

Фармацевтикалық
субстанциялар мен дәрілік препараттардың
тұрақтылығын зерттеуге негізгі реттеуші талаптар

Казакский Национальный
Университет имени Аль-Фараби

Орындаған: Phd. Клекбаева Лашын Нуртасовна

Алматы 2024





Субстанция деген не?

Фармацевтикалық субстанция - дәрілік заттарды өндіруге арналған және олардың тиімділігін айқындайтын, шығу сипатына қарамастан, фармакологиялық белсенділігі бар бір немесе бірнеше белсенді заттар түріндегі дәрілік зат.

Дәрілік препаратты өндіруде пайдалануға арналған және оны қолданғаннан кейін оның белсенді ингредиентіне айналатын зат немесе заттардың қоспасы. Мұндай заттардың фармакологиялық немесе баска да тікелей әсері бар; ауруларды емдеуге, диагностикалауға немесе алдын алуға, құрылымдарға немесе физиологиялық жағдайға әсер ететін белгілерді күтуге, емдеуге және жеңілдетуге арналған организмнің функциялары:

Дәрілік препараттар мен фармацевтикалық субстанциялардың тұрақтылығын зерттеуге қойылатын талаптарды бекіту туралы

Еуразиялық экономикалық комиссия Алқасының 2018 жылғы 10 мамырдағы № 69 шешімі

Жалпы ережелер

- Биологиялық дәрілік заттардың тұрақтылығын зерттеуге қойылатын талаптар Еуразиялық экономикалық комиссия Кеңесінің 2016 жылғы 3 қарашадағы № 89 шешімімен бекітілген Биологиялық дәрілік заттардың тұрақтылығына зерттеу жүргізу қағидаларында белгіленген
- Осы Талаптар фармацевтикалық субстанциялардың және солардың негізіндегі дәрілік препараттардың тұрақтылығына зерттеуді жоспарлау және оны жүргізу кезінде, сондай-ақ тіркеу досьесін құру кезінде қолданылады. Бұл ретте шығу тегі биологиялық (соның ішінде биотехнологиялық) фармацевтикалық субстанцияларға және дәрілік препараттарға қатысты осы Талаптар Еуразиялық экономикалық одақтың Биологиялық дәрілік заттардың тұрақтылығына зерттеу жүргізу қағидаларының 8-тарауының талаптарына қайшы келмейтін бөлігінде қолданылады.

Анықтамалар:

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

- "шекті нұсқаларын таңдау (брекетинг)" (bracketing) – толық зерттеулерді жүргізу кезінде пайдаланылатын бақылаудың барлық уақыт нүктелерімен қатар айқындалған факторлардың шекті (шегіндегі) мәндері бар сынамалар ғана зерттеуге алынатындай етіп тұрақтылықты зерттеу жоспарын жасау. Жоспар аралық мәні бар факторлардың тұрақтылығы шекті мәні бар сынамалармен теңестіріледі дегенді білдіреді;
 - "тұрақтылықты қосымша растайтын мәліметтер" (supporting stability data) – шарттастырылған зерттеулер барысында (осы зерттеулерге қойылатын талаптарға сәйкес стандартты түрде орындалатын) алынған, тұрақтылық туралы негізгі мәліметтер болып табылмайтын мәліметтер. Мұндай мәліметтер талдау әдістемелерін, қайта зерттеуге дейінгі ұсынылған кезеңді немесе жарамдылық мерзімін, сондай-ақ сақтау шарттарын қосымша негіздейді;
-

Анықтамалар:

- "жарамдылық мерзімінің (сақтау мерзімінің) аяқталу күні" (expiration date) – фармацевтикалық субстанциялардың немесе дәрілік препараттың контейнеріндегі таңбалауда көрсетілген және сол аралықта белгіленген талаптармен сақталған кезде олардың бекітілген ерекшеліктерге сәйкес келетінін, ол аяқталған соң пайдалануға болмайтын кезеңді білдіретін күн;
 - "зерттеулерді қайтадан жүргізу күні" (re-test data) – одан кейін фармацевтикалық субстанциялардың тұрақтылығын және тиісінше айқындалған дәрілік препараттың өндірісі үшін жарамдылығын растау үшін оларға зерттеуді қайта жүргізу дұрыс болатын күн;
 - "сақтау шарттарындағы жол берілетін ауытқушылықтар" (storage condition tolerances) – шартты тұрақтылықты зерттеулер кезінде сақтауға арналған техникалық құралдардағы тиімді температураның ауытқулары мен салыстырмалы ылғалдылығы;
-

Анықтамалар:

- серияларын өндіру күні" – фармацевтикалық субстанциялардың дәрілік препараттың басқа ингредиенттерімен араласып кетуін көздейтін алғашқы операция орындалатын күн. Фармацевтикалық субстанциялар үшін олардың серияларын шығару күні бөліп салу және орамасын жасау операцияларының бастапқы күні болып есептеледі. Фармацевтикалық субстанциялардың бастапқы орамасының бірінен тұратын дәрілік препараттар үшін өндіру күні бастапқы орамасын алғашқы толтыру күні болып есептеледі;
 - "ұзақ мерзімді зерттеу" (long term testing) – тұрақтылықты зерттеу бұрын белгіленген жарамдылық мерзімін және (немесе) дәрілік препарат туралы ақпаратта көрсетілген сақтау шарттарын растау үшін қайтадан жүргізілетін зерттеулердің кезеңін анықтау мақсатындағы фармацевтикалық субстанциялардың немесе дәрілік препараттың физикалық, химиялық, биологиялық, биофармацевтикалық және микробиологиялық сипаттамаларының тұрақтылығын зерттеу;
-

Анықтамалар:

- "фармацевтикалық субстанциялардың елеулі өзгерісі" (significant change of the API) – одан кейін фармацевтикалық субстанция ерекшелікке сәйкес келмей қалатын өзгеріс;
 - "мәжбүрлі деградациялық зерттеу (ыдырау)" (forced degradation testing studies) – сынаманы әдейі деградациялауға бағытталған зерттеулер. Егер өзгеше негізделмесе, мұндай зерттеулерді фармацевтикалық субстанцияларды әзірлеу кезінде жүргізген дұрыс, зерттеулердің мәліметтері әдістемені әзірлеу кезінде және (немесе) оны деградациялау (ыдырату) жолдарын анықтау үшін материалдың жалпы фотосезімталдығына баға беру үшін пайдаланылады;
 - "климаттық аймақтар" (climatic zones) – оларды бөлу жыл сайынғы басым климаттық жағдайларға негізделген аймақтар зоны;
-

Анықтамалар:

- "дәрілік препараттың немесе фармацевтикалық субстанциялардың сыни өзгерісі" – дәрілік препараттың немесе фармацевтикалық субстанциялардың тиімділігіне, қауіпсіздігіне және (немесе) сапасына әсер ететін өзгеріс;
 - "материцалық баланс" (mass balance) – алынған соманың талдау әдістемесінің шеңберінде жол берілген қателіктерді ескере отырып бастапқы мәннің 100 пайызына қаншалықты жақындығына баға беру үшін айқындалатын сандық анықтау кезінде алынған массаның және өнімдердің дегарадциялану (ыдырау) массасының сомасы;
 - "көп дозалы орама" – дозалардың жалпы санынан дәрілік препараттың дозасын бірізді іріктеуге мүмкіндік беретін дәрілік препараттың бастапқы орамасы, бұл ретте дәрілік препараттың қалған бөлігінің қауіпсіздігі, концентрациясы, сапасы және микробиологиялық жиілігі өзгермейді;
-

Анықтамалар:

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

Анықтамалар:

- "жаңа фармацевтикалық субстанция", "жаңа молекулалық құрылым" (new molecular entity) – құрамында қандай да бір тіркелген дәрілік препарат, оның ішінде тұз, эфир немесе қолдануға рұқсат етілген туынды (нековалентті байланысы бар) фармацевтикалық субстанциялары жоқ, жаңа химиялық заттың молекуласын қамтитын фармацевтикалық субстанция;
 - "тәжірибелік-өнеркәсіптік серия" (pilot scale batch) – толық көлемді сериялық өндіріс кезінде (немесе оны модельдеу арқылы) пайдаланылатын технологияларға сәйкес өнеркәсіптік жабдықтарда өндірілген фармацевтикалық субстанциялардың немесе дәрілік препараттың сериясы. Ішке қабылданатын қатты дәрілік нысандардың тәжірибелік-өнеркәсіптік сериясы, әдетте, өнеркәсіптік сериясының кемінде 1/10 бөлік көлемін немесе дәрілік нысанның дозаланған 100 000 бірлігін (көп болуына байланысты) құрайды;
-

Жаңа фармацевтикалық субстанциялардың тұрақтылығын зерттеу

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

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

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

- Фармацевтикалық субстанциялардың тұрақтылығын оны өндіруші тұрақтылықты зерттеулердің нәтижелері бойынша белгілейді және фармацевтикалық субстанциялардың тұрақтылығын қайта зерттеу кезеңін немесе тұрақтылығы аз фармацевтикалық субстанциялардың жарамдылық мерзімін анықтау үшін қажет.
 - Зерттеу жүргізудің алдында өндіруші (өтініш беруші) фармацевтикалық субстанциялардың тұрақтылығын зерттеу бағдарламасын жасайды, ол өзіне жүргізілетін зерттеулердің түрлерін (стресстік, жедел және ұзақ мерзімді), серияларын таңдауы, "контейнер – қаптамасы" жүйесінің сипаттамасын, зерттелетін сипаттамаларын, талдау әдістемесін, зерттеулер жиілігін, сақтау шарттарын қамтиды.
-



Стресстік зерттеулер

4.қағида

Фототұрақтылықты бағалау – стресстік зерттеулердің ажырамас бөлігі.

Фототұрақтылыққа зерттеу талаптары осы Талаптардың V бөлімінде сипатталған.

5.қағида

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

6.қағида

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

Серияларын таңдау

- Тұрақтылықты шарттастырылған зерттеулер барысында алынған мәліметтерді кемінде фармацевтикалық субстанциялардың 3 бастапқы сериялары үшін ұсыну қажет. Фармацевтикалық субстанциялардың тәжірибелік-өнеркәсіптік серияларын өндіру кезінде оны синтездің дәл сондай жолымен, сондай-ақ өнеркәсіптік серияларды өндіру үшін пайдаланылатын түпкілікті процесті имитациялайтын өндірістің әдісі мен технологияларын пайдалана отырып алу қажет.
- Фармацевтикалық субстанциялардың сапасы тұтастай тұрақтылықты зерттеуге тартылатын сериялар үшін өнеркәсіптік ауқымда шығарылатын өнімнің сапасына қатысты көрнекі болуы тиіс. Өзге негіздейтін мәліметтерді ұсынуға жол беріледі.

The background of the image shows a variety of pharmaceutical products. In the upper half, there are several bottles and vials, some containing colored liquids (yellow, orange, blue). In the lower half, there is a large pile of colorful capsules and tablets in various shapes and colors (red, white, yellow, pink, brown, orange).

Контейнер – қаптамасы" жүйесі

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

Шығаруға арналған ерекшелік және жарамдылық мерзімінің ерекшелігі

- Тұрақтылықты зерттеу фармацевтикалық субстанцияларды сақтау барысында өзгеріске ұшыраған және дұрысында сапасына, қауіпсіздігіне және (немесе) тиімділігіне әсер етуі сияқты қасиеттерін қамтиды. Зерттеу, егер қолдануға болатын болса, физикалық, химиялық, биологиялық және микробиологиялық көрсеткіштерін қамтуы тиіс. Комиссия бекіткен талдау әдістемелерін, тұрақтылығын растайтын талдау әдістемелерін валидациялау жөніндегі нұсқамаға сәйкес валидацияланғандарын пайдалану қажет. Қайталауға жататын зерттеулердің қажеттілігі мен көлемі валидацияланған зерттеулердің қажеттілігіне байланыста болады.
- Зерттеулердің әдістемелері фармацевтикалық субстанциялардың және оны бір-бірімен қоспасында деградациялау өнімдерінің құрамын анық айқындауға мүмкіндік беруге тиіс.
- Ерекшеліктер зерттеулердің әдістемелерін, фармацевтикалық субстанциялардың қоспалары мен деградация өнімдерінің құрамының жол берілетін шектерін белгілеуі тиіс

Зерттеулердің жиілігі

- Ұзақ мерзімді зерттеулерді жүргізу кезінде зерттеулердің жиілігі фармацевтикалық субстанциялардың тұрақтылық бейінін белгілеуді қамтамасыз етуі тиіс. Фармацевтикалық субстанцияларды зерттеулердің жиілігі, кемінде 12 айды құрайтын қайта зерттеулерге дейін ұсынылатын кезеңі, сақтаудың ұзақ мерзімді жағдайларында әдетте, алғашқы жылы әрбір 3 айдың аралығын, екінші жылы әрбір 6 айдың аралығын, содан кейін қайта зерттеуге дейінгі ұсынылатын барлық кезеңнің аралығын құрайды.
 - 6 айлық жедел зерттеу жағдайында бастапқы және соңғысын қоса алғанда (мысалы, 0, 3 және 6 айлық), кемінде 3 уақыт нүктесін пайдаланған дұрыс. Егер әзірлеу тәжірибесі негізінде жедел зерттеулердің нәтижелері мүмкін болғанындай мәнді өзгерістердің критерийлерімен шектелетін болса, онда кеңейтілген зерттеулерді қаптамаларды соңғы уақыттық нүктеге қосу арқылы не төртінші уақыттық нүктені зерттеу хаттамасына енгізу арқылы жүргізу қажет.
-

Зерттеулердің жиілігі

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



Зерттеу талаптары

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

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

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

Ұзақ мерзімді, жедел және, егер қажет болса, аралық зерттеулер кезіндегі
фармацевтикалық субстанциялардың зерттеу талаптары
"Жалпы қағидаларды" зерттеу талаптары

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

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

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

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

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

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

Тоңазытқышта сақтауға жататын фармацевтикалық субстанциялардың зерттеу талаптары

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

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

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

- Егер елеулі өзгерістер жедел зерттеулердің бастапқы 3 айы ішінде байқалса, онда таңбалауда, мысалы тасымалдау кезінде көрсетілген сақтау шарттарынан қысқа мерзімді ауытқушылықтардың әсерін қарау қажет. Егер қажет болса, бұл мәселенің қаралуы фармацевтикалық субстанциялардың бір сериясының одан кейінгі ұзақтығы кемінде 3 ай болатын зерттеулерімен, бірақ фармацевтикалық субстанцияларға жедел зерттеулерді жүргізу кезіне қарағанда үлкен жиілікпен жүргізілетін осы фармацевтикалық субстанциялардың зерттелуімен бекітілуі тиіс.
- Егер елеулі өзгерістер жедел зерттеулердің бастапқы 3 айында өтсе, бұл зерттеулер тоқтатылады
- Сирек жағдайларда кейбір фармацевтикалық субстанцияларды мұздату камерасында сақтау қажет. Қайта зерттеулерге дейінгі кезеңді немесе осындай фармацевтикалық субстанциялардың жарамдылық мерзімін белгілеу 3-кестеде көрсетілгендей, тұрақтылықты ұзақ мерзімді зерттеу кезінде алынған мәліметтердің негізінде жүзеге асырылады.



Тіркеуден кейінгі тұрақтылықты зерттеудің жалғасуы

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

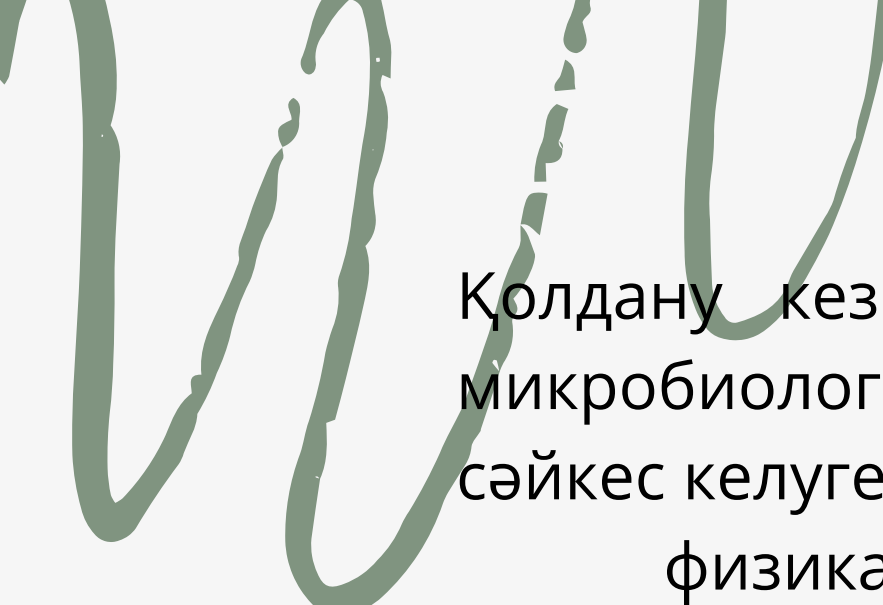
- серияның (сериялардың) нөмірін және дозаларын;
- тиісті физикалық, химиялық және биологиялық талдау әдістемелерін немесе оларға сілтемелерді;
- тиімділік өлшемшартын;
- "контейнер – қаптамасы" жүйесінің сипаттамасын;
- зерттеулердің жиілігін;

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

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

Дәрілік препараттарды қолдану кезіндегі олардың тұрақтылығы

- Қолдану кезінде дәрілік препараттардың тұрақтылығын зерттеуді тәжірибелік-өнеркәсіптік сериялардың көлеміне сәйкес келетін ең кемінде дәрілік препараттың 2 сериясына жүргізген дұрыс. Ең болмағанда бір сериясының жарамдылық мерзімі аяқталатындай болуы тиіс. Егер осындай зерттеулердің нәтижелері болмаса, нәтижелері тіркеу досьесінде көрсетілетін сол тұрақтылықты зерттеулер кезіндегі бақылаудың соңғы нүктесіндегі бір серияға зерттеу жүргізген дұрыс. Дәрілік препараттың әрбір сериясының нөмірін, оның дозасы мен өндірілу күнін көрсеткен дұрыс. Зерттелетін дәрілік препараттың, сондай-ақ медициналық бұйымның орамасы мен қаптамасының типі (болған жағдайда) дәрілік препараттың, сондай-ақ сату үшін ұсынылатын медициналық бұйымның орамасының типімен және қаптаманың типімен бірдей (сәйкестендірілген) болуы тиіс.
- Қолдануға дайын дәрілік препараттың тұрақтылығын зерттеуді контейнердің номиналды көлемі мен алдын ала араластыру және қайта қалпына келтіру қажеттілігін ескере отырып, қолданудың шынайы шарттарын имитациялайтындай етіп жоспарлаған дұрыс. Шынайы уақытқа ұқсас белгілі бір уақыт аралығынан кейін дәрілік препарат туралы ақпаратта көрсетілген әдісті пайдалана отырып, тиісті көлемді шығарып алу қажет. Сынамаларды іріктеуді қоршаған ортаның қалыпты жағдайларында жүзеге асыру қажет.



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

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

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

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

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

Зерттеулердің нәтижелері кестелер немесе графиктер түрінде ресімделеді.

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

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

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

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

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

Жаңа фармацевтикалық субстанциялары мен дәрілік препараттарды фототұрақтылыққа зерттеу

- Фототұрақтылыққа зерттеу жаңа фармацевтикалық субстанциялар мен дәрілік препараттарды стресстік зерттеулердің ажырамас бөлігі болып табылады. Фототұрақтылыққа зерттеулер үшін мынадай жарық көздері пайдаланылуы мүмкін:
 - 1-нұсқа: D65 не ID65 сәулелендіру стандартына ұқсас жарықты өндіруге арналған кез келген жарық көзі, мысалы, жасанды күндізгі жарықтың көрінетін және ультракүлгін сәулелерді үйлестіретін флуоресцентті шамы, ксенонды немесе галогенді шамдар (D65 ISO 18909:2006 стандартына сәйкес сыртты күндізгі жарықтандыру үшін пайдаланылады. ID65 – үй-жайдың ішіндегі шағылысқан күндізгі жарықтандыруға арналған барабар стандарт. 320 нм-ден аз аумақтағы сәулеленудің елеулі бөлігін бөлетін жарық көзін тиісті сүзгімен немесе осы сәулеленуді жоюға арналған сүзгімен жарықтандыруға жол беріледі);
 - 2-нұсқа: суық ақ флуоресценциямен жарық өндіруге арналған, ISO 18909:2006 стандартында көрсетілгендегіге ұқсас шамдар немесе 350нм-нен 370 нм-ге дейінгі толқынның ұзақтығы диапазонында энергияның барынша сәулеленуі бар спектрлік бөлістіретінімен бірге жақын ультракүлгінді аумақтағы сәулеленуі бар шамдар. Бұл ретте шамның ультракүлгінді сәулеленуінің елеулі бөлігі 320 нм-нен 360 нм-ге дейінгі және 360 нм-нен 400 нм-ге дейінгі диапазонда болуы тиіс.
-

Назарларыңызға рахмет!