ПРИЛОЖЕНИЕ № 21

к Правилам регулирования
обращения ветеринарных
лекарственных средств
на таможенной территории
Евразийского экономического союза

ТРЕБОВАНИЯ
к исследованиям стабильности действующих веществ и ветеринарных лекарственных препаратов

1. Область применения

1. Настоящие требования применяются при планировании и проведении исследований стабильности действующих веществ и ветеринарных лекарственных препаратов, а также при составлении регистрационного досье ветеринарного лекарственного препарата.

2. Исследования стабильности действующих веществ и ветеринарных лекарственных препаратов проводятся с целью получения данных об изменении качества ветеринарного лекарственного препарата с течением времени под влиянием различных факторов окружающей среды, таких как температура, влажность и свет, а также установления рекомендуемых условий хранения и срока хранения ветеринарного лекарственного препарата.

2. Выбор образцов для исследования стабильности

3. Выбор образцов для проведения исследований должен обеспечить возможность представления информации об исследованиях стабильности образцов, относящихся не менее, чем к трем сериям действующего вещества или ветеринарного лекарственного препарата.

4. Образцы действующего вещества должны быть изготовлены с использованием того пути синтеза, а также способа производства, которые моделируют окончательный процесс, планируемый для промышленного производства.

5. Образцы ветеринарного лекарственного препарата должны быть с таким же составом и в той же лекарственной форме, что и ветеринарный лекарственный препарат, планируемый для размещения на рынке. Технологический процесс, используемый при изготовлении образцов выбранных серий, должен моделировать процесс, планируемый для производства промышленных серий. Этот процесс должен обеспечивать получение ветеринарного лекарственного препарата такого же качества (соответствующего той же спецификации), что и ветеринарный лекарственный препарат, предназначенный для поступления на рынок. Если возможно, испытуемые образцы ветеринарного лекарственного препарата должны быть произведены с использованием разных серий действующего вещества.

6. Исследование стабильности действующего вещества или ветеринарного лекарственного препарата под воздействием стрессовых условий (высокая температура, влажность, воздействие света, кислот и щелочей) можно проводить на одной серии ветеринарного лекарственного средства.

7. Исследуемые образцы действующего вещества или ветеринарного лекарственного препарата должны быть упакованы в первичную упаковку, которая идентична или моделирует упаковку, предлагаемую для хранения и обращения. Если ветеринарный лекарственный препарат планируется выпускать в разных типах первичной упаковки, исследование стабильности необходимо

проводить для образцов, упакованных в каждый из типов первичной упаковки.

Если материалы, из которых изготовлены первичная упаковка и укупорочные средства, различаются, и существует вероятность того, что контакт системы укупорки с ветеринарным лекарственным препаратом повлияет на его стабильность, дополнительно необходимо изучать стабильность при перевернутом положении флакона для оценки взаимодействия ветеринарного лекарственного препарата с укупорочным материалом.

8. Если ветеринарный лекарственный препарат производится более чем в двух дозировках, допускается изучение стабильности образцов методом «крайних вариантов» (т.е. образцов в максимальной и минимальной дозировках), при условии, что процентное содержание действующих и вспомогательных веществ (за исключением красителей и ароматизаторов), а также технология производства образцов ветеринарного лекарственного препарата с разными дозировками одинаковые.

3. Необходимый объём исследований

9. Исследования стабильности должны включать испытания таких характеристик действующего вещества и ветеринарного лекарственного препарата, которые подвержены изменениям при хранении и предположительно могут влиять на качество, безопасность и (или) эффективность.

10. Необходимо испытывать физические, химические, биологические и микробиологические свойства, определять содержание консервантов (например, антиоксидантов, антимикробных

консервантов), а также проверять функциональные характеристики (например, для системы дозирования).

4. Частота испытаний

11. При долгосрочных исследованиях частота проведения испытаний должна быть достаточной для определения характеристик стабильности. Если предлагаемый период до проведения повторных испытаний (для действующего вещества) или всего срока хранения (для ветеринарного лекарственного препарата) составляет 12 месяцев и более, испытания следует проводить каждые 3 месяца в течение первого года и каждые 6 месяцев в последующем на протяжении всего предлагаемого срока хранения.

12. При ускоренных исследованиях продолжительностью 6 месяцев рекомендуется применять не менее четырех точек контроля, включая контроль в начале и при завершении исследований (например, 0, 2, 4 и 6 месяцев).

5. Условия хранения образцов в процессе исследований

13. На момент подачи заявки на регистрацию ветеринарного лекарственного препарата материалы досье должны содержать данные, полученные в условиях долгосрочных исследований, проведенных в течение не менее, чем 12 месяцев, и данные, полученные в условиях ускоренных исследований в течение не менее, чем 6 месяцев в отношении образцов, относящихся к трем различным сериям. Долгосрочные исследования должны продолжаться и в дальнейшем в течение времени, достаточного для того, чтобы охватить предлагаемый период хранения при обращении ветеринарного лекарственного препарата.

14. Условия хранения ветеринарных лекарственных препаратов при долгосрочных*, промежуточных** и ускоренных*** исследованиях приведены в таблицах 1-3.

Таблица 1.

Ветеринарные лекарственные препараты, предназначенные для хранения в естественных условиях

Вид исследования	Условия хранения (температура и относительная влажность)	Минимальное время исследования стабильности на момент подачи заявки (месяцы)
Долгосрочное	(25±2) °С и (60±5)%	12
Промежуточное	(30±2) °С и (70±5)%	6 (в случае проведения)
Ускоренное	(40±2)°С и (75±5)%	6

Таблица 2.

Ветеринарные лекарственные препараты, предназначенные для хранения в холодильнике

Вид исследования	Условия хранения (температура и относительная влажность)	Минимальное время исследования стабильности на момент подачи заявки (месяцы)
Долгосрочное	(5±3) °С	12
Ускоренное	(25±2)°С и (60±5)%	6

Таблица 3.

Ветеринарные лекарственные препараты, предназначенные для хранения в морозильной камере

Вид исследования	Условия хранения (температура)	Минимальное время исследования стабильности на момент подачи заявки (месяцы)
Долгосрочное	- (20±5) °С	12

* Долгосрочные исследования – исследования стабильности при рекомендованных условиях хранения в течение периода времени, на основании которого будет установлен срок годности ветеринарного лекарственного препарата.

** Промежуточные исследования – исследования, проводимые при температуре 30ºС и относительной влажности 65%, направленные на умеренное повышение скорости химической деградации или физических изменений действующего вещества либо лекарственного препарата, которые планируется долгосрочно хранить при температуре 25 ºС;

*** Ускоренные исследования – исследования стабильности, спланированные таким образом, чтобы увеличить скорость химического разложения или физического изменения действующего вещества либо ветеринарного лекарственного препарата путем создания неблагоприятных (экстремальных) условий хранения.

15. Если долгосрочные исследования проводятся при (25±2)°С и (60±5)% и при этом в течение 6-месячного исследования в условиях ускоренного хранения обнаруживается «значительное изменение», необходимо провести дополнительное исследование в промежуточных условиях хранения и сравнить полученные результаты с критериями значимых изменений. Первоначальное досье ветеринарного лекарственного препарата должно содержать данные о не менее чем 6-месячном сроке хранения из 12-месячного исследования в промежуточных условиях хранения.

16. Для ветеринарных лекарственных препаратов, предназначенных для хранения в морозильной камере, срок хранения должен основываться на данных, полученных в реальном времени при хранении в условиях долгосрочных исследований.

Дополнительно для действующих веществ и ветеринарных лекарственных препаратов, предназначенных для хранения в морозильной камере, следует провести испытание на единичной серии при повышенной температуре (5±3 °С или 25±2 °С).

17. Для действующих веществ и ветеринарных лекарственных препаратов, предназначенных для хранения в холодильнике и (или) в морозильной камере необходимо оценить стабильность в случае

краткосрочного воздействия повышенной температуры при транспортировании.

18. Для препаратов на водной основе независимо от условий хранения рекомендуется изучить влияние циклов замораживания и оттаивания на стабильность ветеринарного лекарственного препарата.

6. Оценка результатов исследований

19. Срок годности ветеринарного лекарственного препарата устанавливается по последнему моменту исследования образцов действующего вещества или ветеринарного лекарственного препарата, при которых не происходит «значительных изменений».

«Значительное изменение» для действующего вещества означает изменение, при котором оно перестает соответствовать спецификации.

«Значительное изменение» для ветеринарного лекарственного препарата означает:

а) изменение количественного содержания действующих(его) веществ(а) более чем на 5% по сравнению с первоначальным;

б) увеличение содержания любого продукта разложения (имеется в виду молекул, образованных в результате химического изменения в ветеринарном лекарственном препарате, произошедшего с течением времени и (или) вызванного воздействием света, температуры, pH, либо в результате реакции с первичной упаковкой) выше установленных нормативным документом на ветеринарное лекарственное средство (в случае его отсутствия – фармакопейной статьей) предельных значений;

в) несоответствие установленным нормативным документом на ветеринарное лекарственное средство (в случае его отсутствия – фармакопейной статьей) предельным значениям относительно внешнего вида, физических свойств, функциональных характеристик (например,

цвет, разделение фаз, способность к ресуспендированию, твердость, доставка дозы при однократном нажатии клапана);

г) изменение количественного содержания консервантов и (или) антиоксидантов, выходящее за рамки предельных значений, установленных нормативным документом на ветеринарный лекарственный препарат.

20. После выпуска в обращение мониторинг стабильности ветеринарного лекарственного препарата необходимо проводить в соответствии с Правилами надлежащий производственной практики Евразийского экономического союза.

7. Обязательство продолжать исследования стабильности

21. Если регистрационное досье ветеринарного лекарственного препарата содержит данные об исследовании стабильности для трех серий за период, равный предлагаемому сроку хранения, продолжать исследования стабильности не требуется.

22. Если на момент подачи материалов регистрационного досье ветеринарного лекарственного препарата на экспертизу отсутствуют результаты изучения стабильности в реальных условиях хранения в течение всего предполагаемого срока годности, заявитель может включить в регистрационное досье ветеринарного лекарственного препарата материалы по изучению стабильности в течение ограниченного периода времени с обязательством представления в референтный орган по регистрации результатов изучения стабильности по мере их получения при выполнении следующих условий:

а) исследование стабильности, представленное в досье, проведено не менее чем на трех сериях ветеринарного лекарственного препарата, произведенного из разных серий действующего вещества,

использованных для производства ветеринарного лекарственного препарата;

б) на момент подачи материалов регистрационного досье ветеринарного лекарственного препарата на экспертизу доступны результаты исследования стабильности ветеринарного лекарственного препарата в течение 12 месяцев при реальных условиях хранения (табл.1, 2, 3) и в течение 6 месяцев в условиях ускоренных исследований при повышенной температуре хранения образцов (табл. 1, 2);

в) имеющиеся фактические результаты исследования стабильности свидетельствуют об отсутствии деградации, в том числе тенденции к деградации, действующего вещества и других «значительных» изменений физико-химических и биологических показателей качества ветеринарного лекарственного препарата. Данный вывод должен быть обоснован статистической оценкой результатов проведенных исследований.

8. Исследование фотостабильности ветеринарных лекарственных препаратов

8.1. Общая информация.

23. Исследования стабильности под воздействием света обязательно проводятся для ветеринарных лекарственных препаратов, действующее вещество которых чувствительно к воздействию света, а также с целью обоснования выбора первичной и, при необходимости, вторичной упаковки ветеринарного лекарственного препарата.

Такие исследования используют, чтобы определить меры предосторожности, требующиеся для уменьшения воздействия света на ветеринарный лекарственный препарат, а также необходимость

использования светоустойчивой упаковки и (или) специальной маркировки.

8.2. Источники света и способы исследований.

24. Для исследований фотостабильности могут использоваться описанные ниже способы и источники света. При этом необходимо свести к минимуму локальные изменения температуры, которые могут оказать влияние на результаты исследования. В качестве контроля на образцах препарата той же серии и при тех же условиях окружающей среды проводятся исследования стабильности в темноте. При планировании эксперимента следует максимально имитировать условия естественного освещения.

Вариант 1.

Любой источник, предназначенный для выработки света, например, флуоресцентная лампа искусственного дневного света, излучающая в видимом и ультрафиолетовом диапазонах, ксеноновая или галогеновая лампы. Источник света, значительная часть излучения которого находится в области менее 320 нм, может быть оснащен соответствующим(и) фильтром (ами) для устранения этого излучения.

Вариант 2.

При втором варианте один и тот же образец следует подвергнуть воздействию как лампы с холодной белой флуоресценцией, так и лампы с излучением в ближней ультрафиолетовой области:

а) лампа с холодной белой флуоресценцией для выработки света;

б) лампа с излучением в ближней ультрафиолетовой области со спектральным распределением от 320 до 400 нм с максимальным излучением энергии в диапазоне длины волн от 350 до 370 нм;

значительная часть ультрафиолетового излучения должна быть в диапазоне от 320 до 360 нм и от 360 до 400 нм.

25. Образцы подвергают воздействию света при условии общей световой экспозиции не менее 1,2 млн. лк/ч и энергетической экспозиции в ближней ультрафиолетовой области не менее 200 Вт • ч/м2.

Образцы могут подвергаться воздействию света со всех сторон при применении валидированной химической актинометрической системы, подтверждающей получение определенного воздействия света, или в течение соответствующего отрезка времени, если условия контролируют с помощью калиброванных радиометров или люксметров.

Если используют защищенные от света контрольные образцы (например, образцы, завернутые в алюминиевую фольгу), то их следует размещать рядом с образцом, исследуемым на светостабильность.

26. Следует учитывать физические характеристики испытуемых образцов. Требуется принять необходимые меры, такие, как охлаждение и (или) помещение образцов в герметичные светопроницаемые контейнеры, чтобы свести к минимуму эффекты, обусловленные изменениями физического состояния, такими, как сублимация, испарение или плавление. Должны быть приняты все меры предосторожности, чтобы свести к минимуму помехи, препятствующие воздействию света на испытуемые образцы.

27. При исследовании твердых образцов необходимо отобрать соответствующее количество образца, поместить в подходящую стеклянную или пластмассовую чашку и (при необходимости) накрыть подходящей прозрачной крышкой. Твердые образцы следует

распределить в контейнере слоем, толщина которого не превышает 3 мм.

28. Испытуемые образцы, являющиеся жидкостями, следует испытывать в химически нейтральных и прозрачных контейнерах.

29. Образцы следует располагать так, чтобы обеспечить максимальную площадь для воздействия источника света (например, таблетки, капсулы и т.п. должны быть разложены одним слоем).

Если прямое воздействие света на ветеринарный лекарственный препарат неприемлемо (например, вследствие окисления ветеринарного лекарственного препарата), образец следует поместить в подходящий инертный прозрачный защитный контейнер (например, кварцевый).

30. Образцы в первичной упаковке следует помещать горизонтально или в поперечном направлении относительно источника света, чтобы обеспечить равномерное воздействие света на образцы. При необходимости образцы переворачивают в процессе исследования.

8.3. Анализ образцов по окончании воздействия света.

31. После окончания воздействия света необходимо исследовать образцы на наличие любых изменений физических свойств (например, внешнего вида, прозрачности или цвета раствора, растворения или распадаемости для таких лекарственных форм, как таблетки, капсулы и т.п.). Следует также провести количественное определение и определение содержания продуктов разложения с помощью метода, соответствующим образом валидированного относительно продуктов, которые могут образоваться при фотохимическом разложении.

32. В случае твердых лекарственных форм ветеринарных лекарственных препаратов для орального применения исследование следует проводить для подходящего количества образцов, например, для 20 таблеток или капсул. Подобные соображения при отборе проб

применяют и к другим образцам, которые могут быть неоднородными после воздействия света; для этого, например, проводят гомогенизацию или растворение всего образца (например, кремов, мазей, суспензий и т.п.).

33. Анализ подвергнутых воздействию света образцов следует проводить одновременно с анализом контрольных образцов, которые параллельно хранились в темноте.

8.4. Хининовая химическая актинометрия.

34. Ниже приведено подробное описание актинометрической методики для контроля воздействия света от флуоресцентной лампы, генерирующей излучение в ближней ультрафиолетовой области. Для других источников света (актинометрических систем) может быть использован аналогичный подход, но каждая актинометрическая система должна быть откалибрована для используемого источника света.

Готовят достаточное количество 2%-го водного раствора хинина моногидрохлорида дигидрата (если необходимо хинин растворяют при нагревании).

Вариант 1.

10 см3 раствора помещают в бесцветную ампулу вместимостью 20 см3, герметично укупоривают и используют в качестве образца. Отдельно помещают 10 см3 раствора в бесцветную ампулу вместимостью 20 см3, герметично укупоривают, заворачивают в алюминиевую фольгу для полной защиты от света и используют в качестве контрольного образца. Образец и контрольный образец подвергают воздействию источника света в течение заданного времени (часов). После прекращения воздействия источника света определяют оптическую плотность образца (Аоп) и контрольного образца (Ак) при

длине волны 400 нм. Рассчитывают разность показателей оптической плотности (А):

А=Аоп-Ак.

Продолжительность воздействия света должна быть достаточной для обеспечения изменения оптической плотности не менее чем на 0,9.

Вариант 2.

Раствором заполняют кварцевую кювету с толщиной слоя 1 см и используют в качестве образца. Отдельно тем же раствором заполняют кварцевую кювету с толщиной слоя 1 см, заворачивают в алюминиевую фольгу для полной защиты от света и используют в качестве контрольного образца. Образец и контрольный образец подвергают воздействию источника света в течение заданного времени (часов). После прекращения воздействия источника света определяют оптическую плотность образца (Аоп) и контрольного образца (Ак) при длине волны 400 нм. Рассчитывают разность показателей оптической плотности (А):

А=Аоп-Ак,

Продолжительность воздействия света должна быть достаточной для обеспечения изменения оптической плотности не менее чем на 0,5.

Могут использоваться альтернативные формы упаковки при условии соответствующей валидации. Допускается использование альтернативных валидированных химических актинометров.

9. Исследования стабильности для определения возможных сроков хранения и использования ветеринарных лекарственных препаратов после первого вскрытия

9.1. Общие сведения.

35. Данные исследования стабильности ветеринарного лекарственного препарата проводятся с целью установления српока хранения и периода, в течение которого может применяться ветеринарный лекарственный препарат в многодозовой первичной упаковке после ее первого вскрытия с сохранением качества, установленного в спецификации.

Положения этого раздела настоящих Требований применимы к ветеринарным лекарственным препаратам в многодозовых первичных упаковках, содержимое которых может подвергнуться микробной контаминации, пролиферации и (или) физико-химическому разложению вследствие многократного нарушения целостности системы укупоривания.

9.2. Выбор образцов для исследований и план исследований.

36. Для исследований используют образцы, относящиеся не менее, чем к двум сериям ветеринарного лекарственного препарата, причем одна из этих серий должна быть с истекающим сроком годности (оставшийся срок годности должен быть не более 20%, если иное не обосновано разработчиком).

37. Исследование следует планировать таким образом, чтобы моделировать применение ветеринарного лекарственного препарата на практике, учитывая объем наполнения первичной упаковки и разведение (подготовку) перед применением. Через промежутки времени, сопоставимые с промежутками, предусмотренными для практического применения ветеринарного лекарственного препарата, из контейнера необходимо удалять соответствующие количества ветеринарного лекарственного препарата, как правило, с помощью методов, которые изложены в инструкции по применению

ветеринарного лекарственного препарата. Хранение и отбор проб следует проводить в обычных условиях окружающей среды, при которых применяется ветеринарный лекарственный препарат.

38. Периодичность определения качественных показателей ветеринарного лекарственного препарата на соответствие требованиям нормативного документа определяется рекомендованным периодом хранения после первого вскрытия, но должна быть не реже одного раза в 7 дней.

9.3. Исследуемые параметры и определение возможных сроков хранения и использования ветеринарного лекарственного препарата после первого вскрытия.

39. В процессе исследования следует контролировать соответствующие физические, химические и микробиологические свойства ветеринарного лекарственного препарата, которые могут подвергнуться изменениям в результате многократного нарушения целостности упаковки. Выбор оцениваемых параметров определяется составом ветеринарного лекарственного препарата и конкретной лекарственной формой. Ниже приведены примеры параметров, которые может понадобиться исследовать:

а) физические: цвет; прозрачность; целость укупорочной системы; механические включения; размер частиц;

б) химические: количественное определение действующих веществ, антимикробных консервантов и (или) антиоксидантов; определение содержания продуктов разложения; pH;

в) микробиологические: общее количество жизнеспособных микроорганизмов; уровень контаминации посторонней микрофлорой или стерильность.

40. Максимальный срок хранения стерильных ветеринарных лекарственных препаратов после первого вскрытия упаковки или после подготовки к введению не должен превышать 28 суток.

41. Условия хранения ветеринарного лекарственного препарата после первого вскрытия могут отличаться от рекомендованных условий хранения в невскрытой упаковке. Если предполагается многократный отбор препарата из упаковки в процессе использования, информацию о сроке хранения после первого отбора и условиях хранения вскрытой упаковки необходимо указывать на упаковке, являющейся потребительской.