатов, доказывающих надежность защиты их от воздействия света в исследуемой упаковке.

145. Испытания в условиях вынужденного разложения проводятся на одной серии лекарственного препарата.

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

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

148. Испытания ряда лекарственных форм (растворы для инфузий, кремы для наружного применения) являются целесообразными для подтверждения их светостабильности при применении. Порядок проведения испытаний в этом случае определяется заявителем в зависимости от способа применения лекарственного препарата.

149. Отбор и подготовку образцов необходимо выполнять в условиях:

- 1) минимизации изменения физического состояния, обусловленного агрегатными переходами, за счет охлаждения и/или помещения образцов в герметизированную упаковку;
- 2) устранения или минимизации помех, препятствующих воздействию света на испытуемые образцы;

3) учета и оценки возможных взаимодействий лекарственной субстанции и материалов таро-укупорочной системы.

Образцы лекарственного препарата, отобранные для испытаний светостабильности, должны быть репрезентативными, так как при воздействии света возможно возникновение участков неоднородности в испытуемых образцах. Для устранения неоднородности необходимо провести гомогенизацию образцов путем их перемешивания или растворения (например, при испытаниях кремов, мазей, суспензий). Твердые лекарственные формы должны быть отобраны в количестве, достаточном для испытаний (например, 20 единиц).

150. Испытания лекарственного препарата без первичной упаковки должны проводиться в условиях, идентичных испытаниям лекарственной субстанции.

151. Образцы размещаются образом, обеспечивающим максимальную площадь для воздействия источника света. Например, твердые дозированные формы (таблетки, капсулы) необходимо разместить в один слой. Если прямое воздействие света не приемлемо вследствие окисляемости лекарственного препарата, то образцы его следует поместить в подходящую химически инертную прозрачную упаковку (например, кварцевый контейнер).

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

153. Анализ образцов проводится по следующим показателям:

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

Целесообразно одновременное проведение анализа испытуемых и контрольных образцов.

154. На основании полученных результатов принимаются следующие рекомендации:

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

155. Результаты испытаний светостабильности наряду с результатами

испытаний других видов стабильности гарантируют соответствие качества лекарственного препарата требованиям спецификации в течение срока хранения.

П р и л о ж е н и е 1
к Правилам производства и контроля качества, а также проведения испытаний стабильности и установления срока хранения и повторного контроля лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники

Таблица 1

Условия испытаний стабильности лекарственных субстанций и лекарственных препаратов

Тип испытаний	Условия испытаний	
	температура t, °C	относительная влажность RH, %
Стрессовые	(t + 10) ± 2 : 5 0 ± 2 6 0 ± 2 70 ± 2	соответствующая RH: 75 ± 5
Ускоренные	(t + 15) ± 2 : 40 ± 2	соответствующая RH: 75 ± 5
Дополнительные (в случае значительных изменений при ускоренных испытаниях)	Промежуточные условия	
	30 ± 2	60 ± 5
Долгосрочные	t ± 2 : 25 ± 2	соответствующая RH: 60 ± 5

Таблица 2

Определение срока хранения/периода повторного контроля в зависимости от степени variability данных по стабильности

Степень разложения активного ингредиента	Степень variability данных стабильности	Определение срока хранения/периода повторного контроля
Незначительная	Низкая	Объединение данных по стабильности отдельных серий без применения методов статистики
Значительная	Низкая	1. Объединение данных по стабильности отдельных серий с применением методов статистики 2. Статистическая обработка (значения Р для уровня значимости отбраковки выше 0,25) наклонов регрессий и точек их пересечения с

		нулевой отметкой для отдельных серий
Значительная	Высокая	1. Объединение данных по стабильности отдельных серий невозможно 2. Определение минимального времени, в течение которого показатели качества всех серий остаются в допустимых и обоснованных пределах

Таблица 3

Спецификация долгосрочного испытания стабильности различных лекарственных форм

№ п/п	Лекарственная форма	Показатели качества
1.	Аэрозоли	1. Описание 2. Родственные препараты 3. Количественное определение 4. Сохранность техники применения (проверка давления, герметичности баллона и клапана устройства) 5. Определение выхода содержимого упаковки или количество доз в упаковке 6. Микробиологическая чистота
2.	Глазные и ушные капли	1. Описание 2. Родственные препараты 3. Количественное определение 4. Цветность 5. Прозрачность 6. pH 7. Вязкость 8. Стерильность/Микробиологическая чистота
3.	Капсулы	1. Описание капсулы и содержимого 2. Родственные препараты 3. Количественное определение 4. Растворимость 5. Потеря в массе при высушивании или в воде 6. Микробиологическая чистота
4.	Лекарственные средства для	1. Описание 2. Родственные препараты 3. Количественное определение 4. Цветность 5. Прозрачность 6. pH 7. Стерильность 8. Токсичность Для суспензий дополнительно: 1. Размер частиц 2. Седиментационная устойчивость

	парентерального применения	Для эмульсий 1 . 2 . 3. Размер частиц эмульсии Для средств в предварительно заполненных шприцах 1. Сохранность техники применения (герметичность упаковки, подвижность поршневой иглы)	дополнительно Вязкость ф
5.	Мягкие лекарственные формы	1 . 2 . 3. Родственные 4. Количественное 5 . 6. Размер 7. Микробиологическая чистота	Описание применения определен р част
6.	Назальные и капли (растворы и суспензии)	1 . 2 . 3. Родственные 4. Количественное 5 . 6. Размер частиц 7. Однородность распыляемой 8. Количество доз в упаковке 9. Микробиологическая чистота	Описание применения определен р суспенз дс
7.	Порошки перорального применения, используемые в виде растворов или суспензий	1 . 2 . 3. Родственные 4. Количественное 5 . 6. Размер частиц приготовленной суспензии 7. Потеря в массе при высушивании или в 8. Время смешивания с дисперсионной средой перед использованием 9. Микробиологическая чистота	Описание применения определен р использовани
8.	Растворы и суспензии перорального применения	1 . 2 . 3. Родственные 4. Количественное 5 . 6. Размер 7. Седиментационная 8. Микробиологическая чистота	Описание применения определен р устойчиво Плотность
9.	Сиропы	1 . 2 . 3. Родственные 4. Количественное 5 . 6 . 7. Микробиологическая чистота	Описание применения определен р Плотность Вязкость
		Спреи для ингаляций 1 . 2 . 3. Родственные 4. Количественное	Описание применения определен р

2) нетрадиционной карственной форме	нетрадиционные	а) дополнительные в промежуточных условиях;	а) 6 мес. (при продолжении испытаний)	+
		б) долгосрочные	б) 12 мес. (при продолжении испытаний)	+
4. Многокомпонентные лекарственные препараты				
		а) ускоренные или дополнительные в промежуточных условиях;	а) 6 мес. (при продолжении испытаний)	-
		б) долгосрочные	б) 6 мес. (при продолжении испытаний)	+
5. Лекарственные средства биологического происхождения				
		а) дополнительные в промежуточных условиях;	а) 6 мес. (при продолжении испытаний)	+
		б) долгосрочные	б) 12 мес. (при продолжении испытаний)	+
6. Медицинские иммунобиологические препараты				
		а) дополнительные в промежуточных условиях;	а) 3 мес. (при продолжении испытаний)	+
		б) долгосрочные	б) 6 мес. (при продолжении испытаний)	+

2

П р и л о ж е н и е

к Правилам производства и контроля качества, а также проведения испытаний стабильности и установления срока хранения и повторного контроля лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники

Международные климатические зоны и климатические условия

Средняя кинетическая температура

При испытаниях стабильности лекарственных средств необходимо учитывать рынок сбыта и климатические условия, в которых предполагается применение лекарственных средств. Учет условий сбыта лекарственных средств предусматривает наличие четырех климатических зон:

зона I - умеренный климат
зона II - субтропический климат с высокой влажностью
зона III - жаркий сухой или жаркий с умеренной относительной влажностью

зона IV - очень жаркий влажный климат.

Средняя кинетическая температура (СКТ):
более адекватно отражает истинные условия, чем измеренная средняя температура;

рассчитывается из значений наблюдаемых температур для каждой климатической зоны;

имеет более высокое значение, чем средняя арифметическая температура; соответствует температуре долгосрочных испытаний стабильности для конкретного рынка сбыта;

позволяет учесть нелинейный (экспоненциальный) характер зависимости скорости разложения от температуры хранения.

Расчет СКТ проводится для каждой климатической зоны по следующей формуле (Haynes):

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

где ΔH – изменение энтальпии теплового разложения, составляющее для большинства лекарственных веществ 42-125 кДж/моль;

R – универсальная газовая постоянная (8,31 Дж/моль·К);

T_n – средняя абсолютная термодинамическая температура, зарегистрированная в n -ный период времени, К;

n – общее количество равных периодов времени, в течение которых проводился сбор данных.

Точное значение величины ΔH определяют методом дифференциальной сканирующей калориметрии.

Условия долгосрочных испытаний лекарственных средств, выведенные на основании теоретических (расчетных) условий хранения для различных международных климатических зон, приведены в таблице.

Т а б л и ц а
Соответствие теоретических (расчетных) условий хранения
и условий долгосрочных испытаний стабильности
в зависимости от климатических зон

Климатическая зона	Теоретические (расчетные) условия хранения		Условия долгосрочных испытаний	
	СКТ, °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

П р и л о ж е н и е 3

к Правилам производства и контроля качества, а также проведения испытаний стабильности и установления срока хранения и повторного контроля лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники

Малоустойчивые лекарственные вещества (перечень ВОЗ)

			Паромомицина	сульфат
			Пеницилламин	
Аминофиллин			Петидина	гидрохлорид
Амитриптилина	гидрохлорид		Пилокарпина	гидрохлорид
Аммония	хлорид		Пилокарпина	нитрат
Ампициллин	натрий		Пиридоксина	гидрохлорид
Ампициллина	тригидрат		Прокаинамида	гидрохлорид
Амфотерицин		В	Прокаин	бензилпенициллин
Аскорбиновая	кислота		Прокаина	гидрохлорид
Ацетилсалициловая кислота			Прокарбазина	гидрохлорид
Бацитрацин			Промазина	гидрохлорид
Бацитрацин	цинк		Прометазина гидрохлорид	
Бензатин	бензилпенициллин		Ретинол	
Бензилпенициллин	калий		Ртут оксид желтый	
Бензилпенициллин	натрий		Сальбутамол	сульфат
Бефениум гидроксинафтоат			Серебра	нитрат
Варфарин натрий			Суксаметониума	хлорид
Гексилрезорцинол			Сульфадиазин	натрий
Гентамицина	сульфат		Сульфадимидин	натрий
Гидралазина	гидрохлорид		Сульфацетамид	натрий
Гидрокортизон	натрия	сукцинат	Сурьмы натрия тартрат	
Гидроксокобаламин			Тетракаина	гидрохлорид
Гиосциамина	сульфат		Тетрациклина	гидрохлорид
Гуанетедина сульфат			Тиамина	гидрохлорид
Дапсон			Тиамина	мононитрат
Дексаметазон	натрия	фосфат	Тиопентал	натрий
Диклоксациллин (моногидрат)		натрий	Толбутамид	
Диэтилкарбамазина	дигидроцитрат		Ундециленовая кислота	
Железа сульфат			Фенилбутазон	
Изопrenalина	гидрохлорид		Фенобарбитала	гидрохлорид
Изопrenalина	сульфат		Фенобарбитал	натрий
Имипрамина	гидрохлорид		Феноксиметилпенициллин	
Ипекакуана	(порошок)		Феноксиметилпенициллин	кальций
Кальция	глюконат		Фентоламина	калий
Кальция	пара-аминосалицилат		Фентоламина	мезилат
Карбенициллин	натрий		Флуфеназина	деканоат
Клоксациллин	натрий		Флуфеназина	гидрохлорид
			Формальдегида раствор	

(моно гидрат)		Хинина	гидросульфат
Кодеина фосфат		Хинина	дигидрохлорид
Лидокаина	гидрохлорид	Хлорамфеникол	натрия сукцинат
Л и с т	с е н ы	Хлорпромазина	гидрохлорид
М е л а р с о п р о л		Х л о р а л г и д р а т	
Метрифонат		Хлортетрациклина	гидрохлорид
Налоксона	гидрохлорид	Хлорфенамина	гидромалеат
Натрия	кальция ЭДТА	Холекальциферол	
Н а т р и я	л а к т а т	Цефалексин	
Н а т р и я	н и т р и т	Эметина	гидрохлорид
Натрия	пара-аминосалицилат	Э п и н е ф р и н	
Натрия	стибоглюконат	Эпинефрина	гидротартрат
Неомицина	сульфат	Эргокальциферол	
Нистатин		Эргометрина	гидромалеат
Окситетрациклин	гидрохлорид	Эрготамина	малеат
Орципреналина сульфат		Эрготамина	тартрат
		Э т о с у к с и м и д	
		Этилморфина	гидрохлорид
		Э ф е д р и н	
		Эфедрина сульфат	

П р и л о ж е н и е 4
к Правилам производства и контроля качества,
а также проведения испытаний стабильности
и установления срока хранения и повторного
контроля лекарственных средств, изделий
медицинского назначения и медицинской техники
Форма

**Гарантийное обязательство
по проведению испытаний стабильности
в пострегистрационный период**

Заявитель _____ обязуется
наименование юридического лица /Ф.И.О. физического лица
провести испытания стабильности после регистрации
лекарственного препарата:

- торговое наименование _____
- МНН (при наличии) _____
- лекарственная форма _____
- дозировка _____
- форма выпуска _____
- таро-упорочная система _____

Производственные серии лекарственного препарата от каждой дозировки
включены в испытания стабильности:
о стрессовые _____
ч и с л о с е р и й _____

о ускоренные _____
число серий
о дополнительные
в промежуточных условиях _____

о долгосрочные _____
число серий

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

Стабильность и срок хранения лекарственного препарата будут установлены на основании результатов долгосрочных испытаний. После завершения испытаний, обобщения и оценки их результатов отчет о стабильности будет представлен в экспертный орган, осуществляющий экспертные работы при государственной регистрации лекарственных средств.

Качество лекарственного препарата должно соответствовать требованиям _____

название нормативного документа, номер, дата утверждения
в течение срока хранения.

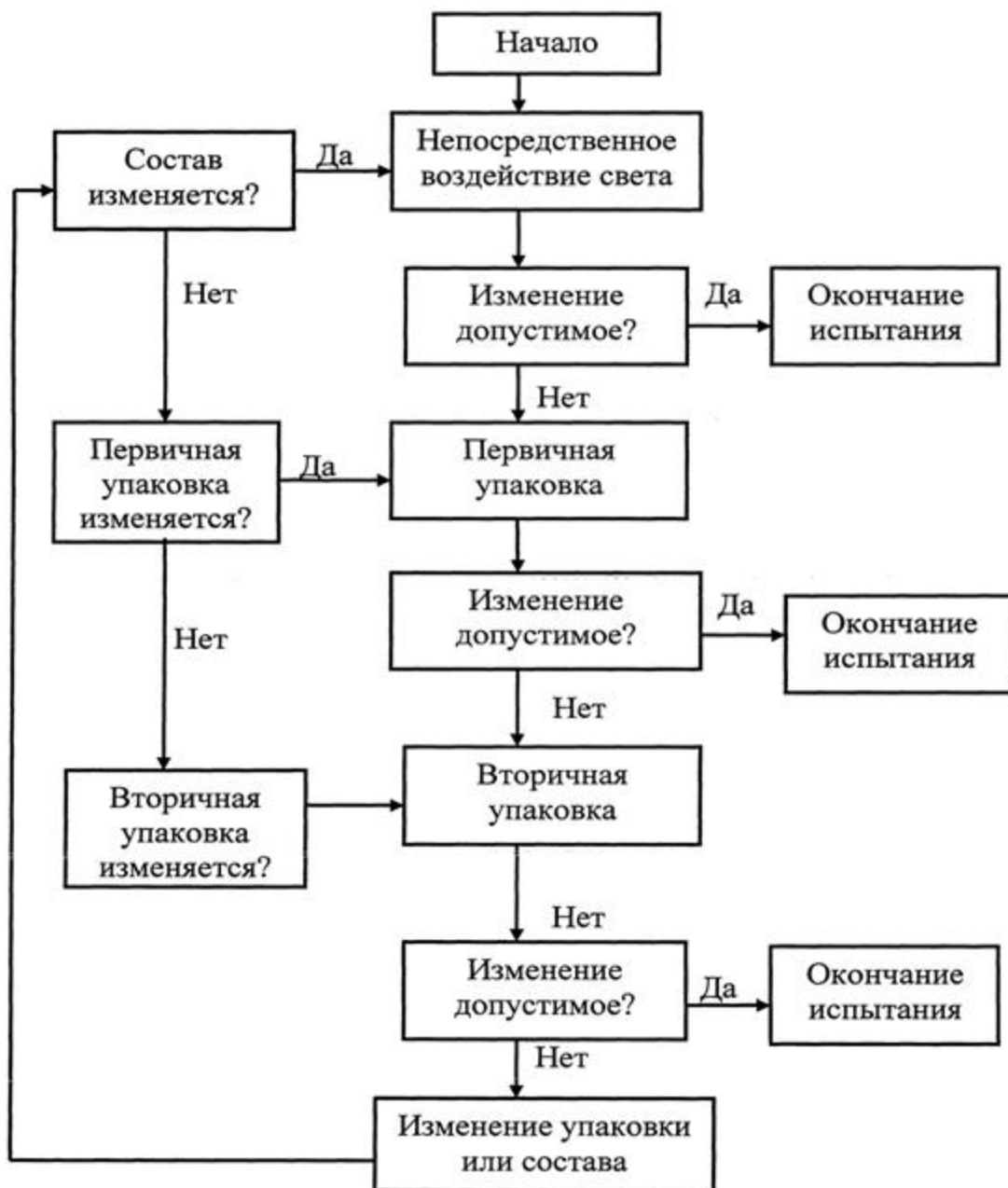
Производственные серии лекарственного препарата соответствующего года выпуска, качество которых не отвечает установленным требованиям, будут изъяты с фармацевтического рынка с извещением государственного органа в сфере обращения лекарственных средств и экспертного органа, осуществляющего экспертные работы при государственной регистрации лекарственных средств.

Заявитель _____ Ф.И.О. должность
п о д п и с ь

" ____ " _____ 20 ____ г.

П р и л о ж е н и е 5
к Правилам производства и контроля качества,
а также проведения испытаний стабильности
и установления срока хранения и повторного
контроля лекарственных средств, изделий
медицинского назначения и медицинской техники

**Схема принятия решений при испытании светостабильности
лекарственных средств**



Приложение 6
к Правилам производства и контроля качества,
а также проведения испытаний стабильности
и установления срока хранения и повторного
контроля лекарственных средств, изделий
медицинского назначения и медицинской техники

Методика хининовой химической актинометрии

Хининовая химическая актинометрия – метод калибровки интенсивности УФ-излучения при испытаниях светостабильности лекарственных средств. Методика хининовой актинометрии применяется для контроля воздействия света от флуоресцентной лампы, генерирующей излучение в ближней УФ-области.

При использовании других источников света должно быть проведено калибрование актинометрической системы.

Для испытаний готовят 2% (масса/объем) раствор хинина гидрохлорида дигидрата в воде очищенной, при необходимости нагревая его для улучшения растворения.

Вариант 1. В две ампулы из бесцветного стекла вместимостью 20 мл помещают по 10 мл раствора и герметически укупоривают. Одну ампулу используют в качестве испытуемого образца, другую ампулу заворачивают в фольгу алюминиевую для полной защиты от света и используют в качестве контрольного образца. Испытуемый и контрольный образцы подвергают действию источника света в течение заданного времени. После прекращения воздействия определяют оптическую плотность испытуемого образца (A_t) и контрольного образца (A_0) при длине волны 400 нм. Рассчитывают разность значений оптических плотностей образцов ($DA = A_t - A_0$). Продолжительность воздействия света должна быть достаточной для обеспечения изменения оптической плотности не менее 0,9.

Вариант 2. Две кварцевые ячейки с толщиной слоя 1 см заполняют раствором. Одну ячейку используют в качестве испытуемого образца, другую ячейку заворачивают в фольгу алюминиевую для полной защиты от света и используют в качестве контрольного образца. Испытуемый и контрольный образцы подвергают действию источника света в течение заданного времени. После прекращения воздействия определяют оптическую плотность испытуемого образца (A_t) и контрольного образца (A_0) при длине волны 400 нм. Рассчитывают разность значений оптических плотностей образцов ($DA = A_t - A_0$). Продолжительность воздействия света должна быть достаточной для обеспечения изменения оптической плотности не менее 0,5.