

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

Приказ Министра здравоохранения и социального развития Республики Казахстан от 25 августа 2015 года № 680. Зарегистрирован в Министерстве юстиции Республики Казахстан 2 октября 2015 года № 12133

В соответствии с пунктом 3 статьи 67 Кодекса Республики Казахстан от 18 сентября 2009 года «О здоровье народа и системе здравоохранения» **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 и социального развития Республики Казахстан обеспечить:

1) государственную регистрацию настоящего приказа в Министерстве юстиции Республики Казахстан;

2) в течение десяти календарных дней после государственной регистрации настоящего приказа в Министерстве юстиции Республики Казахстан направление на официальное опубликование в периодических печатных изданиях и информационно-правовой системе «Әділет»;

3) размещение настоящего приказа на интернет-ресурсе Министерства здравоохранения и социального развития Республики Казахстан;

4) в течение десяти рабочих дней после государственной регистрации настоящего приказа в Министерстве юстиции Республики Казахстан представление в Департамент юридической службы Министерства здравоохранения и социального развития Республики Казахстан сведений об исполнении мероприятий, предусмотренных подпунктами 1), 2) и 3) настоящего пункта.

3. Контроль за исполнением настоящего приказа возложить на вице-министра здравоохранения и социального развития Республики Казахстан Цой А.В.

4. Настоящий приказ вводится в действие после дня его первого официального опубликования.

Министр здравоохранения
и социального развития
Республики Казахстан

Т. Дуйсенова

**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 пунктом 3 статьи 67 Кодекса Республики Казахстан от 18 сентября 2009 года «О здоровье народа и системе здравоохранения» и определяют порядок 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. В настоящих Правилах используются следующие основные понятия:

- 1) перекрестная контаминация - загрязнение вещества, материалов или продукции другими веществами, материалами или продукцией;
- 2) промежуточная продукция - частично обработанное сырье, которое должно пройти дальнейшие стадии производственного процесса, прежде чем оно станет готовым продуктом;
- 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) готовая продукция - фармацевтическая продукция, прошедшая все этапы технологического процесса, включая окончательную упаковку;
- 5) 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;
- 6) организация-производитель лекарственного средства - юридическое лицо, осуществляющее производство;
- 7) 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 их контроля;
- 8) значительные изменения - изменения показателей качества лекарственных средств при ускоренных испытаниях стабильности;
- 9) полупродукт - продукция, которая прошла одну или несколько стадий обработки и используется в дальнейшем для получения готовой продукции;
- 10) срок годности - дата, после истечения которой лекарственное средство, изделие медицинского назначения и медицинская техника не подлежат применению;
- 11) карантин - статус исходных или упаковочных материалов, промежуточных, нерасфасованных или готовых продуктов, изолированных физически или иным образом, до вынесения решения об их выпуске в реализацию, отбраковке или переработке;
- 12) 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 транспортировки;
- 13) 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;
- 14) климатическая зона - зона с преобладанием определенных климатических условий в течение года;
- 15) 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;
- 16) 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;
- 17) период применения - период времени, в течение которого лекарственный препарат, приготовленный путем растворения или находящийся в многодозовом контейнере после первого вскрытия, может быть использован пациентом;
- 18) средняя кинетическая температура - расчетная среднегодовая температура хранения лекарственного средства, воздействующая на кинетику его разложения при данном соотношении температуры и времени испытаний;

19) контроль в процессе производства (производственный контроль) - проверка, осуществляемая во время технологического процесса в целях контроля и при необходимости регулирования процесса, чтобы обеспечить соответствие продукции спецификациям;

20) 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 требованиям;

21) производственная инструкция - внутренний документ производителя, регламентирующий определенную часть производственного процесса;

22) производственная санитария - система организационных мероприятий и технических средств, предотвращающих или уменьшающих воздействие опасных производственных факторов на работающих;

23) производственные помещения - помещения, расположенные в специально предназначенных зданиях, где осуществляется производственный процесс, контроль качества;

24) 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;

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

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

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

28) 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;

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

30) технологические инструкции - вид производственных инструкций, которые содержат сведения о порядке ведения технологического процесса;

31) 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;

32) технологический процесс - операции, связанные с производством лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники, в том числе, получение сырья, обработку, упаковку и получение готовой продукции;

33) 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;

34) 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;

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

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

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

38) протоколы - документы, отражающие ход производства каждой серии продукции, включая реализацию, а также все факторы, имеющие отношение к качеству готовой продукции;

39) 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 на основании лицензии на фармацевтическую деятельность и приложений к ней на производство лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники, выданных в соответствии с Законом Республики Казахстан от 16 мая 2014 года «О разрешениях и уведомлениях».

4. В помещениях и на оборудовании, предназначенном для производства лекарственных средств, не производится нелекарственная продукция.

5. Произведенные и ввозимые лекарственные средства, изделия медицинского назначения не содержат в своем составе красители и вспомогательные вещества, запрещенные к применению в Республике Казахстан в соответствии с Перечнем красителей и вспомогательных веществ, запрещенных к применению в Республике Казахстан, утвержденным приказом исполняющего обязанности Министра здравоохранения Республики Казахстан от 9 ноября 2009 года № 670, зарегистрированным в Реестре государственной регистрации

нормативных правовых актов № 5872.

6. При приостановлении производства лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники производитель в течение трех рабочих дней оповещает государственный орган в сфере обращения лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники.

7. Проведение испытаний стабильности и установление срока хранения и повторного контроля осуществляется на лекарственные средства. На изделия медицинского назначения и медицинскую технику устанавливается гарантийный срок эксплуатации.

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

8. Организация производства и контроля качества лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники является частью управления качеством, гарантирующая, что продукция постоянно производится и контролируется в соответствии с требованиями регистрационного досье.

9. Обеспечение качества является главной задачей руководящего персонала и требует участия и ответственности персонала различных подразделений производителя на всех его уровнях, а также поставщиков и дистрибьюторов.

10. Для обеспечения качества имеется разработанная и организованная система обеспечения качества, которая документируется, а эффективность ее контролируется. Все ее составляющие обеспечиваются компетентным персоналом, соответствующими помещениями, оборудованием.

11. Система обеспечения качества охватывает организационную структуру, процедуры, процессы и ресурсы. Система обеспечения качества документально оформляется. Производитель утверждает руководство по качеству или аналогичный документ, содержащий описание системы управления качеством, включая ответственность руководства и содержит подробные указания для обеспечения документального оформления различных процессов и оценки каких-либо наблюдений.

12. Производитель обеспечивает:

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

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

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

4) прослеживаемость истории производства каждой серии (партии) лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники;

5) контроль за изменением процессов производства и документации;

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

7) хранение архивных материалов и документов в течение установленных сроков хранения в условиях, обеспечивающих ее сохранность;

8) доступ к документам соответствующих сотрудников.

13. Условия поставки исходных материалов, приобретаемых у поставщиков, указываются в документах на них, утвержденных производителем и согласованных с поставщиком.

14. Все аспекты, связанные с производством и контролем исходных материалов, включая работу с ними, маркировку, упаковку, а также процедуры предъявления рекламаций и отбраковки продукции согласовываются между поставщиком и производителем.

15. Все исходное сырье, упаковочные материалы и продукцию хранят в условиях, установленных производителем, в порядке, обеспечивающем разделение по сериям и очередность использования складских запасов.

16. Исключается контаминация исходного сырья или продукции другим исходным сырьем или продукцией. Риск случайной перекрестной контаминации возникает в результате неконтролируемого распространения пыли, газов, паров, аэрозолей или микроорганизмов, в результате обработки исходного сырья и продукции, вследствие наличия остатков на оборудовании и на одежде персонала.

17. Не допускается одновременное или последовательное проведение операций с различными продуктами в одном и том же помещении, если не обеспечено отсутствие риска перепутывания или перекрестной контаминации.

18. Руководитель производства:

1) обеспечивает производство и хранение продукции для достижения необходимого качества;

2) утверждает инструкции, касающиеся производственных операций, и обеспечивает их точное выполнение;

3) обеспечивает оценку и подписание производственных записей уполномоченным на это персоналом перед их передачей в подразделение контроля качества;

4) контролирует работу подчиненного структурного подразделения, содержание помещений, эксплуатацию и техническое обслуживание оборудования;

5) обеспечивает проведение соответствующей валидации;

6) обеспечивает проведение необходимого первичного и последующего непрерывного обучения персонала подчиненного структурного подразделения.

19. Руководитель подразделения контроля качества:

1) одобряет или отклоняет исходное сырье, упаковочные материалы, а также промежуточную, нерасфасованную и готовую продукцию;

- 2) оценивает досье на серию;
- 3) обеспечивает проведение всех необходимых испытаний;
- 4) утверждает спецификации, инструкции по отбору проб, методы испытаний и другие процедуры по контролю качества;
- 5) контролирует работу подчиненного структурного подразделения, содержание помещений, эксплуатацию и техническое обслуживание оборудования;
- 6) обеспечивает проведение соответствующей валидации;
- 7) обеспечивает проведение необходимого первичного и последующего непрерывного обучения персонала подчиненного структурного подразделения.

20. Руководители производства и подразделения контроля качества имеют общие или совместно выполняемые обязанности, относящиеся к качеству, которые включают в себя следующее:

- утверждение процедур и других документов, включая внесение изменений в них;
- мониторинг и контроль производственной среды;
- контроль производственной гигиены;
- валидацию процессов;
- обучение персонала;
- утверждение и мониторинг поставщиков исходного сырья и упаковочных материалов;
- определение и мониторинг условий хранения исходного сырья и продукции;
- хранение записей;
- мониторинг соответствия требованиям настоящих Правил;
- проверку, исследование и взятие проб в целях мониторинга факторов, способных влиять на качество продукции.

Параграф 1. Производство

21. 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.

22. Технологический процесс выполняется и контролируется квалифицированным персоналом, с использованием оборудования и приборов, в соответствии с технологическим регламентом производителя, в специально предназначенных для этих целей помещениях.

23. Для гарантии отсутствия отклонений за допустимые пределы производителем проводится контроль выхода продукции и количественное сопоставление его с данными технологического регламента.

24. На каждую производственную серию лекарственного средства, изделия медицинского назначения и медицинской техники производителем составляется протокол серии по форме, установленной производителем.

25. В протоколе серии лекарственного средства, изделия медицинского назначения и медицинской техники фиксируется каждое предпринятое действие в ходе технологического процесса, датируется и подписывается ответственным лицом за каждую технологическую операцию.

26. Основные требования к организации производства:

- 1) все производственные процессы регламентируются, систематически пересматриваются с учетом накопленного опыта, а также подтверждается их способность обеспечивать постоянное производство требуемого качества в соответствии с нормативным документом по контролю за качеством и безопасностью лекарственного средства, изделия медицинского назначения и медицинской техники;
- 2) критические стадии производственного процесса и существенные изменения процесса проходят валидацию;
- 3) обеспечиваются условия для выполнения требований настоящих Правил, включая наличие:
 - обученного персонала, имеющего необходимую квалификацию;
 - помещений и площадей;
 - оборудования и его обслуживания;
 - исходного сырья и упаковочных материалов;
 - процедур и инструкций в соответствии с фармацевтической системой качества;
 - условий хранения и транспортировки;
- 4) инструкции и процедуры излагаются в письменной форме ясно и однозначно, однозначное толкование требований, изложенных в документах, и своевременный пересмотр документации организации;
- 5) в процессе производства составляются записи на бумажном, электронном или ином носителе, документально подтверждающие фактическое проведение этапов, требуемых установленными методиками и инструкциями, а также то, что количество и качество продукции соответствуют установленным нормам;
- 6) все отклонения оформляются документально и расследуются с целью определения причины отклонения и осуществления соответствующих корректирующих и предупреждающих действий;
- 7) проводится контроль промежуточной продукции, контроль в процессе производства и осуществляется валидация;
- 8) протокол серии лекарственного средства, изделия медицинского назначения и медицинской техники содержит исчерпывающий объем информации, обеспечивающий прослеживаемость хода производства конкретной серии готовой продукции, включая реализацию, а также все факторы, имеющие отношение к качеству готовой продукции;
- 9) используются лекарственные субстанции или полупродукты, зарегистрированные в Республике Казахстан или лекарственные субстанции, произведенные в условиях надлежащей производственной практики;
- 10) закуп лекарственных субстанций и полупродуктов, необходимых для производства лекарственных средств

осуществляется только у лиц, осуществляющих производство лекарственных средств или оптовую реализацию лекарственных средств;

11) разрабатываются и действует система возврата (отзыва) любой серии произведенной и реализованной готовой продукции, у которой установлены или предполагается несоответствие установленным требованиям качества;

12) рассматриваются претензии в отношении качества реализованной продукции, причины расследуются и принимаются соответствующие меры, как в отношении продукции ненадлежащего качества, так и для предотвращения подобных случаев;

13) по результатам расследования определяются и предпринимаются соответствующие корректирующие и (или) предупреждающие действия. Эффективность таких действий проверяется и оценивается производителем в соответствии с принципами управления рисками для качества;

14) ввод лекарственных средств в гражданский оборот до выдачи уполномоченным лицом разрешения на выпуск не допускается. Уполномоченное лицо удостоверяет, что каждая серия лекарственного средства была произведена и проконтролирована в соответствии с требованиями регистрационного досье и настоящих Правил;

15) предпринятыми мерами обеспечивают качество лекарственных средств в течение всего срока годности при их хранении и последующем обращении;

16) проводятся самоинспекции и (или) аудит качества, в соответствии с которой регулярно оцениваются эффективность и пригодность фармацевтической системы качества.

27. В ходе выполнения всего технологического процесса все материалы, в том числе упаковки с нерасфасованной готовой продукцией, основное оборудование, помещения промаркированы с указанием производимой продукции или материала, его дозировки и номера серии, указывается стадия технологического процесса.

28. Маркировка на упаковке, оборудовании или помещениях четкая, однозначная, с использованием цветовой маркировки, указывающей на статус продукции («карантин», «принято», «отбраковано», «чистое»).

29. Все материалы и продукция хранятся в условиях, определяемых производителем, в порядке, обеспечивающем физическое разделение серий и их оборот на складе.

Хранение готовой продукции осуществляется в помещениях, обеспечивающих сохранность качества лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники.

30. Хранение ядовитых, наркотических средств, психотропных веществ, прекурсоров, огнеопасных, взрывоопасных веществ и лекарственных средств с ограниченным сроком хранения осуществляется с соблюдением условий их хранения.

Параграф 2. Контроль качества

31. Контроль качества включает в себя отбор проб, проведение всех соответствующих испытаний и проверок, процедуры организации, документирования и выдачи разрешения на выпуск, недопущение материалов к использованию, а продукции к продаже и поставке, если их качество не признано удовлетворительным.

32. Служба контроля качества выполняет испытания, проверки и участвует в принятии любых решений, касающихся качества продукции. Независимость отдела контроля качества является основополагающим принципом обеспечения контроля.

33. В целях получения готовой фармацевтической продукции службой контроля качества проводится: 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 фармацевтического продукта и наблюдение за стабильностью лекарственных средств ежегодно в течение установленного срока годности и в течение одного года после его окончания;

валидация методик.

34. Основные требования к контролю качества:

1) наличие помещений и оборудования, обученного персонала и методик для отбора проб, контроля и испытаний исходного сырья и упаковочных материалов, промежуточной, нерасфасованной и готовой продукции, а также при необходимости для мониторинга условий производственной среды в целях выполнения настоящих Правил;

2) проведение отбора проб исходного сырья и упаковочных материалов, промежуточной, нерасфасованной и готовой продукции персоналом в соответствии с методиками, утвержденными подразделением контроля качества производителя;

3) методики испытаний валидированы;

4) составление записей (рукописным способом и (или) с помощью технических средств), документально подтверждающих, что все необходимые мероприятия по отбору проб, контролю и методикам испытаний действительно проведены. Все отклонения оформляются документально и расследуются;

5) произведенная продукция содержит фармацевтические субстанции, вспомогательные вещества, расходные и упаковочные материалы, соответствующие регистрационному досье по качественному и количественному составу, а также имеет требуемую чистоту, упаковку и правильную маркировку;

6) наличие системы контроля качества произведенной фармацевтической продукции на всех этапах производства;

7) проведение оценки продукции включая обзор и оценку соответствующей производственной документации, оценку отклонений от процедур;

8) произведенные серии продукции не отпускаются в реализацию без разрешения уполномоченного лица;

9) сохранение количества контрольных образцов исходного сырья, упаковочных материалов и готовой продукции, позволяющее проводить испытания в будущем. Образцы готовой продукции хранятся в окончательной упаковке за исключением образцов больших объема, массы или габаритов.

35. При производстве лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники используется 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 операционные процедуры, регламентирующие определенные виды работ: использование, техническое обслуживание и очистка оборудования, отбор проб, испытания, смену одежды, уборка помещений. Стандартные операционные процедуры используют как документы, дополняющие технологические регламенты производства.

Стандартные операционные процедуры оформляются 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 безопасности;

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 производство лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники.

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

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

37. 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.

38. Используются следующие виды испытаний стабильности:

1) стрессовые испытания стабильности;

2) ускоренные испытания стабильности;

3) долгосрочные испытания стабильности.

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

Стрессовые испытания стабильности проводятся с целью:

определения характера и направления реакций разложения (химизм процесса);

выявления и выделения основных продуктов разложения;

подбора и валидации методик определения продуктов разложения в испытуемых объектах.

39. 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.

40. Ускоренные испытания стабильности не проводятся для изучения стабильности термолабильных лекарственных субстанций (субстанций биологического происхождения) и их лекарственных препаратов, а также ряда лекарственных форм (эмульсий, некоторых мазей, суппозиториях).

41. 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.

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

43. Не используются лабораторные образцы лекарственной субстанции для получения основной информации по стабильности. Данные об испытаниях таких образцов используются в качестве дополнительных сведений, подтверждающих стабильность лекарственной субстанции.

44. Образцы лекарственной субстанции отбираются:

- 1) для проведения ускоренных и долгосрочных испытаний, как минимум от трех серий;
- 2) для проведения стрессовых испытаний отбираются от одной серии.

45. При проведении долгосрочных испытаний стабильности упаковка лекарственных субстанций используется идентичная упаковке, применяемой для хранения и реализации, или моделируют ее.

46. Для испытаний лекарственных субстанций используются упаковки уменьшенного размера.

47. Отдельные виды стрессовых испытаний осуществляются на неупакованных образцах.

48. Испытания охватывают свойства (показатели качества), которые подвержены изменениям при хранении и влияют на качество, безопасность и (или) эффективность.

49. Спецификации стабильности охватывают комплекс характеристик, полученных при физических, химических и микробиологических испытаниях.

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

51. Испытания стабильности проводят исключительно с помощью валидированных методик.

52. Условия и продолжительность испытаний соответствуют условиям и сроку хранения при поставке и последующем применении лекарственной субстанции. Условия испытаний стабильности лекарственных субстанций и лекарственных препаратов приводятся в приложении 1 к настоящим Правилам.

53. В стрессовых испытаниях:

- 1) температура устанавливается на 10°C выше температуры ускоренных испытаний;
- 2) влияние температуры изучается при последовательных ее повышениях на 10°C;
- 3) относительная влажность устанавливается не ниже 75 %;
- 4) подверженность гидролизу изучается в широком диапазоне кислотно-щелочного баланса (pH) (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.

54. В ускоренных испытаниях:

- 1) температура устанавливается на 15° С выше температуры долгосрочных испытаний;
- 2) относительная влажность повышается в сравнении с ожидаемыми условиями хранения;
- 3) температура устанавливается на уровне 40 ± 2° С и относительная влажность 75 ± 5 %.

55. В долгосрочных испытаниях:

- 1) условия максимально приближаются к предполагаемым условиям хранения лекарственных средств;
- 2) температура устанавливается на уровне 25 ± 2° С и относительная влажность 60 ± 5 %.

Международные климатические зоны и климатические условия, средняя кинетическая температура приведены в приложении 2 к настоящим Правилам.

56. Частота контроля образцов определяется устойчивостью лекарственных веществ.

57. 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.

Малоустойчивые лекарственные вещества приведены в приложении 3 к настоящим Правилам.

58. Испытания более устойчивых лекарственных веществ проводятся 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.

59. В стрессовых испытаниях частота контроля определяется температурным режимом хранения: чем выше температура хранения, тем чаще проводят испытания образцов.

60. 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.

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

62. Срок хранения:

1) относится к малоустойчивым лекарственным средствам и лекарственным средствам биологического происхождения;

2) указывается в регистрационном досье, инструкциях по медицинскому применению;

3) устанавливается экспериментально на основании результатов долгосрочных испытаний стабильности;

4) подлежит продлению в связи с данными, подтверждающими стабильность лекарственного средства, или сокращению до наиболее близкой доступной точки долгосрочного испытания.

63. 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 данными, подтверждающими стабильность субстанции.

64. Для определения срока хранения или периода повторного контроля строят кривые зависимости показателей качества («Количественное определение», «Продукты разложения») от времени испытаний. Кинетические кривые представляются в виде линейной, квадратичной или кубической зависимостей на арифметической или логарифмической шкале.

65. Для проверки пригодности данных по стабильности, полученных для отдельных и объединенных серий, применяют методы математической статистики. Срок хранения или период повторного контроля определяют в зависимости от степени вариабельности данных по стабильности отдельных серий.

66. Расчет срока хранения (периода) повторного контроля выполняется 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.

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

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

69. Образцы лекарственного препарата удовлетворяют следующим требованиям:

1) отобраны как минимум от трех серий;

2) имеют одинаковый состав;

3) быть одной лекарственной формы;

4) находятся в упаковке с таро-укупорочными элементами, в которой лекарственный препарат поступит на рынок (потребительская упаковка).

70. Испытания лекарственных препаратов проводятся в потребительской упаковке.

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

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

73. Испытания охватывают те свойства (показатели качества), которые подвержены изменениям при хранении и влияют на качество, безопасность и (или) эффективность лекарственного препарата.

74. Спецификации стабильности охватывают перечень показателей качества всех лекарственных форм включая следующие сведения:

1) описание;

2) родственные примеси (продукты разложения);

3) количественное определение активных веществ.

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

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

77. 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.

78. Испытания стабильности проводятся с помощью валидированных методик. Если методики являются фармакопейными, валидация их не проводится.

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

80. Допускаются другие условия испытаний при условии их обоснованности.

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

81. К лекарственным препаратам с характерными изменениями физических или химических свойств при низких температурах относятся суспензии и эмульсии, способные к седиментации, а также кремы, масла и мягкие лекарственные средства, вязкость которых возрастает. Если долгосрочные испытания лекарственного препарата проводятся в холодном режиме, то ускоренные испытания его проводят при температуре $25 \pm 2^\circ\text{C}$ и относительной влажности $60 \pm 5\%$.

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

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

84. 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.

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

86. Значительными являются следующие изменения:

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

2) превышение предела содержания любого продукта разложения;

3) несоответствие пределам значения водородного показателя pH;

4) несоответствие нормам скорости растворения таблеток, капсул и суппозиториям;

5) несоответствие нормам внешнего вида и физических свойств (цвет, однородность, твердость, спекание, отсыревание и другие).

Под установленными нормами или пределами в данном случае подразумевают значения показателей качества, регламентируемые спецификацией стабильности. Если значительные изменения выявлены при ускоренных испытаниях лекарственного препарата, то испытания повторяют при промежуточных условиях, например, при температуре $30 \pm 2^\circ\text{C}$ и относительной влажности $60 \pm 5\%$ в течение 1 года.

87. При долгосрочных испытаниях стабильности лекарственного препарата присутствуют изменения органолептического характера:

изменение цвета;

образование налета, трещин, пены;

неоднородный внешний вид;

кристаллизация;

частицы, мутность, осадок;

седиментация, спекание, агломерация;

запах (образование газов);

прогорклость;

разделение фаз эмульсии.

88. В последующем определяют оценку химической чистоты, количественное содержание активного вещества и другие показатели качества на соответствие требованиям спецификации стабильности.

89. Условный срок хранения:

1) позволяет прогнозировать, но не устанавливать срок хранения;

2) устанавливается временно для нового лекарственного средства ввиду отсутствия к моменту его регистрации результатов долгосрочного испытания в полном масштабе;

3) определяется путем проведения ускоренных испытаний стабильности;

4) рассчитывается, исходя из данных стабильности наименее устойчивой серии лекарственного препарата;

5) не более, чем вдвое, превышает период, охватываемый долгосрочными испытаниями (малоустойчивых лекарственных препаратов) на момент подачи регистрационного досье. Например, если результаты долгосрочных испытаний стабильности представлены в регистрационном досье за период 18 месяцев, то условный срок хранения, заявленный при регистрации лекарственного препарата, должен составлять 36 месяцев.

90. Расчет условного срока хранения (t) основан на эмпирическом правиле Вант-Гоффа зависимости скорости химической реакции от температуры. Величину его определяют, исходя из приблизительного значения

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

$$t = y \frac{DT}{10} t_0$$

где t_0 - срок ускоренных испытаний, DT - разность температур ускоренного и долгосрочного испытаний.
Срок ускоренных испытаний 6 месяцев соответствует условному сроку хранения 24 месяца.

91. 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.

92. Условный срок хранения двадцать четыре месяца устанавливаются 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 государственную экспертную организацию в сфере обращения лекарственных средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники.

93. 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.

94. В регистрационном досье указывается температурный режим хранения, который включает 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°C» (в морозильной камере);

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

95. Использование таких выражений, как «условия окружающей среды» или «комнатная температура», является неприемлемым.

96. При необходимости указываются 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).

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

98. Предупредительные указания «Хранить в защищенном от света месте» и (или) «Хранить в сухом месте» используются с целью сокрытия проблем со стабильностью лекарственного средства.

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

100. 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.

101. Срок годности:

указывается на упаковке (этикетке);

относится к данной серии продукта;

не подлежит изменению (продлению или сокращению).

102. 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, начинается от даты производства нерасфасованной продукции.

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

104. Если срок годности включает месяц и год, то данная серия лекарственного средства используется до последнего дня включительно указанного месяца.

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

106. 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-упорочная 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;

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.

107. 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;
состав;

номер серии;

тип серии (промышленный, опытно-промышленный, лабораторный);

размер серии;

дата производства;

производитель лекарственного препарата;

номера серий лекарственной субстанции, используемых для производства испытываемых лекарственных препаратов;

дата производства указанных серий лекарственной субстанции;

дата повторного контроля или срок годности указанных серий лекарственной субстанции;

производитель лекарственной субстанции;

таро-упорочная система (материал, тип, размеры, набивка, уплотнители, осушители);

2) порядок проведения испытаний стабильности:

вид испытаний стабильности (ускоренные, долгосрочные);

условия испытаний стабильности (температура, влажность, освещенность, положение упаковки);

порядок отбора проб (отбор серий и отобранное их количество, отбор образцов и отобранное их количество с учетом дозировок, фасовок и типа упаковки);

частота и продолжительность испытаний;

спецификация испытаний (показатели качества и регламентируемые нормы отклонения);

методики испытаний;

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) заключение.

Условия испытаний стабильности лекарственных субстанций и лекарственных препаратов представляются согласно таблицы 4 приложения 1 настоящих Правил.

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

109. Заключение 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.

110. К отчету об испытаниях стабильности прилагаются 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 также включает гарантийное обязательство по проведению испытаний стабильности в пострегистрационный период по форме, согласно приложению 4 к настоящим Правилам.

111. 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-упорочной системе.

112. 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.

113. 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.

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

115. Изменение срока хранения лекарственного средства (продление или сокращение) основывается 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.

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

117. 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;
суппозитории;
эмульсии;
суспензии.

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 наночастицы, 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.

118. Изучение влияния упаковки на стабильность лекарственного средства проводится в следующих аспектах:

влияние материала упаковки;
влияние размера упаковки;

влияние положения упаковки.

119. Испытания стабильности всех лекарственных средств проводятся 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.

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

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

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

123. 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.

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

125. 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.

126. 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.

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

128. К испытаниям светостабильности относятся следующие испытания:

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

129. 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.

130. 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.

131. 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.

Схема принятия решений при испытании светостабильности лекарственных средств приводится в приложении 5 к настоящим Правилам.

132. 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 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).

133. Подтверждающие испытания влияния света проводятся в следующих условиях:

1) общая световая экспозиция не менее 1,2·10 лк·ч;

2) энергетическая экспозиция в ближней УФ-области не менее 200 Вт·ч/мл.

134. Образцы подвергаются испытаниям при применении валидированной химической актинометрической системы одним из следующих способов:

1) воздействием света определенного уровня;

2) воздействием света в течение определенного периода времени.

135. Условия испытания контролируются с помощью калиброванных радиометров или люксметров. Методика хининовой химической актинометрии проводится в приложении 6 к настоящим Правилам.

136. 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.

137. Аналитические методики, используемые в испытаниях светостабильности, в том числе для определения продуктов фотолиза, валидируются.

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

139. 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 завершают после достижения требуемого эффекта, если используемый уровень светового воздействия обоснован.

140. Если установлено, что в процессе подтверждающих испытаний продукты не образуются, то дальнейшее их изучение не представляется необходимым.

141. Подтверждающие испытания проводятся на образцах другой серии лекарственной субстанции. При неоднозначных результатах подтверждающие испытания повторяют не менее, чем на двух дополнительных сериях.

142. Отбор и подготовку образцов выполняют 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.

143. Образцы твердых лекарственных субстанций, отобранные для испытаний светостабильности, являются репрезентативными, так как при воздействии света возможно возникновение участков неоднородности в испытуемых образцах. Для устранения неоднородности проводят 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 миллиметров, накрываются прозрачной крышкой и подвергаются облучению. Жидкие лекарственные субстанции помещаются в химически инертную прозрачную упаковку.

144. 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.

145. Оценку результатов проводят 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.

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

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

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

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

150. Испытания ряда лекарственных форм (растворы для инфузий, кремы для наружного применения) являются целесообразными для подтверждения их светостабильности при применении.

151. Испытания лекарственного препарата без первичной упаковки проводятся в условиях, идентичных испытаниям лекарственной субстанции.

152. 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 помещают в подходящую химически инертную прозрачную упаковку (например, кварцевый контейнер).

153. 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.

154. 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.

155. 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.

156. Результаты испытаний светостабильности наряду с результатами испытаний других видов стабильности гарантируют соответствие качества лекарственного препарата требованиям спецификации в течение срока хранения.

Приложение 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: 50 ± 2 60 ± 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 вариабельности данных по стабильности**

Определение срока хранения зависит от степени вариабельности
данных по стабильности отдельных серий

Степень разложения активного ингредиента	Степень вариабельности данных по 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 P 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 примеси 3. Количественное определение 4. Сохранность техники применения (проверка давления, герметичности баллона и клапанного устройства) 5. Определение выхода содержимого упаковки или количество доз в упаковке 6. Микробиологическая чистота
2.	Глазные и ушные капли	1. Описание 2. Родственные примеси 3. Количественное определение 4. Цветность 5. Прозрачность 6. pH 7. Вязкость 8. Стерильность/Микробиологическая чистота
3.	Капсулы	1. Описание капсулы и содержимого 2. Родственные примеси 3. Количественное определение 4. Растворение 5. Потеря в массе при высушивании или вода 6. Микробиологическая чистота
4.	Лекарственные средства для парентерального применения	1. Описание 2. Родственные примеси 3. Количественное определение 4. Цветность 5. Прозрачность 6. pH 7. Стерильность 8. Токсичность Для суспензий дополнительно: 1. Размер частиц 2. Седиментационная устойчивость Для эмульсий дополнительно: 1. Вязкость 2. Разделение фаз 3. Размер частиц эмульсии Для средств в предварительно заполненных шприцах дополнительно: 1. Сохранность техники применения (герметичность упаковки, подвижность поршня, проходимость иглы)
5.	Мягкие лекарственные формы	1. Описание 2. Родственные примеси 3. Количественное определение 4. pH 5. Размер частиц 6. Микробиологическая чистота
6.	Назальные спреи и капли (растворы и суспензии)	1. Описание 2. Родственные примеси 3. Количественное определение 4. pH 5. Размер частиц суспензии 6. Однородность распыляемой дозы 7. Количество доз в упаковке 8. Микробиологическая чистота
7.	Порошки для перорального применения, используемые в виде растворов или суспензий	1. Описание 2. Родственные примеси 3. Количественное определение 4. Размер частиц приготовленной суспензии 5. pH 6. Потеря в массе при высушивании или вода

		7. Время смешивания с дисперсионной средой перед использованием 8. Микробиологическая чистота
8.	Растворы и суспензии для перорального применения	1. Описание 2. Родственные примеси 3. Количественное определение 4. Размер частиц 5. Седиментационная устойчивость 6. Плотность 7. pH 8. Микробиологическая чистота
9.	Сиропы	1. Описание 2. Родственные примеси 3. Количественное определение 4. Плотность 5. Вязкость 6. pH 7. Микробиологическая чистота
10.	Спреи и порошки для ингаляций	Спреи для ингаляций: 1. Описание 2. Родственные примеси 3. Количественное определение 4. pH 5. Количество доз в упаковке 6. Микробиологическая чистота Порошки для ингаляций: 1. Описание 2. Родственные примеси 3. Количественное определение 4. Размер частиц 5. Потеря в массе при высушивании или вода 6. Микробиологическая чистота
11.	Суппозитории	1. Описание 2. Родственные примеси 3. Количественное определение 4. Температура плавления 5. Время полной деформации 6. Растворение 7. Микробиологический контроль
12.	Таблетки	1. Описание 2. Родственные примеси 3. Количественное определение 4. Растворение 5. Потеря в массе при высушивании или вода (при необходимости) 6. Микробиологическая чистота
13.	Эмульсии	1. Описание 2. Родственные примеси 3. Количественное определение 4. Размер частиц эмульсии 5. pH 6. Вязкость 7. Микробиологическая чистота
* Приведенный перечень может дополняться по усмотрению производителя		

Таблица 4

Результаты испытаний стабильности лекарственного препарата

торговое наименование

лекарственная форма

таро-упорочная система

номер серии

Показатели качества	Условия испытаний	Метод испытаний	Спецификация: нормы отклонения	Периоды контроля, мес.							
				0	3	6	9	12	18	24	т.д
Описание											
Посторонние примеси: продукт распада А; продукт распада В; сумма примесей											
Количественное определение											
Другие показатели качества											

* Таблица результатов испытаний должна быть подписана лицами, ответственными за проведение испытаний и получение аналитических данных:
1) руководителем отдела качества предприятия;
2) заведующим испытательной лабораторией;
3) аналитиком.

Таблица 5

Требования, предъявляемые к испытаниям стабильности лекарственных средств на момент подачи регистрационного досье

Лекарственное средство	Вид испытаний стабильности	Минимальная продолжительность испытаний на момент подачи регистрационного досье	Наличие гарантийного обязательства производителя
1. Новая лекарственная субстанция			
1) устойчивая	а) стрессовые; б) ускоренные; в) долгосрочные	а) полный срок; б) 6 месяцев. в) 12 месяцев. (при продолжении испытаний)	- - +
2) неустойчивая (в том числе термолабильная)	а) стрессовые; б) дополнительные в промежуточных условиях; в) долгосрочные	а) полный срок б) 6 месяцев. (при продолжении испытаний) в) 12 месяцев. (при продолжении испытаний)	- + +
2. Воспроизведенная лекарственная субстанция			
1) устойчивая	а) ускоренные; б) долгосрочные	а) 6 месяцев. б) 6 месяцев. (при продолжении испытаний)	- +
2) неустойчивая (в том числе термолабильная)	а) дополнительные в промежуточных условиях; б) долгосрочные	а) 6 месяцев. (при продолжении испытаний) б) 12 месяцев. (при продолжении испытаний)	+ +
3. Лекарственный препарат (в т.ч. воспроизведенный)			
1) в традиционной лекарственной форме	а) ускоренные или дополнительные в промежуточных условиях; б) долгосрочные	а) 6 месяцев. б) 6 месяцев. (при продолжении испытаний) в) 12 месяцев. (при продолжении испытаний)	- + +
2) нетрадиционной лекарственной форме	а) дополнительные в промежуточных условиях; б) долгосрочные	а) 6 месяцев. (при продолжении испытаний) б) 12 месяцев. (при продолжении испытаний)	+ +
4. Многокомпонентные лекарственные препараты			
	а) ускоренные или дополнительные в промежуточных условиях; б) долгосрочные	а) 6 месяцев. б) 6 месяцев. (при продолжении испытаний) в) 12 месяцев. (при продолжении испытаний)	- + +
5. Лекарственные средства биологического происхождения			

	а) дополнительные в промежуточных условиях; б) долгосрочные	а) 6 месяцев. (при продолжении испытаний) б) 12 месяцев. (при продолжении испытаний)	+ +
6. Медицинские иммунобиологические препараты			
	а) дополнительные в промежуточных условиях; б) долгосрочные	а) 3 месяцев. (при продолжении испытаний) б) 6 месяцев. (при продолжении испытаний)	+ +

Приложение 2

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 (далее - 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.

Таблица

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, °С	RH, %	t, °С	RH, %
I	20,0	42	21	45
II	22,0	52	25	60
III	27,9	35	30	35
IV	27,4	76	30	70

Приложение 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

Аминофиллин	Паромомицина сульфат
Амитриптилина гидрохлорид	Пеницилламин
Аммония хлорид	Петидина гидрохлорид
Ампициллин натрий	Пилокарпина гидрохлорид
Ампициллина тригидрат	Пилокарпина нитрат
Амфотерицин В	Пиридоксина гидрохлорид
Аскорбиновая кислота	Прокаинамида гидрохлорид
Ацетилсалициловая кислота	Прокаин бензилпенициллин
Бацитрацин	Прокаина гидрохлорид
Бацитрацин цинк	Прокарбазина гидрохлорид
Бензатин бензилпенициллин	Промазина гидрохлорид
Бензилпенициллин калий	Прометазина гидрохлорид
Бензилпенициллин натрий	Ретинол
Бефениум гидроксинафтоат	Ртути оксид желтый
Варфарин натрий	Сальбутамола сульфат
Гексилрезорцинол	Серебра нитрат
Гентамицина сульфат	Суксаметониума хлорид
Гидралазина гидрохлорид	Сульфадиазин натрий
Гидрокортизон натрия сукцинат	Сульфадимидин натрий
Гидроксокобаламин	Сульфацетамид натрий
Гиосциамин сульфат	Сурьмы натрия тартрат
Гуанетедина сульфат	Тетракаина гидрохлорид
Дапсон	Тетрациклина гидрохлорид
Дексаметазон натрия фосфат	Тиамин гидрохлорид
Диклоксациллин натрий (моногидрат)	Тиамин мононитрат
Диэтилкарбамазина дигидроцитрат	Тиопентал натрий
Железа сульфат	Толбутамид
Изопrenalина гидрохлорид	Ундециленовая кислота
Изопrenalина сульфат	Фенилбутазон
Имипрамина гидрохлорид	Фенобарбитала гидрохлорид
Ипекакуана (порошок)	Фенобарбитал натрий
Кальция глюконат	Феноксиметилпенициллин
Кальция пара-аминосалицилат	Феноксиметилпенициллин кальций
Карбенициллин натрий	Феноксиметилпенициллин калий
Клоксациллин натрий (моногидрат)	Фентоламина мезилат
Кодеина фосфат	Флуфеназина деканоат
Лидокаина гидрохлорид	Флуфеназина гидрохлорид
Лист сены	Формальдегида раствор
Меларсопрол	Хинина гидросульфат
Метрифонат	Хинина дигидрохлорид
Налоксона гидрохлорид	Хлорамфеникол натрия сукцинат
Натрия кальция ЭДТА	Хлорпромазина гидрохлорид
Натрия лактат	Хлоралгидрат
Натрия нитрит	Хлортетрациклина гидрохлорид
Натрия пара-аминосалицилат	Хлорфенамина гидромалеат
Натрия стибоглюконат	Холекальциферол
Неомицина сульфат	Цефалексин
Нистатин	Эметина гидрохлорид
Окситетрациклин гидрохлорид	Эпинефрин
Орципреналина сульфат	Эпинефрина гидротартрат
	Эргокальциферол
	Эргометрина гидромалеат
	Эрготамина малеат
	Эрготамина тартрат
	Этосуксимид
	Этилморфина гидрохлорид
	Эфедрин
	Эфедрина сульфа

Приложение 4

к Правилам производства и контроля качества, а также проведения испытаний стабильности и установления срока хранения и повторного

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

Заявитель _____
обязуется провести испытания стабильности после регистрации
наименование юридического лица / фамилия, имя, отчество (при
его наличии) физического лица
лекарственного препарата:
торговое наименование

МНН (при наличии)

Лекарственная форма

Дозировка

форма выпуска

таро-укупорочная система

Производственные серии лекарственного препарата от каждой дозировки включены в испытания
стабильности:

- стрессовые _____
число серий

о ускоренные _____
число серий

о дополнительные
в промежуточных условиях _____
число серий

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 соответствует требованиям

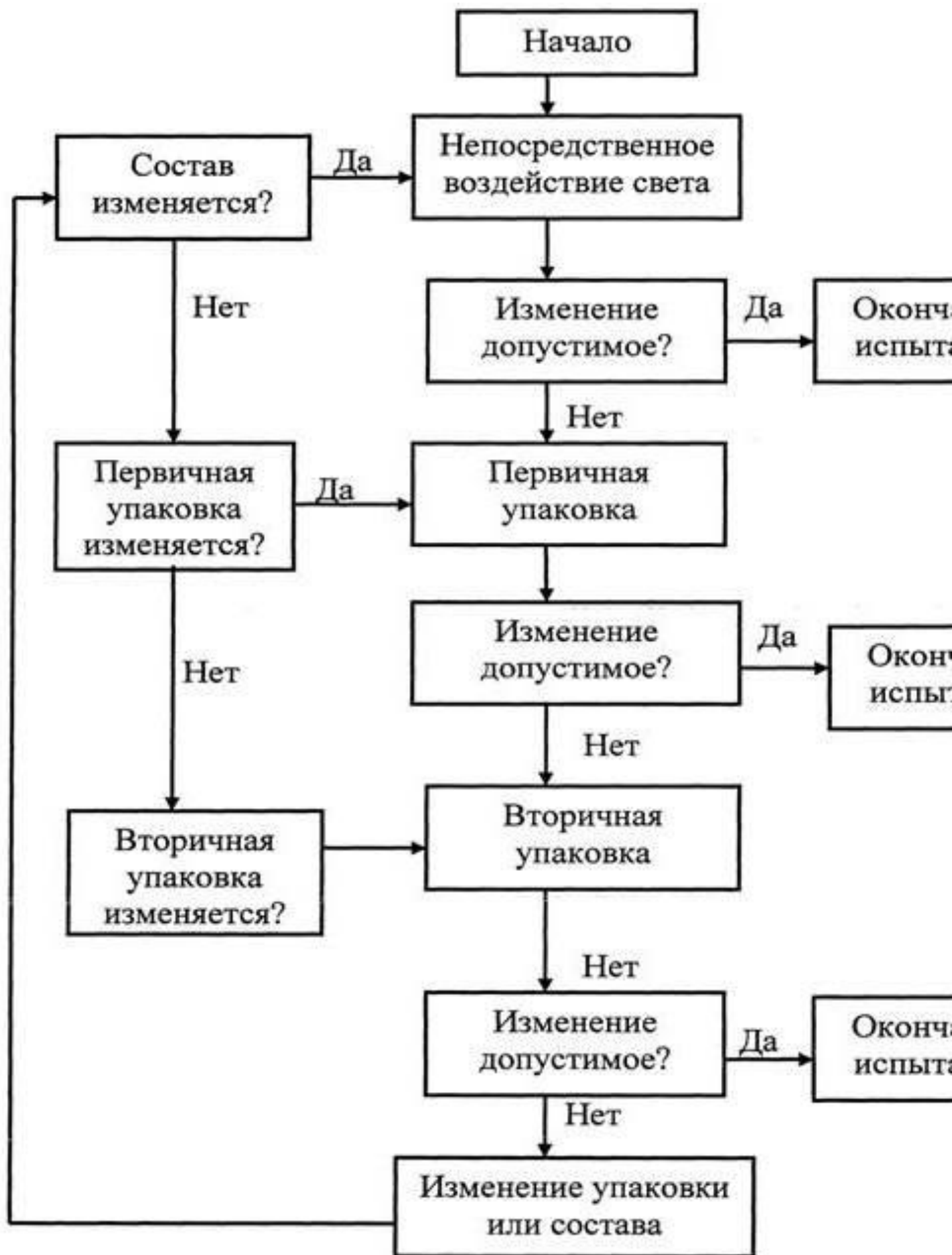
Производственные серии лекарственного препарата
соответствующего года выпуска, качество которых не отвечает
установленным требованиям, будут изъяты с фармацевтического рынка с
извещением государственного органа в сфере обращения лекарственных
средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники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

Заявитель _____
Фамилия, имя, отчество (при его наличии) подпись

« ____ » _____ 20 ____ г.

контроля лекарственных средств, изделий
медицинского назначения и медицинской техники

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



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 проводится 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 является 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 является достаточной для обеспечения изменения оптической плотности не менее 0,5.