

ПРИЛОЖЕНИЕ № 12
к Правилам регулирования
обращения диагностических средств
ветеринарного назначения
на таможенной территории
Евразийского экономического союза

ТРЕБОВАНИЯ
к проведению исследований стабильности диагностических
средств ветеринарного назначения

1. Область применения

1. Настоящие требования применяются при планировании и проведении исследований стабильности диагностических средств ветеринарного назначения (далее - средства), а также при составлении регистрационного досье средства.

2. Исследования стабильности средства проводятся с целью получения данных об изменении качества средства с течением времени под влиянием различных факторов окружающей среды, таких как температура, влажность, а также установления рекомендуемых условий хранения и срока хранения данного средства.

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 средства.

4. Образцы средства должны быть изготовлены с использованием того способа производства, который моделирует окончательный

процесс, планируемый для промышленного производства.

5. Образцы средства должны быть такого же состава и в той же комплектации, что и средство, планируемое 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 средства такого же качества (соответствующего той же спецификации), что и средство, предназначенное для поступления на рынок.

6. Исследование стабильности средства под воздействием стрессовых условий (высокая температура, влажность и др.) можно проводить на одной серии средства.

7. Исследуемые образцы средства должны быть упакованы в первичную упаковку, которая идентична или моделирует упаковку, предлагаемую для хранения и обращения. Если средство 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 компонентом средства повлияет на его стабильность, дополнительно необходимо изучать стабильность при перевернутом положении флакона для оценки взаимодействия средства с укупорочным материалом.

3. Необходимый объём исследований

8. Исследования стабильности должны включать испытания

таких характеристик средства, которые подвержены изменениям при хранении и предположительно могут влиять на качество и (или) эффективность.

9. Необходимо испытывать образцы средства согласно показателям, определенным в соответствующих разделах регистрационного досье.

4. Частота испытаний

10. При долгосрочных исследованиях частота проведения испытаний должна быть достаточной для определения характеристик стабильности. Если предлагаемый период до проведения повторных испытаний (компонентов средства) или всего срока хранения (для средства) 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.

11. 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

12. На момент подачи заявки на регистрацию средства 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 средства.

13. Условия хранения средства при долгосрочных*, промежуточных** и ускоренных*** исследованиях приведены в таблицах 1-3.

Таблица 1.

Средства, предназначенные для хранения в естественных условиях

Вид исследования	Условия хранения (температура и относительная)	Минимальное время исследования стабильности на момент подачи заявки
Долгосрочное	$(25 \pm 2)^\circ\text{C}$ и $(20-80)\%$	12
Промежуточное	$(30 \pm 2)^\circ\text{C}$ и $(20-80)\%$	6 (в случае проведения)
Ускоренное	$(40 \pm 2)^\circ\text{C}$ и $(20-80)\%$	6

Таблица 2.

Средства, предназначенные для хранения в холодильнике

Вид исследования	Условия хранения (температура и относительная)	Минимальное время исследования стабильности на момент подачи заявки
Долгосрочное	$(5 \pm 3)^\circ\text{C}$	12
Ускоренное	$(25 \pm 2)^\circ\text{C}$ и $(20-80)\%$	6

Таблица 3.

Средства, предназначенные для хранения в морозильной камере

Вид исследования	Условия хранения (температура)	Минимальное время исследования стабильности
Долгосрочное	- (20±5) °C	12

* Долгосрочные исследования - исследования стабильности при рекомендованных условиях хранения в течение периода времени, на основании которого будет установлен срок годности средства

** Промежуточные исследования - исследования, проводимые при температуре (30±2)°C и относительной влажности (20-80)%, направленные на умеренное повышение скорости химической деградации или физических изменений компонентов средства, которые планируется долгосрочно хранить при температуре (25±2) °C;

*** Ускоренные исследования - исследования стабильности, спланированные таким образом, чтобы увеличить скорость химического разложения или физического изменения компонентов средства путем создания неблагоприятных (экстремальных) условий хранения.

14. Если долгосрочные исследования проводятся при (25±2)°C и (20-80)% 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 средства должно содержать данные о не менее чем 6-месячном сроке хранения из 12-месячного исследования в промежуточных условиях хранения.

15. Для средства, предназначенного для хранения в морозильной камере, срок хранения должен основываться на данных, полученных в реальном времени при хранении в условиях долгосрочных исследований.

Дополнительно для компонентов средства, предназначенных для хранения в морозильной камере, следует провести испытание на

единичной серии при повышенной температуре (5 ± 3) °C или (25 ± 2) °C.

16. Для компонентов средства, предназначенных для хранения в холодильнике и (или) в морозильной камере необходимо оценить стабильность в случае краткосрочного воздействия повышенной температуры при транспортировании.

17. Для компонентов средства на водной основе, независимо от условий хранения, рекомендуется изучить влияние циклов замораживания и оттаивания на стабильность средства.

6. Оценка результатов исследований

18. Срок годности средства устанавливается по последнему моменту исследования образцов компонентов средства, при котором не происходит «значительных изменений».

«Значительное изменение» для компонента средства означает изменение, при котором он перестает соответствовать спецификации.

«Значительное изменение» для средства означает:

а) изменение количественных показателей специфических компонентов средства при проведении реакции по сравнению с параметрами, определенными в соответствующих разделах регистрационного досье;

б) несоответствие установленным нормативным документом на средство предельным значениям относительно внешнего вида, физических свойств, функциональных характеристик (например, цвет, разделение фаз, способность к ресуспендированию).

19. После выпуска средства в обращение необходимо проводить

мониторинг стабильности средства.

7. Обязательство продолжать исследования стабильности

20. Если регистрационное досье средства содержит данные об исследовании стабильности для трех серий за период, равный предлагаемому сроку хранения, продолжать исследования стабильности не требуется.

21. Если на момент подачи материалов регистрационного досье средства на экспертизу отсутствуют результаты изучения стабильности в реальных условиях хранения в течение всего предполагаемого срока годности, заявитель может включить в регистрационное досье средства 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 средства, произведенного из разных компонентов, использованных для производства средства;

б) на момент подачи материалов регистрационного досье средства на экспертизу доступны результаты исследования стабильности средства 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, компонентов и других «значительных» изменений физико-химических и биологических показателей качества средства. Данный вывод должен быть обоснован статистической оценкой результатов проведенных исследований.
