



T.C. Sağlık Bakanlığı
Türkiye İlaç ve
Tıbbi Cihaz Kurumu

ETKİN MADDELERİN VE BİTMİŞ ÜRÜNLERİN STABİLİTE TESTLERİNE İLİŞKİN KILAVUZ

17.07.2017

İÇİNDEKİLER

1.	GİRİŞ	1
1.1.	Kılavuzun Amacı ve Dayanak	1
1.2.	Kılavuzun Kapsamı	1
1.3.	Genel İlkeler	1
2.	KILAVUZ	2
2.1.	Etkin Madde	2
2.1.1.	Genel	2
2.1.2.	Stres Testi	2
2.1.3.	Serilerin Seçimi	3
2.1.4.	Kap Kapak Sistemi	3
2.1.5.	Spesifikasyonlar	3
2.1.6.	Test Sıklığı	3
2.1.7.	Saklama Koşulları	4
2.1.8.	Stabilite Taahhüdü	6
2.1.9.	Değerlendirme	6
2.1.10.	Ambalaj/Etikette Bulunması Önerilen İfadeler	7
2.2.	Bitmiş ürün	7
2.2.1.	Genel	7
2.2.2.	Fotostabilite Testi	7
2.2.3.	Serilerin Seçimi	7
2.2.4.	Kap Kapak Sistemi	8
2.2.5.	Spesifikasyonlar	8
2.2.6.	Test Sıklığı	8
2.2.7.	Saklama Koşulları	9
2.2.8.	Stabilite Taahhüdü	13
2.2.9.	Değerlendirme	14
2.2.10.	Kısa Ürün Bilgisi (KÜB), Kullanma Talimatı (KT) ve Ambalaj Bilgilerinde Bulunması Önerilen İfadeler	14
2.2.11.	Kullanım Stabilitesi	16
2.2.12.	Bulk Ürünün Bekleme Süresi ve Stabilitesi	17
3.	TERİMLER SÖZLÜĞÜ	18
4.	YÜRÜRLÜK	22
5.	YÜRÜTME	22
6.	EK	23
	Etkin Madde ve Bitmiş Ürün İçin Tekrar-test süresi veya Raf Ömrü Tahmini İçin Verileri Değerlendirmeye Yönelik Karar Ağacı (Dondurulan Ürünler Hariç)	
7.	REFERANSLAR	24

1. GİRİŞ

1.1. Kılavuzun Amacı ve Dayanak

Bu kılavuz 19.01.2005 tarih ve 25705 sayılı Resmî Gazete’de yayımlanan *Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliği* esas alınarak hazırlanmıştır.

Bu kılavuzun amacı, Türkiye’de ruhsat başvurusu için gerekli olan yeni veya bilinen etkin madde ve bunları içeren bitmiş ürünler için stabilite testi gereksinimlerini belirlemektir.

Bu kılavuz, spesifik bilimsel faktörler ve değerlendirilmekte olan materyallerin özellikleri nedeniyle pratikte karşılaşılabilecek olan farklı durumları kapsamaya yetecek kadar esneklik payı bırakmaktadır. Bilimsel olarak haklı gerekçeler bulunması halinde, alternatif yaklaşımlar kullanılabilir.

1.2. Kılavuzun Kapsamı

Bu kılavuz, etkin maddeler ve bunları içeren bitmiş ürünler için ruhsat başvurularında sunulması gereken stabilite bilgilerini ele almaktadır.

Bu kılavuz, kimyasal, bitkisel etkin maddeler ve bunları içeren bitmiş ürünler için geçerli olup radyofarmasötik ürünler, geleneksel bitkisel tıbbi ürünler, biyolojik ve biyoteknoloji yoluyla elde edilen ürünler için geçerli değildir.

Bu kılavuz, önerilen kap ve kapaklardaki belirli dozaj formlarına ilişkin numune alma ve test işlemlerinin özel ayrıntılarını kapsamamaktadır.

1.3. Genel İlkeler

Stabilite testlerinin amacı, bir etkin maddenin ya da bitmiş ürünün kalitesinin sıcaklık, nem ve ışık gibi bir dizi çevresel faktörün etkisi altında zaman içinde nasıl değiştiğine ilişkin kanıt sunmak, etkin madde için tekrar-test süresini veya bitmiş ürün için raf ömrünü ve tavsiye edilen saklama koşullarını belirlemektir.

Bu kılavuz iklim bölgesi I ve II’yi kapsamaktadır.

2. KILAVUZ

2.1. Etkin Madde

2.1.1. Genel

Ruhsat başvurusunda bulunulan bitmiş ürünün içerdiği etkin madde/etkin maddeler için uzun süreli, hızlandırılmış ve gerekirse ara koşul stabilite verilerinin sunulması gereklidir. Genel olarak stabilite sırasında her etkin madde için görünüş, miktar tayini ve bozunma ürünleri değerlendirilmelidir. Değişikliğe duyarlı diğer özellikler de gerekli olduğu durumlarda test edilmelidir.

Üretim yerinin farmakope monografına uygun özelliklerde etkin madde ürettiğini gösterir dokümanın (Avrupa Farmakopesi Uygunluk Sertifikası, CEP) sunulması ve dokümanda tekrar-test süresinin belirtilmesi koşuluyla etkin madde stabilite verilerinin sunulmasına gerek yoktur. Ancak CEP’te tekrar-test süresinin belirtilmediği durumlarda etkin maddeye ait stabilite verileri sunulmalıdır.

Tekrar-test süresinin belirtildiği CEP belgesine sahip olmayan birden fazla etkin madde üretim yeri söz konusu olduğu durumlarda, her bir üretim yerinden temin edilecek etkin maddeye ait stabilite verilerinin sunulması gereklidir.

2.1.2. Stres Testleri

Etkin maddenin stres testleri, muhtemel bozunma ürünlerinin tespit edilmesine yardımcı olabilir. Bu da bozunma yollarının, molekülün stabilitesinin belirlenmesine ve kullanılan analitik yöntemlerin uygunluğunun gösterilmesine yardımcı olabilir. Bununla birlikte, uzun süreli ve hızlandırılmış stabilite çalışmaları sonucunda etkin maddeye ait bilinen belirli bazı bozunma ürünlerinin oluşmadığının gösterildiği durumlarda bu bozunma ürünleri için stres testi yapılmasına gerek olmayabilir.

Bitkisel ürünler için stres testi genellikle gerekli görülmez.

Stres testinin niteliği, etkin maddeye ve ilgili bitmiş ürünün farmasötik şekline bağlı olabilir. Stres testleri tek bir etkin madde serisi üzerinde gerçekleştirilebilir. Bu testler sıcaklıkların (hızlandırılmış testler için 10 °C’lik artışlarla, örnek: 50 °C, 60 °C vb.), uygun durumlarda nemin (örnek: % 75 Bağıl Nem ya da üzeri), oksidasyonun ve fotolizin etkin madde üzerindeki etkisini içermelidir. Test, etkin maddenin çözelti ya da süspansiyon içindeyken geniş bir aralıktaki pH değerinde hidrolize karşı duyarlılığını da değerlendirmelidir. Fotostabilite testleri, stres testlerinin bütünüleyici bir parçası olmalıdır.

Stres testinin amacı etkin maddeyi tamamen bozundurmak değil, genellikle etkin maddenin % 10-30'unun bozunmasına neden olmaktır. Bu hedef bazı bozunma ürünlerinin ortaya çıkabileceği ancak ikincil ürünler üretmek için yeterli olmayacak şekilde seçilir. Bu nedenle etkin maddenin özellikle belirli bir stres faktörüne duyarlı olduğu durumlarda, koşullar ve sürenin değiştirilmesi gerekebilir. Stres testinin başlatılmasından 10 gün sonra hala bozunma ürünlerinin ortaya çıkmadığı durumlarda, etkin madde belirli stres koşulları altında stabil sayılır.

Bilinen etkin maddeler için aşağıdaki yaklaşımlar kullanılabilir:

a) Bir etkin madde, resmi bir farmakope monografında (Türk Farmakopesi, Avrupa Farmakopesi ya da Avrupa Birliği Üye Devlet Farmakopesi, Amerikan Farmakopesi, İngiliz Farmakopesi, Japon Farmakopesi) tanımlandığında ve bu monografin gerekliliklerini tam olarak yerine getirdiği takdirde, “saflık testi” ve/veya “safsızlıklar ile ilgili kısım” başlıkları altında isimleri

verilen bozunma ürünlerine ilişkin verilere gerek olmadığından stres testi yapılmasına gerek yoktur.

b) Resmi bir farmakope monografında tanımlanmayan etkin maddeler için iki seçenek mevcuttur:

-Mümkün olduğu durumlarda, önerilen bozunma yollarının desteklenmesi için literatürde yer alan ilgili verilerin sunulması kabul edilebilir.

-Resmi farmakopeler de dâhil olmak üzere bilimsel literatürde veri mevcut olmadığı durumlarda stres testlerinin gerçekleştirilmesi gerekir.

2.1.3. Serilerin Seçimi

Yeni etkin maddeler için resmi stabilite verileri, en az üç primer etkin madde serisinden elde edilmelidir. Seriler, üretim serileri için kullanılan son işlemi yansıtan bir üretim yöntemi ve prosedürü kullanılarak ve üretim serileriyle aynı sentetik yoldan en az pilot ölçekte üretilmelidir. Resmi stabilite çalışmalarında yer alan etkin madde serilerinin genel kalitesi, bir üretim ölçeğinde üretilen maddenin kalitesini temsil etmelidir.

Bilinen etkin maddeler için başvurunun 3.2.S.2 bölümünde açıklanan aynı üretim yöntemi ve prosedürü ile üretilmiş en az iki üretim ölçekli veya en az üç pilot ölçekli seriye ait hızlandırılmış ve uzun süreli stabilite verileri sunulmalıdır.

Başka destekleyici bilgiler verilebilir.

2.1.4. Kap Kapak Sistemi

Stabilite çalışmaları, saklama ve dağıtım için önerilen kap kapak sistemiyle aynı ya da aynı özellikleri yansıtan benzer bir kap kapak sistemiyle ambalajlanmış etkin madde üzerinde yürütülmelidir.

2.1.5. Spesifikasyonlar

Stabilite çalışmaları, etkin maddenin saklanması sırasında değişikliğe duyarlı olan ve kalitesini, etkililiğini ve/veya güvenliliğini etkilemesi muhtemel olan özelliklerinin test edilmesini de içermelidir. Test; gerekli olduğu durumlarda, fiziksel, kimyasal, biyolojik ve mikrobiyolojik özellikleri kapsamalıdır. Valide edilmiş stabilite göstergeli analitik yöntemler kullanılmalıdır.

Kabul kriterleri; sayısal sınırlar, aralıklar ve bazı spesifik testler için tanımları kapsar. Bu kriterler her bir safsızlık ve bunların toplamı için üst sınırları içermelidir.

Her bir safsızlık ve toplam safsızlık için üst sınırların gerekçelendirilmesi, güvenilirlik ve/veya etkililik ile ilgili değerlendirmelere dayandırılmalıdır. Resmi bir farmakope monografında (Türk Farmakopesi, Avrupa Farmakopesi ya da Avrupa Birliği Üye Devlet Farmakopesi, Amerikan Farmakopesi, İngiliz Farmakopesi, Japon Farmakopesi) tanımlı etkin maddeler için testler, monografa uygun olarak ya da monografteki teste karşı çapraz-valide edilmiş stabilite göstergeli analitik bir yöntem kullanılarak gerçekleştirilmelidir. Üretim yönteminden kaynaklanabilecek tüm olası safsızlıkların (proses kaynaklı safsızlıklar ve bozunma ürünleri) yeterli şekilde kontrol edildiğine dair gerekçelendirme dosyanın ilgili bölümünde sunulmalıdır.

2.1.6. Test Sıklığı

Uzun süreli çalışmalarda testlerin sıklığı etkin maddenin stabilite profilinin belirlenmesi için yeterli olmalıdır. Testlerin uzun süreli saklama koşulundaki sıklığı, normalde ilk yıl için 3 ayda bir, ikinci yıl için 6 ayda bir ve daha sonrası için, önerilen tekrar-test süresi boyunca, yılda bir

olmalıdır.

Hızlandırılmış saklama koşulunda, başlangıç ve son zaman noktaları dâhil olmak üzere, 6 aylık bir çalışmadan en az üç zaman noktası (örnek: 0., 3. ve 6. ay) tavsiye edilmektedir. Ürünün geliştirilmesine ilişkin deneyimlere dayanarak, hızlandırılmış çalışmalardan elde edilen sonuçlarda önemli bir değişiklik olacağı öngörüldüğünde, son zaman noktasında numuneler ilave edilerek ya da çalışma tasarımına dördüncü bir zaman noktası dâhil edilerek testlerin artırılması gerekmektedir.

Hızlandırılmış saklama koşulundaki önemli bir değişikliğin sonucu olarak ara koşul stabilite testi yapıldığı durumlarda, başlangıç ve son zaman noktaları dâhil olmak üzere, 12 aylık bir çalışmadan en az dört zaman noktası (örnek: 0., 6., 9. ve 12. ay) tavsiye edilmektedir.

2.1.7. Saklama Koşulları

Genel olarak bir etkin madde, termal stabilitesinin ve gerekli olması halinde neme karşı duyarlılığının test edilmesine imkân veren saklama koşulları altında (uygun toleranslarla) değerlendirilmelidir. Saklama koşulları ve seçilen çalışmaların uzunluğu; saklama, nakliye ve sonraki kullanımları kapsayacak yeterlilikte olmalıdır.

Ruhsat başvurusu sırasında sunulan stabilite verileri önerilen tekrar-test süresini kapsayacak bir süre boyunca devam ettirilmelidir. Ruhsat başvurusunun değerlendirme süreci boyunca biriken ilave veriler Kuruma sunulmalıdır. Hızlandırılmış ve gerekli olması halinde ara koşul stabilite verileri, ambalaj/etikette belirtilen saklama koşulları dışındaki kısa süreli sıcaklık değişimlerinin (nakliye sırasında oluşabilecekler gibi) etkisini değerlendirmek için kullanılabilir.

Etkin maddeler için uzun süreli, hızlandırılmış ve gerekli olması halinde ara koşul stabilite testlerine ait koşullar aşağıdaki bölümlerde detaylandırılmıştır.

Gerekli olduğu durumlarda, alternatif saklama koşulları kullanılabilir.

2.1.7.1. Genel durum

Çalışma	Saklama koşulu	Ruhsat başvurusu sırasında verilerin kapsadığı minimum süre	
		Yeni etkin madde	Bilinen etkin madde
Uzun süreli*	25 °C ± 2°C / % 60 BN ± % 5 BN ya da 30 °C ± 2°C / % 65 BN ± % 5 BN	12 ay	6 ay
Ara koşul**	30 °C ± 2°C / % 65 BN ± % 5 BN	6 ay	6 ay
Hızlandırılmış	40 °C ± 2°C / % 75 BN ± % 5 BN	6 ay	6 ay

BN: Bağlı nem

*Uzun süreli stabilite çalışmalarının 25°C ± 2°C / % 60 BN ± % 5 BN ya da 30°C ± 2°C / % 65 BN ± % 5 BN'de gerçekleştirilmesine başvuru sahibi karar verir. 30°C ± 2°C / % 75 BN ± % 5 BN gibi zorlanmış koşullarda gerçekleştirilen stabilite çalışmaları, 25°C ± 2°C / % 60 BN ± % 5 BN ve 30°C ± 2°C / % 65 BN ± % 5 BN'de gerçekleştirilen çalışmalara alternatif olabilir.

** Uzun süreli stabilite çalışmalarının 30°C ± 2°C / % 65 BN ± % 5 BN' de yapıldığı durumlarda, ara koşulda çalışma yapılmasına gerek yoktur.

Hızlandırılmış saklama koşulundaki 6 aylık testler sırasında herhangi bir zamanda “önemli değişiklik” meydana gelmesi halinde, ara koşul stabilite testlerinin gerçekleştirilmesi ve önemli

değişiklik kriterlerine göre değerlendirilmesi gerekir. Ara koşul stabilite testleri, aksi yönde gerekçeler verilmediği takdirde, tüm testleri içermelidir. İlk başvuru ara saklama koşulunda yapılmış en az 6 aylık verileri içermelidir ve daha sonra 12 aya tamamlanmış çalışmanın sonuçları sunulmalıdır.

Bir etkin madde için “önemli değişiklik”, etkin maddenin spesifikasyonlarının karşılanmaması olarak tanımlanmaktadır.

2.1.7.2. Buzdolabında saklanması gereken etkin maddeler

Çalışma	Saklama koşulu	Ruhsat başvurusu sırasında verilerin kapsadığı minimum süre	
		Yeni etkin madde	Bilinen etkin madde
Uzun süreli	5°C ± 3°C	12 ay	6 ay
Hızlandırılmış*	25°C ± 2°C / % 60 BN ± % 5 BN	6 ay	6 ay

*30°C ± 2°C / % 65 BN ± % 5 BN veya 30°C ± 2°C / % 75 BN ± % 5 BN gibi zorlanmış koşullarda gerçekleştirilen stabilite çalışmaları, 25°C ± 2°C / % 60 BN ± % 5 BN’de gerçekleştirilen çalışmalara alternatif olabilir.

Hızlandırılmış saklama koşulunda 3 ila 6 ay arasındaki verilerde önemli bir değişiklik olması halinde, önerilen tekrar-test süresi uzun süreli saklama koşulunda mevcut olan gerçek zamanlı verilere dayandırılmalıdır.

Hızlandırılmış saklama koşulunda ilk 3 aylık test içinde önemli bir değişiklik olması halinde, ambalajda belirtilen saklama koşulları dışındaki kısa süreli sıcaklık değişimlerinin (nakliye sırasında oluşabilecekler gibi) etkisi değerlendirilmelidir. Bu değerlendirme, gerekli olduğu durumlarda, tek bir etkin madde serisi üzerinde 3 aydan daha kısa bir süre boyunca ancak normalden daha sık olarak yapılacak başka testler ile desteklenebilir. İlk üç ay içinde önemli bir değişikliğin meydana geldiği durumlarda, etkin maddenin 6 ay boyunca test edilmeye devam edilmesine gerek yoktur.

2.1.7.3. Dondurucuda saklanması gereken etkin maddeler

Çalışma	Saklama koşulu	Ruhsat başvurusu sırasında verilerin kapsadığı minimum süre	
		Yeni etkin madde	Bilinen etkin madde
Uzun süreli	- 20°C ± 5°C	12 ay	6 ay

Dondurucuda saklanması gereken etkin maddeler için tekrar-test süresi, uzun süreli saklama koşullarında elde edilen gerçek zamanlı verilere dayanmalıdır. Dondurucuda saklanması gereken etkin maddeler için hızlandırılmış bir saklama koşulu bulunmadığından, ambalajda belirtilen saklama koşulu dışındaki kısa süreli sıcaklık değişimlerinin (nakliye sırasında oluşabilecekler gibi) etkisini değerlendirmek için uygun bir süre boyunca yüksek sıcaklıkta (örnek: 5°C ± 3°C ya da 25°C ± 2°C ya da 30°C ± 2°C gibi zorlanmış koşullarda yapılan çalışmalar alternatif olarak kabul

edilebilir) bekletilerek test edilen tek bir seriye ilişkin verilerin sunulması gerekir.

2.1.7.4. -20°C'nin altındaki sıcaklıklarda saklanması gereken etkin maddeler

Etkin maddenin -20°C'nin altında saklanması gerektiği durumlarda etkin maddeye özel olarak değerlendirme yapılmalıdır.

2.1.8. Stabilite Taahhüdü

Primer serilere ilişkin mevcut uzun süreli stabilite verilerinin, önerilen tekrar-test süresini kapsamadığı durumlarda, tekrar-test süresinin kesin olarak belirlenmesi için raf ömrünün onaylandığı tarihte onay sonrası stabilite çalışmalarının devam ettirileceği yönünde bir taahhütte bulunulmalıdır.

Başvurunun önerilen tekrar-test süresini kapsayan üç üretim serisine ilişkin uzun süreli stabilite verilerini içerdiği durumlarda, onay sonrası için bir taahhütte bulunulmasına gerek yoktur. Aksi takdirde aşağıdaki taahhütlerden biri verilmelidir:

1. Başvurunun üç üretim serisine ilişkin stabilite çalışmalarından elde edilen uzun süreli stabilite verilerinin tamamını içermemesi halinde, bu çalışmaların önerilen tekrar-test süresi boyunca devam ettirileceği yönünde bir taahhütte bulunulmalıdır.
2. Başvurunun üçten daha az sayıda üretim serisine ilişkin stabilite çalışmalarından elde edilen verileri içermesi halinde, bu çalışmaların önerilen tekrar-test süresi boyunca devam ettirileceği ve önerilen tekrar-test süresi boyunca uzun süreli stabilite çalışmalarına toplamda üç seri olacak şekilde üretim serilerinin eklenmesi yönünde bir taahhütte bulunulmalıdır.
3. Başvurunun pilot ölçekli serilere ilişkin stabilite çalışmalarından elde edilen verileri içermesi halinde, ilk üç üretim serisinde uzun süreli stabilite çalışmalarının önerilen tekrar-test süresi boyunca yapılacağına dair bir taahhütte bulunulmalıdır.

Stabilite taahhüdüne yönelik uzun süreli çalışmalarda kullanılan stabilite protokolü, aksi bilimsel olarak gerekçelendirilmedikçe, primer seriler için kullanılan protokol ile aynı olmalıdır.

2.1.9. Değerlendirme

Stabilite çalışmasının amacı; en az iki ya da üç etkin madde serisinin test edilmesine ve elde edilen stabilite verilerinin uygun olması halinde; fiziksel, kimyasal, biyolojik ve mikrobiyolojik testlerin sonuçları dâhil olmak üzere değerlendirilmesine dayanarak, benzer koşullar altında üretilecek tüm etkin madde serileri için geçerli bir tekrar-test süresinin belirlenmesidir. Her bir serinin değişkenlik derecesi, gelecekteki bir üretim serisinin belirlenmiş olan tekrar-test süresi boyunca spesifikasyonlara uygun kalacağı yönündeki güvenilirliği etkilemektedir.

Başvuru sahibi tarafından ruhsat başvuru dosyasında talep edilen tekrar-test süresi, stabilite verilerinde bozunmanın ve seriler arası değişikliğin çok az olduğu durumlarda kabul edilir. Bu koşullar ve yeterli gerekçelendirmenin sağlanması şartıyla, standart istatistiksel analizler yapılmayabilir.

Gerekli olduğu durumlarda, zamanla değişmesi beklenen nicel bir özelliğe ilişkin verilerin analiz edilmesine yönelik yaklaşımlardan biri, ortalama eğrisinin tek yönlü %95 güven aralığının kabul

kriteriyle kesiştiği zamanın belirlenmesidir. Analiz sonuçlarının seriler arasında değişkenliğin az olduğunu göstermesi halinde, verilerin tek bir kestirim dahilinde birleştirilerek verilmesi avantajlı olacaktır. Birden fazla seriden elde edilen veriyi birleştirmenin uygun olmaması halinde, tekrar-test süresi bir serinin kabul kriterleri içinde kalması beklenen minimum süreye dayanmalıdır.

Etkin maddenin bozunma özellikleri, verilerin doğrusal regresyon analizine uygunluğunu belirleyecektir. Tüm serilere ve uygun durumlarda birleştirilmiş serilere ilişkin verilerin varsayılan bozunma doğrusuna ya da eğrisine uygunluğunu test etmek için istatistiksel yöntemler kullanılmalıdır.

Yapılacak herhangi bir değerlendirme sadece etkin madde miktarını değil, aynı zamanda bozunma ürünlerinin düzeylerini ve diğer gerekli özelliklerini de kapsamalıdır.

Değerlendirmeye yardımcı olması için ekte verilen karar ağacına bakınız.

2.1.10. Ambalaj/Etikette Bulunması Önerilen İfadeler

Etkin maddenin ambalajında/etiketinde belirtilmek üzere, stabilite değerlendirmesine dayanarak saklama koşulu belirlenmelidir. Gerekli olduğu durumlarda, özellikle donmayı tolere edemeyen etkin maddeler için özel talimatlar oluşturulmalıdır. “Ortam koşulları” ya da “oda sıcaklığı” gibi net olmayan terimlerden kaçınılmalıdır.

Stabilite bilgisine dayanarak bir tekrar-test süresi belirlenmeli ve tekrar test tarihi uygulanabilir olduğu takdirde ambalaj/etikette gösterilmelidir.

2.2. Bitmiş Ürün

2.2.1. Genel

Bitmiş ürün için resmi stabilite çalışmalarının tasarımı, etkin maddelerin ve dozaj şeklinin özelliklerine ilişkin bilgilere dayandırılmalıdır.

Saklamaya ilişkin olası değişiklikler ve resmi stabilite çalışmalarında test edilecek özelliklerin seçimine dair gerekçeler belirtilmelidir.

Birden fazla etkin madde üretim yeri söz konusu olduğunda; etkin maddelerin üretim yönteminde, kalitatif ve kantitatif impürite profillerinde veya fizikokimyasal özelliklerinde farklılık olması durumunda her bir üretim yerinden temin edilecek etkin madde ile üretilen bitmiş ürüne ait stabilite verilerinin sunulması gerekmektedir.

Birden fazla bitmiş ürün üretim yeri söz konusu olduğunda, her bir üretim yerinde üretilen bitmiş ürüne ait stabilite verilerinin sunulması gereklidir.

2.2.2. Fotostabilite Testi

Fotostabilite testi, gerekli olduğu durumlarda, bitmiş ürünün en az bir primer serisi üzerinde gerçekleştirilmelidir. Fotostabilite testi için standart koşullar ICH Q1B’de açıklanmıştır.

2.2.3. Serilerin Seçimi

Başvuru sırasında; piyasaya sunulması planlanan ürün ile aynı formülasyon, dozaj şekli ve kapak sistemi sahip serilere ait stabilite çalışmalarından elde edilen veriler sunulmalıdır. Primer seriler için kullanılan üretim yöntemi, üretim serilerinde uygulanacak olan yöntemi yansıtmalı ve piyasaya sunulması amaçlanan ürün ile aynı kaliteye sahip olan ve aynı spesifikasyonları karşılayan bir ürün vermelidir. Mümkün olduğu durumlarda, bitmiş ürün serileri farklı etkin madde serileri

kullanılarak üretilmelidir.

Yeni etkin madde içeren bitmiş ürünler için en az üç primer seriye ait stabilite çalışmalarından elde edilen veriler sunulmalıdır. Üç seriden ikisi en az pilot ölçekli olmalıdır, üçüncü seri gerekçelendirilmesi halinde pilot ölçekli seriden daha küçük olabilir.

Bilinen etkin madde içeren bitmiş ürünler için iki seçenek kabul edilebilir:

a) Geleneksel dozaj şekilleri (örnek: hemen salım sağlayan katı dozaj şekilleri, çözeltiler) için ve etkin maddenin/maddelerin stabil olduğunun bilindiği durumlarda, en az iki pilot ölçekli seriye ilişkin stabilite verileri kabul edilebilir.

b) Etkin madde/maddelerin stabil olmadığı bilindiği durumlarda, üç primer seriye ilişkin stabilite verileri sunulmalıdır. Üç seriden ikisi en azından pilot ölçekli olmalıdır, üçüncü seri gerekçelendirilmesi halinde pilot ölçekli seriden daha küçük olabilir.

Stabilite çalışmaları, bloklama (bracketing) ya da matriks tasarım uygulanmadığı müddetçe; bitmiş ürünün her bir yitiliği ve çoklu dozlu ürünlerde (örnek: şurup, krem, çoklu dozlu göz damlası ve benzeri) her bir ambalaj boyutu üzerinde gerçekleştirilmelidir.

Diğer destekleyici veriler de sunulabilir.

2.2.4. Kap Kapak Sistemi

Stabilite testi, piyasaya sunulması planlanan kap kapak sistemi ile ambalajlanmış ürün (geçerli olduğu durumlarda, dış ambalaj ve etiket de dâhil) üzerinde gerçekleştirilmelidir. Ürünün ambalajı dışında ya da diğer ambalaj materyalleri ile gerçekleştirilen stabilite çalışmaları, stres testinin bir parçasını teşkil edebilir ya da destekleyici bilgi olarak sunulabilir.

2.2.5. Spesifikasyonlar

Stabilite çalışmaları, bitmiş ürünün saklanması sırasındaki değişikliklere karşı duyarlı olan ve kalite, etkililik ve/veya güvenliliği etkilemesi muhtemel olan özelliklerin test edilmesini içermelidir. Stabilite çalışmaları kapsamında bulunan testler, uygun olduğu durumlarda, fiziksel, kimyasal, biyolojik ve mikrobiyolojik testleri, koruyucu içeriği (örnek: antioksidan, antimikrobiyal koruyucu) ve işlevsellik testlerini (örnek: doz iletim sistemi için) kapsamalıdır. Analitik yöntemler valide edilmiş ve stabilite göstergeli olmalıdır.

Raf ömrü kabul kriterleri, eldeki tüm stabilite verilerinin değerlendirilmesi ile belirlenmelidir. Stabilite değerlendirmesine ve saklama sırasındaki değişikliklere dayanarak raf ömrü ve serbest bırakma kabul kriterleri arasında farklılıklar bulunabilir. Antimikrobiyal koruyucu içeriği için serbest bırakma ve raf ömrü kabul kriterleri arasındaki farklılıklar, pazarlanması amaçlanan nihai formülasyon ile ilaç geliştirme çalışmaları sırasında gösterilen kimyasal içerik ve ürünün koruyucu etkinliği arasında doğrulanmış bir korelasyonla desteklenmelidir. Koruyucu içeriği bakımından serbest bırakma ve raf ömrü kabul kriterleri arasında bir farklılık olup olmamasından bağımsız olarak, bitmiş ürünün bir primer stabilite serisi doğrulama amacıyla önerilen raf ömrü sonunda koruyucu içeriğine ek olarak antimikrobiyal koruyucu etkinliği bakımından test edilmelidir.

2.2.6. Test Sıklığı

Uzun süreli çalışmalarda testlerin sıklığı, bitmiş ürünün stabilite profilinin belirlenmesi için yeterli olmalıdır. Testlerin uzun süreli saklama koşulundaki sıklığı normal olarak ilk yıl için 3

ayda bir, ikinci yıl için 6 ayda bir ve daha sonrası için yılda bir olmalıdır.

Hızlandırılmış saklama koşulunda, başlangıç ve son zaman noktaları da dâhil olmak üzere, 6 aylık bir çalışmada en az üç zaman noktası (örnek: 0., 3. ve 6. ay) tavsiye edilmektedir. (Ürünün geliştirilmesine ilişkin deneyimlere dayanarak) hızlandırılmış çalışmalardan elde edilen sonuçlarda önemli bir değişiklik olacağı öngörüldüğünde, ya son zaman noktasında numuneler ilave edilerek ya da çalışma tasarımına dördüncü bir zaman noktası dâhil edilerek testlerin artırılması gerekmektedir. Hızlandırılmış saklama koşulundaki önemli bir değişikliğin sonucu olarak ara koşulda stabilite testi yapıldığı durumlarda, başlangıç ve son zaman noktaları da dâhil olmak üzere, 12 aylık bir çalışmadan en az dört zaman noktası (örnek: 0., 6., 9. ve 12. ay) tavsiye edilmektedir. Gerekçelendirildiği takdirde matriks ya da bloklama (bracketing) gibi tasarımlar uygulanabilir.

2.2.7 Saklama Koşulları

Genel olarak bitmiş ürün, termal stabilitesinin ve gerekli olması halinde neme karşı duyarlılığının test edilmesine imkân veren saklama koşulları altında (uygun toleranslarla) değerlendirilmelidir. Saklama koşulları ve seçilen çalışmaların uzunluğu saklama, nakliye ve sonraki kullanımları kapsayacak yeterlilikte olmalıdır.

Ruhsat başvurusu sırasında sunulan stabilite verileri önerilen raf ömrünü kapsayacak bir süre boyunca devam ettirilmelidir. Ruhsat başvurusunun değerlendirme süreci boyunca elde edilen ilave veriler, Kuruma sunulmalıdır. Hızlandırılmış ve gerekli olması halinde ara koşul stabilite verileri, ambalajda belirtilen saklama koşulları dışındaki kısa süreli sıcaklık değişimlerinin (nakliye sırasında oluşabilecekler gibi) etkisini değerlendirmek için kullanılabilir.

Bitmiş ürünler için uzun süreli, hızlandırılmış ve gerekli olması halinde ara koşul saklama sıcaklıkları aşağıdaki bölümlerde detaylandırılmıştır.

Gerekli olduğu durumlarda, alternatif saklama koşulları kullanılabilir.

2.2.7.1. Genel durum

Çalışma	Saklama koşulu	Ruhsat başvurusu sırasında verilerin kapsadığı minimum süre	
		Yeni etkin madde içeren bitmiş ürün	Bilinen etkin madde içeren bitmiş ürün
Uzun süreli*	25°C ± 2°C / % 60 BN ± % 5 BN ya da 30°C ± 2°C / % 65 BN ± % 5 BN	12 ay	6 ay
Ara koşul**	30°C ± 2°C / % 65 BN ± % 5 BN	6 ay	6 ay
Hızlandırılmış	40°C ± 2°C / % 75 BN ± % 5 BN	6 ay	6 ay

*Uzun süreli stabilite çalışmalarının 25°C ± 2°C / % 60 BN ± % 5 BN ya da 30°C ± 2°C / % 65 BN ± % 5 BN'de gerçekleştirilmesine başvuru sahibi karar verir. 30°C ± 2°C / % 75 BN ± % 5 BN gibi zorlanmış koşullarda

gerçekleştirilen stabilite çalışmaları, $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C} / \% 60 \text{ BN} \pm \% 5 \text{ BN}$ ve $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C} / \% 65 \text{ BN} \pm \% 5 \text{ BN}$ 'de gerçekleştirilen çalışmalara alternatif olabilir.

**Uzun süreli stabilite çalışmalarının $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C} / \% 65 \text{ BN} \pm \% 5 \text{ BN}$ ' de yapıldığı durumlarda, ara koşulda çalışma yapılmasına gerek yoktur.

Hızlandırılmış saklama koşulundaki 6 aylık testler sırasında herhangi bir zamanda “önemli değişiklik” meydana gelmesi halinde, ara koşul stabilite çalışmalarının gerçekleştirilmesi ve önemli değişiklik kriterlerine göre değerlendirilmesi gerekir. Ara saklama koşulundaki testler, aksi yönde gerekçeler verilmediği takdirde, tüm testleri içermelidir. Başvuru sırasında ruhsat dosyası, ara saklama koşulunda 12 aylık bir çalışmadan elde edilen en az 6 aylık verileri içermelidir.

Genel olarak, bir bitmiş ürün için “önemli değişiklik” şu şekilde tanımlanmaktadır:

1. Miktar tayini test sonucunda başlangıç değerinden % 5'lik bir değişiklik olması ya da biyolojik/immünolojik prosedürler kullanılıyorsa potens için kabul kriterlerinin karşılanamaması (vitaminler gibi bozunma potansiyeli bilinen bazı ürünler hariç),
2. Kabul limitlerini aşan herhangi bir bozunma ürünü bulunması,
3. Görünüm, fiziksel özellikler ve işlevsellik testi (örnek: renk, faz ayrımı, tekrar süspande olabilirlik, kekleşme, sertlik, her uygulamadaki doz iletimi) bakımından kabul limitlerinin karşılanamaması. Ancak hızlandırılmış koşullar altında fiziksel özelliklerde beklenen bazı değişikliklerin (örnek: supozituarların yumuşaması, kremlerin erimesi, transdermal ürünler için yapışkanlık özelliğinin kısmi kaybı) meydana gelmesi bu kapsamın dışındadır.

Ayrıca dozaj şekli için uygun olduğu durumlarda:

4. pH için kabul limitlerinin karşılanamaması,
5. 12 dozaj birimi için çözünme bakımından kabul limitlerinin karşılanamaması.

2.2.7.2. Geçirgen olmayan kaplarda ambalajlanan bitmiş ürünler

Neme karşı hassasiyet ya da çözücü kaybı olasılığı, nemin ya da çözücünün geçişine karşı kalıcı bir engel sağlayan geçirgen olmayan kaplarda ambalajlanan bitmiş ürünler için sorun teşkil etmemektedir.

2.2.7.3. Yarı geçirgen kaplarda ambalajlanan bitmiş ürünler

Yarı geçirgen kaplarda ambalajlanan su bazlı ürünler fiziksel, kimyasal, biyolojik ve mikrobiyolojik testlere ek olarak potansiyel su kaybı bakımından da değerlendirilmelidir. Bu değerlendirme düşük bağıl nem koşulları altında gerçekleştirilebilir. Nihai olarak, yarı geçirgen kaplarda saklanan su bazlı bitmiş ürünlerin düşük bağıl neme sahip ortamlara dayanabildiği gösterilmelidir. Su içermeyen, çözücü bazlı ürünler için karşılaştırılabilir başka yaklaşımlar geliştirilebilir.

Çalışma	Saklama koşulu	Ruhsat başvurusu sırasında verilerin kapsadığı minimum süre	
		Yeni etkin madde içeren bitmiş ürün	Bilinen etkin madde içeren bitmiş ürün
Uzun süreli*	25°C ± 2°C / % 40 BN ± % 5 BN ya da 30°C ± 2°C / % 35 BN ± % 5 BN	12 ay	6
Ara koşul**	30°C ± 2°C / % 65 BN ± % 5 BN	6 ay	6 ay
Hızlandırılmış	40°C ± 2°C / % 25 BN'den fazla olmamalı	6 ay	6 ay

*Uzun süreli stabilite çalışmalarının 25°C ± 2°C / % 40 BN ± % 5 BN'de ya da 30°C ± 2°C / % 35 BN ± % 5 BN'de gerçekleştirileceğine başvuru sahibi karar verir.

** Uzun süreli stabilite çalışmalarının 30°C ± 2°C / % 35 BN ± % 5 BN' de yapıldığı durumlarda, ara koşulda çalışma yapılmasına gerek yoktur.

Hızlandırılmış saklama koşulunda 6 aylık test sırasında su kaybı dışında önemli bir değişikliğin meydana gelmesi durumunda, genel durum kapsamında açıklandığı gibi, 30°C'de sıcaklığın etkisinin değerlendirilmesi için ara saklama koşulunda stabilite çalışmalarının gerçekleştirilmesi gerekir. Hızlandırılmış saklama koşulunda yalnızca su kaybı yönündeki önemli bir değişiklik, ara saklama koşulunda test yapılmasını gerektirmez. Ancak bitmiş ürün 25°C / % 40 BN koşulunda saklandığı zaman, önerilen raf ömrü boyunca önemli bir su kaybı meydana gelmeyeceğinin garanti edilmesi gerekmektedir.

Yarı geçirgen kapta ambalajlanan bir ürün için 40°C / % 25 BN değerinde 3 aylık saklama sonunda başlangıç değerinden % 5'lik bir su kaybı olması önemli bir değişiklik olarak düşünülür. Ancak küçük kaplar (1 ml ya da daha az) ya da birim dozlu ürünler için 40°C/ % 25 BN değerinde 3 aylık saklama sonunda % 5'lik ya da daha fazla bir su kaybı gerekçelendirildiği takdirde uygun olabilir.

Yukarıdaki tabloda tavsiye edildiği gibi referans bağıl nem koşulunda (uzun süreli ya da hızlandırılmış testler için) çalışma yapılmasına alternatif bir yaklaşım da daha yüksek bağıl nem altında stabilite çalışmalarının yapılması ve hesaplama yoluyla referans bağıl nem koşulunda su kaybının bulunmasıdır. Kap kapak sistemi için geçirgenlik katsayısının deneysel olarak belirlenmesi ile ya da aşağıdaki örnekte gösterildiği gibi aynı sıcaklıkta iki nem koşulu arasındaki su kaybı oranları kullanılarak gösterilebilir. Bir kap kapak sistemi için geçirgenlik katsayısı, önerilen bitmiş ürün için en kötü koşul (örnek: ürünün farklı konsantrasyonları arasından en fazla seyreltilmiş olanı) kullanılarak deneysel olarak belirlenebilir.

Su kaybının belirlenmesine yönelik bir örnek:

Belirli bir kap kapak sistemi, kap boyutu ve dolmuş hacmine sahip bir ürün için, referans bağıl nemdeki su kaybı oranının belirlenmesine yönelik uygun yaklaşımlardan biri, aynı sıcaklıkta alternatif bir bağıl nemde ölçülen su kaybı oranının aşağıdaki tabloda verilen katsayılar ile

çarpılmasıdır. Saklama süresi boyunca alternatif bağıl nemde doğrusal bir su kaybı oranı gösterilmelidir.

Örneğin, 40°C’de % 25’den fazla olmayan BN değerinde hesaplanan saklama sırasındaki su kaybı oranı, % 75 BN değerinde ölçülen su kaybı oranının 3.0 ile çarpımı ile hesaplanabilir.

Referans bağıl nem	Aynı sıcaklıkta genel test koşulları	Belirli bir sıcaklıktaki su kaybı oranlarının katsayısı
25°C / % 40 BN	25°C / % 60 BN	1.5 = (100-40) : (100-60)
30°C / % 35 BN	30°C / % 65 BN	1.9 = (100-35) : (100-65)
30°C / % 35 BN	30°C / % 75 BN	2.6 = (100-35) : (100-75)
40°C / % 25 BN	40°C / % 75 BN	3.0 = (100-25) : (100-75)

Bağıl nem koşullarında yukarıdaki tabloda gösterilenler dışındaki geçerli su kaybı oranı katsayıları da kullanılabilir.

2.2.7.4. Buzdolabında saklanması gereken bitmiş ürünler

Çalışma	Saklama koşulu	Ruhsat başvurusu sırasında verilerin kapsadığı minimum süre	
		Yeni etkin madde içeren bitmiş ürün	Bilinen etkin madde içeren bitmiş ürün
Uzun süreli*	5°C ± 3°C	12 ay	6 ay
Hızlandırılmış	25°C ± 2°C / % 60 BN ± % 5 BN	6 ay	6 ay

*30°C ± 2°C / % 65 BN ± % 5 BN veya 30°C ± 2°C / % 75 BN ± % 5 BN gibi zorlanmış koşullarda gerçekleştirilen stabilite çalışmaları, 25°C ± 2°C / % 60 BN ± % 5 BN’de gerçekleştirilen çalışmalara alternatif olabilir.

Bitmiş ürün yarı geçirgen bir kaptaki saklandığı takdirde, su kaybının derecesinin değerlendirilmesi için uygun bilgiler sunulmalıdır.

Hızlandırılmış saklama koşulunda 3 ila 6 ay arasındaki verilerde “önemli değişiklik” olması durumunda, önerilen raf ömrü uzun süreli saklama koşulunda mevcut olan gerçek zamanlı verilere dayandırılmalıdır.

Hızlandırılmış saklama koşulunda ilk 3 aylık test içinde “önemli değişiklik” olması halinde, ambalajda belirtilen saklama koşulları dışındaki kısa süreli sıcaklık değişimlerinin (nakliye sırasında oluşabilecekler gibi) etkisi değerlendirilmelidir. Bu değerlendirme, gerekli olduğu durumlarda, tek bir bitmiş ürün serisi üzerinde 3 aydan daha kısa bir süre boyunca ancak normalden daha sık yapılacak daha ileri testler ile desteklenebilir. İlk üç ay içinde önemli değişikliğin meydana geldiği durumlarda, bitmiş ürünün 6 ay boyunca test edilmeye devam edilmesine gerek yoktur.

2.2.7.5. Dondurucuda saklanması gereken bitmiş ürünler

Çalışma	Saklama koşulu	Ruhsat başvurusu sırasında verilerin kapsadığı minimum süre	
		Yeni etkin madde içeren bitmiş ürün	Bilinen etkin madde içeren bitmiş ürün
Uzun süreli	- 20°C ± 5°C	12 ay	6 ay

Dondurucuda saklanması gereken bitmiş ürünler için raf ömrü, uzun süreli saklama koşullarında elde edilen gerçek zamanlı verilere dayandırılmalıdır. Dondurucuda saklanması gereken bitmiş ürünler için hızlandırılmış bir saklama koşulu bulunmadığından, uygun bir süre boyunca yüksek sıcaklıkta (örnek: 5°C ± 3°C, 25°C ± 2°C ya da 30°C ± 2°C gibi zorlanmış koşullarda yapılan çalışmalar alternatif olarak kabul edilebilir) bekletilerek test edilen tek bir seriye ilişkin çalışma yapılmalıdır. Bu çalışma, ambalajda belirtilen saklama koşulu dışındaki kısa süreli sıcaklık değişimlerinin (nakliye sırasında oluşabilecekler gibi) etkisini ele alacaktır.

2.2.7.6. -20°C'nin altındaki sıcaklıklarda saklanması gereken bitmiş ürünler

Bitmiş ürünün -20°C'nin altındaki sıcaklıklarda saklanması gerektiği durumlarda ürüne özel olarak değerlendirme yapılmalıdır.

2.2.8. Stabilite Taahhüdü

Primer serilere ilişkin mevcut uzun süreli stabilite verilerinin, önerilen raf ömrü süresini kapsamadığı durumlarda, raf ömrünün kesin olarak belirlenmesi için raf ömrünün onaylandığı tarihte onay sonrası stabilite çalışmalarının devam ettirileceği yönünde bir taahhütte bulunulmalıdır.

Başvurunun önerilen raf ömrü süresini kapsayan üç üretim serisine ilişkin uzun süreli stabilite verilerini içerdiği durumlarda, onay sonrasında bir taahhütte bulunulmasına gerek yoktur. Aksi takdirde aşağıdaki taahhütlerden birisi verilmelidir:

1. Başvurunun üç üretim serisine ilişkin stabilite çalışmalarından elde edilen uzun süreli stabilite verilerinin tamamını içermemesi halinde, bu çalışmaların önerilen raf ömrü boyunca devam ettirileceği yönünde bir taahhütte bulunulmalıdır.

2. Başvurunun üçten daha az sayıda üretim serisine ilişkin stabilite çalışmalarından elde edilen verileri içermesi halinde, bu çalışmaların önerilen raf ömrü süresi boyunca devam ettirileceği ve önerilen raf ömrü boyunca uzun süreli stabilite çalışmaları ile 6 aylık hızlandırılmış stabilite çalışmalarına üç üretim serisi olacak şekilde serilerin ekleneceği yönünde bir taahhütte bulunulmalıdır.

3. Başvurunun pilot ölçekli serilere ilişkin stabilite çalışmalarından elde edilen verileri içermesi halinde, ilk üç üretim serisinde raf ömrü boyunca uzun süreli stabilite çalışmalarının ve 6 aylık hızlandırılmış stabilite çalışmalarının yapılacağına dair bir taahhütte bulunulmalıdır.

Taahhüt edilen seriler için kullanılacak olan stabilite protokolü, aksi bilimsel olarak gerekçelendirilmedikçe, primer seriler için kullanılan protokol ile aynı olmalıdır.

Primer seriler için hızlandırılmış saklama koşullarında önemli değişikliğin ara saklama koşulunda stabilite çalışması yapılmasını gerektirdiği durumlarda, ara ya da hızlandırılmış saklama koşulunda taahhüt serileri üzerinde stabilite çalışmaları yapılabilir. Ancak önemli değişikliğin taahhüt serilerinde hızlandırılmış saklama koşulunda meydana gelmesi halinde, taahhüt serilerinde ara saklama koşulunda da stabilite çalışmalarının gerçekleştirilmesi gerekir.

2.2.9. Değerlendirme

Stabilite verilerinin sunumunda ve değerlendirilmesinde sistematik bir yaklaşım benimsenmelidir. Bu yaklaşım, geçerli olduğu durumlarda, farmasötik şekle özel testler (örnek: katı oral dozaj şekilleri için çözünme hızı) de dâhil olmak üzere fiziksel, kimyasal, biyolojik ve mikrobiyolojik testlerin sonuçlarını içermelidir.

Stabilite çalışmasının amacı; en az iki ya da üç bitmiş ürün serisinin test edilmesine dayalı olarak, benzer koşullar altında gelecekte üretilecek ve ambalajlanacak olan tüm bitmiş ürün serileri için geçerli bir raf ömrünün ve saklamaya yönelik talimatların belirlenmesidir. Her bir serinin değişkenlik derecesi, gelecekteki bir üretim serisinin raf ömrü boyunca spesifikasyonlara uygun kalacağı yönündeki güvenilirliği etkilemektedir.

Başvuru sahibi tarafından ruhsat başvuru dosyasında talep edilen raf ömrü, yeterli veri varsa, stabilite verilerinde bozunma ve seriler arası değişkenliğin çok az olduğu durumlarda uygun bulunabilir. Bu koşullar ve yeterli gerekçelendirmenin sağlanması şartıyla, standart istatistiksel analizler yapılmayabilir.

Zamanla değişmesi beklenen nicel bir özelliğe ilişkin verilerin analiz edilmesine yönelik yaklaşımlardan biri, ortalama eğrisinin tek yönlü % 95 güven aralığının kabul kriteriyle kesiştiği zamanın belirlenmesidir. Analiz sonuçlarının seriler arasında değişkenliğin az olduğunu göstermesi halinde, verilerin tek bir kestirim dahilinde birleştirilerek verilmesi avantajlı olacaktır. Birden fazla seriden elde edilen veriyi birleştirmenin uygun olmaması halinde, raf ömrü bir serinin kabul kriterleri içinde kalması beklenen minimum süreye dayanmalıdır.

Bitmiş ürünün içerdiği etkin maddenin bozunma özellikleri, verilerin doğrusal regresyon analizine uygunluğunu belirleyecektir. Tüm serilere ve uygun durumlarda birleştirilmiş serilere ilişkin verilerin varsayılan bozunma doğrusuna ya da eğrisine uygunluğunu test etmek için istatistiksel yöntemler kullanılmalıdır.

Yapılacak herhangi bir değerlendirme sadece etkin madde miktarını değil, aynı zamanda bozunma ürünlerinin düzeylerini ve diğer gerekli özellikleri de kapsamalıdır.

Değerlendirmeye yardımcı olması için ekte verilen karar ağacına bakınız.

2.2.10. Kısa ürün bilgisi (KÜB), kullanma talimatı (KT) ve ambalaj bilgilerinde bulunması önerilen ifadeler

Ambalaj bilgilerinde, KÜB ve KT’de ürünün saklanmasına yönelik kullanıcılara kılavuzluk edecek ifadeler bulunmalıdır. Bu ifadeler pratikte erişilebilecek koşullardan oluşmalı ve ruhsat başvuru dosyasında bulunan stabilite verilerine dayanmalıdır. Gerekli olduğu durumlarda, özellikle donmayı tolere edemeyen ürünler için özel talimatlar eklenmelidir. “Ortam koşulları” ya da “oda sıcaklığı” gibi net olmayan terimler kullanılmamalıdır.

Bitmiş ürünün stabil olduğu test koşulları	Gerekli ifade	Özel talimatlar* (gerekli olduğu durumlarda)
25°C / % 60 BN (uzun süreli) 40°C / % 75 BN (hızlandırılmış) veya 25°C / % 60 BN (uzun süreli)	25°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.	Buzdolabına koymayınız veya dondurmayınız.
30°C / % 65 BN (uzun süreli) 40°C / % 75 BN (hızlandırılmış)	30°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.	Buzdolabına koymayınız veya dondurmayınız.
25°C / % 60 BN (uzun süreli) 30°C / % 60 veya 65 BN (ara koşul) veya 30°C / % 65 BN (uzun süreli)	30°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.	Buzdolabına koymayınız veya dondurmayınız.
5°C ± 3°C (uzun süreli)	Buzdolabında saklayınız veya Buzdolabında saklayınız ve soğuk zincir koşullarında naklediniz** ***	Dondurmayınız.
0°C'nin altında	Dondurucuda saklayınız veya Dondurucuda saklayınız ve soğuk zincir koşullarında naklediniz **** ***	

*Bitmiş ürünün ve farmasötik şeklin özelliklerine bağlı olarak düşük sıcaklıklarda bozunma riski olabilir. Bazı durumlarda düşük sıcaklıklar ambalaja hasar verebilir. Bu olasılıklar göz önüne alınarak gerekli durumlarda ek talimat eklenebilir.

** Soğuk zincir koşullarında nakledilip edilmeyeceğine karar verilirken 25°C / % 60 BN koşulunda yapılmış olan hızlandırılmış stabilite koşulları göz önünde bulundurulmalıdır. Bu ifade istisnai durumlarda kullanılmalıdır.

*** KÜB ve KT'de sıcaklık aralığı belirtilmelidir. (Örnek: 2-8°C)

****Bu ifade sadece kritik durumlarda kullanılmalıdır.

Ürün bozunmalardan korunacak şekilde ambalajlanmış olmalıdır. Yetersiz veya uygun olmayan ambalaj ile ambalajlanmış ürünler için saklama koşuluna özel ifadeler eklenmesi uygun değildir.

Hastanın önlem almasını sağlamak için aşağıdaki ifadeler kullanılabilir.

Saklamada dikkat edilmesi gereken özellik	Ek talimatlar
Neme hassasiyet	Ambalajı sıkıca kapalı şekilde muhafaza ediniz
Neme hassasiyet	Orijinal ambalajında saklayınız
Işığa hassasiyet	Orijinal ambalajında saklayınız
Işığa hassasiyet	Ürünü karton ambalajı içinde saklayınız*

* Şişe, blister gibi primer ambalaj belirtilmelidir.

Etkin madde için saklama koşulları da stabilite verilerine dayandırılmalıdır ve gerekli ifadeler bitmiş ürün için yukarıda verilen detaylara benzer şekilde hazırlanabilir. Buzdolabında veya dondurucuda saklanması gereken etkin maddeler için sıcaklık aralığı verilmelidir.

2.2.11. Kullanım Stabilitesi

2.2.11.1. Genel

Bitmiş ürün için açıldıktan sonra, seyreltme, rekonstitüsyon veya sulandırma sonrası kullanımın söz konusu olduğu durumlarda, saklama koşulu ve kullanım süresine ilişkin bilgi sağlamak amacıyla stabilite çalışmaları gerçekleştirilmelidir. Çoklu dozlu ürünlerde kullanım sırasında raf ömrü önerilmediği durumlarda neden önerilmediğine dair bilimsel gerekçe sunulmalıdır. Bu gerekçe deneysel sonuçlara ve literatür verilerine dayanabilir.

2.2.11.2. Serilerin seçimi

Stabilite çalışması en az iki seride ve en az pilot seri boyutunda yapılmalıdır. Serilerden en az biri ürünün raf ömrü sonunda test edilmiş olmalıdır. Resmi stabilite verilerinin raf ömrü onayı sırasında tamamlanmamış olduğu durumlarda, kullanım stabilitesi ürüne ait stabilite çalışmalarının mevcut olan son zaman noktasında yapılabilir. Seri numarası, üretim tarihi ve seri boyutu Kuruma sunulan kullanım stabilitesi tablosunda yer almalıdır.

Bitmiş ürün birden fazla ambalaj boyutuna ve doza sahip ise, kullanım stabilitesi en riskli ambalaj boyutunda veya dozda yapılmalıdır. Ancak neden o ürünün seçildiğine dair bilimsel gerekçe sunulmalıdır.

Genel olarak, bu testin taahhüt serileri üzerinde tekrarlanmasına gerek yoktur.

2.2.11.3. Test tasarımı

Kullanım stabilitesi çalışmaları; kabın dolun hacmi, kullanım öncesi seyreltme, rekonstitüsyon ve sulandırma yapıp yapılmadığı dikkate alınarak bitmiş ürünün pratikte kullanımını yansıtabilecek şekilde tasarlanmalıdır. Testler ürünün kullanıldığı normal ortam koşullarında yapılmalıdır.

Ürünün, önerilen kullanım süresi boyunca saklanması sırasında değişebilecek fiziksel, kimyasal ve mikrobiyolojik özellikleri test edilmelidir. Mümkünse testler, önerilen kullanım raf ömrünün ara zaman noktalarında ve son zaman noktasında ayrıca kullanıldıkça kapta kalacak miktarda ürün üzerinde yapılmalıdır.

Analitik yöntemler valide edilmiş ve stabilite göstergeli olmalıdır.

2.2.11.4. Kap kapak sistemi

Stabilite çalışmasında kullanılacak olan ürünün kabı, varsa ambalaj içindeki tıbbi cihaz, pazara sunulması planlananla aynı olmalıdır.

2.2.11.5. Saklama koşulu

Ürün, kullanım stabilitesi boyunca KÜB, KT’de önerilen koşullar altında saklanmalıdır. Başka bir saklama koşulunda yapılacaksa gerekçelendirilmelidir.

2.2.11.6. Test parametreleri

Ürünün, önerilen kullanım süresi boyunca saklanması sırasında değişebilecek fiziksel, kimyasal ve mikrobiyolojik özellikleri test edilmelidir. Test parametreleri farmasötik şekle göre belirlenmelidir. Aşağıda çalışılması gereken örnek parametre tipleri verilmektedir:

Fiziksel: Renk, berraklık, partiküler madde, partikül boyutu

Kimyasal: Etkin madde miktarı, antimikrobiyal koruyucu ve antioksidan miktarı, safsızlık miktarı, pH

Mikrobiyal: Mikrobiyal kalite, sterilite

2.2.11.7. Değerlendirme

Elde edilen verilere bakarak sonuçlar yorumlanmalı, limit dışı sonuçlar olması durumunda açıklama yapılmalıdır.

Uygulanabilir olduğu durumlarda ve gerekçelendirilerek, kullanım sırasındaki raf ömrü spesifikasyonları verilmelidir.

2.2.11.8. KÜB, KT, ambalaj bilgilerinde bulunması önerilen ifadeler

Kullanım sırasındaki raf ömrü ve saklama koşulları -uygulanabilir olduğu durumlarda- KÜB, KT, ambalaj bilgilerinde bulunmalıdır.

2.2.12 Bulk Ürünün Bekleme Süresi ve Stabilitesi

Bulk ürün ambalajlanmadan ve/veya bir üretim yerinden bir ambalajlama tesisine nakledilmeden önce bekletiliyorsa; hangi koşullarda bekletileceği, azami bekleme süreleri belirtilmeli ve uygun verilerle desteklenmelidir (örnek: proses validasyonu çalışmalarında maksimum bekleme süresine dair veriler veya stabilite çalışmaları ile). Saklama veya işlem sürelerinin uzatılma nedenleri belirtilmelidir. Saklama ve işlem basamakları İyi Üretim Uygulamaları (GMP) koşullarına uygun olmalıdır. Genel olarak uzatılmış saklama; katı oral dozaj formları için 30 günden ve steril ürünler için 24 saatten uzun anlamına gelmektedir.

Gerekli olduğu durumlarda, bekletme süresini destekleyen en az iki pilot ölçekli seride yapılmış stabilite verileri sunulmalıdır. Stabilite çalışmaları, beklenen bulk saklama koşullarına göre ilgili sıcaklık ve nem değerlerinde yapılmalıdır.

3.TERİMLER SÖZLÜĞÜ

Aşağıdaki tanımlar, kılavuzun anlaşılmasını kolaylaştırmak için hazırlanmıştır.

Ara Koşul Stabilite Testi

Uzun süreli stabilite çalışmaları 25°C’de yapılan etkin madde ya da bitmiş ürün için kimyasal bozunma ya da fiziksel değişiklik oranlarını bir miktar arttırmak için tasarlanan ve iklim bölgesi II için 30°C’de % 65 bağıl nemde yürütülen stabilite çalışmalarıdır.

Bilinen Etkin Madde

Yeni etkin madde tanımını dışında kalan etkin maddelerdir.

Bitmiş ürün

Pazarlanması amaçlanan nihai ambalajdaki farmasötik şekildir.

Bloklama (Bracketing)

Yitilik ve ambalaj boyutu gibi bazı parametreler için uç ve gerekli durumlarda ara noktaları temsil eden örneklerin, tam bir tasarımda olduğu gibi bütün zaman noktalarında test edilmesine dayanan stabilite tasarımıdır. Tasarıma göre uç noktalardan elde edilen stabilite verileri arada kalan ürünlerin stabilite verilerini temsil eder. (Detaylı açıklama için bakınız: ICH Bracketing and Matrixing designs for Stability Testing of Drug Substances and Drug Products)

Bulk ürün

Primer ambalajlama haricindeki bütün üretim aşamalarının tamamlandığı ürün.

Destekleyici veriler

Analitik prosedürleri, önerilen tekrar-test süresi veya raf ömrü ve ambalaj/etiket üzerinde belirtilen saklamaya yönelik ifadeleri destekleyen, resmi stabilite çalışmalarından elde edilenler dışındaki verilerdir. Bu verilere şunlar dâhildir:

- 1) Etkin maddenin araştırmaları sırasındaki serilere, küçük ölçekli serilere, pazarlama için önerilenin dışındaki araştırma-geliştirme formülasyonları ve pazarlama için önerilenin dışındaki kap ve kapaklar ile ambalajlanmış ürünlere ilişkin stabilite verileri,
- 2) Kaplara ilişkin test sonuçları hakkında bilgi,
- 3) Diğer bilimsel gerekçeler.

Etkin Madde

Bir beşeri tıbbi ürünün üretiminde kullanılması planlanan, üretiminde kullanıldığında fizyolojik fonksiyonları düzeltmek, iyileştirmek, değiştirmek veya tıbbi teşhis amacıyla farmakolojik, immünolojik veya metabolik etki göstermek üzere ürünün etkin bileşeni olan madde ya da maddeler karışımıdır.

Farmasötik şekil

Beşeri tıbbi ürünün kullanım amacına uygun olarak üretilmiş takdim şeklidir.

Geçirgen Olmayan Kaplar

Gaz ya da sıvıların geçişi için kalıcı bir bariyer oluşturan kaplar, örneğin yarı katı maddeler için

kapalı alüminyum tüpler, çözeltiler için kapalı cam ampuller.

Hızlandırılmış Stabilite Testi

Resmi stabilite çalışmalarının bir parçası olan ve zorlanmış saklama koşulları kullanılarak bir etkin madde ya da bitmiş ürünün kimyasal bozunma ya da fiziksel değişim oranını artırmak için tasarlanan çalışmalardır. Bu çalışmalardan elde edilen veriler, uzun süreli stabilite çalışmalarına ek olarak, hızlandırılmamış koşullarda daha uzun sürede oluşabilecek kimyasal etkileri ve ambalaj bilgilerinde belirtilen saklama koşulları dışındaki kısa süreli sıcaklık değişikliklerinin (örneğin nakliye sırasında oluşabilecek) etkisini değerlendirmek için kullanılabilir. Hızlandırılmış stabilite testi çalışmalarından elde edilen sonuçlar, her zaman fiziksel değişikliklerin tahmin edilmesini sağlamaz.

Kap Kapak Sistemi

Farmasötik şekli içeren ve koruyan ambalaj bileşenlerinin tümüdür. İç ve dış ambalaj bileşenlerini içerir.

Kurum

Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumunu ifade eder.

Matriks Tasarım

Tüm faktör kombinasyonları için olası örneklerin toplam sayısından seçilen bir alt kümenin belirli dönemde test edileceğini gösteren bir stabilite tasarımıdır. Sonraki bir dönemde, tüm faktör kombinasyonları için başka bir numune alt kümesi test edilir. Tasarım, test edilen numunelerin her bir alt kümesinin stabilitesinin, belirli bir dönemdeki tüm numunelerin stabilitesini temsil ettiğini varsayar. Aynı bitmiş ürün numunelerindeki farklılıklar; örneğin farklı seriler, farklı yitilikler, aynı kap kapak sisteminin farklı ebatlarını kapsayacak şekilde tanımlanmalıdır. (Detaylı açıklama için bakınız: *ICH Bracketing and Matrixing designs for Stability Testing of Drug Substances and Drug Products*)

Önemli Değişiklik

Bir etkin madde için “önemli değişiklik”, etkin maddenin spesifikasyonlarının karşılanmaması olarak tanımlanmaktadır.

Genel olarak, bir bitmiş ürün için “önemli değişiklik” şu şekilde tanımlanmaktadır:

1. Miktar tayini test sonucunda başlangıç değerinden % 5’lik bir değişiklik olması ya da biyolojik/immünolojik prosedürler kullanılıyorsa potens için kabul kriterlerinin karşılanamaması (vitaminler gibi bozunma potansiyeli bilinen bazı ürünler hariç),
2. Kabul limitlerini aşan herhangi bir bozunma ürünü bulunması,
3. Görünüm, fiziksel özellikler ve işlevsellik testi (örnek: renk, faz ayrımı, tekrar süspande olabilirlik, kekleşme, sertlik, her uygulamadaki doz iletimi) bakımından kabul limitlerinin karşılanamaması. Ancak hızlandırılmış koşullar altında fiziksel özelliklerde beklenen bazı değişikliklerin (örnek: supozituarların yumuşaması, kremlerin erimesi, transdermal ürünler için yapışkanlık özelliğinin kısmi kaybı) meydana gelmesi bu kapsamın dışındadır.

Ayrıca dozaj şekli için uygun olduğu durumlarda:

4. pH için kabul limitlerinin karşılanamaması,
5. 12 dozaj birimi için çözünme bakımından kabul limitlerinin karşılanamaması.

Pilot Ölçekli Seri

Üretim ölçekli seriyi yansıtacak şekilde üretilmiş etkin madde veya bitmiş ürüne ait seridir. Katı oral dozaj formları için, pilot ölçek genellikle üretim ölçeğinin en az onda biri ya da en az 100.000 tablet/kapsülden oluşan üretimdir. Pilot serinin farklı bir şekilde belirlenmesi gerekçelendirmeye bağlı olarak değerlendirilebilir.

Primer Seri

Ruhsat başvurusunda sunulan, tekrar-test süresi ya da raf ömrü belirlemek amacıyla resmi stabilite çalışmasında kullanılan etkin madde ya da bitmiş ürün serisidir.

Raf ömrü

Bir bitmiş ürünün, ambalaj bilgilerinde belirtilen koşullar altında saklanması şartıyla, onaylanmış raf ömrü spesifikasyonlarında kalması beklenen süredir.

Raf Ömrü Spesifikasyonları

Etkin maddenin tekrar-test süresi boyunca uygunluğunu belirleyen ya da bitmiş ürünün raf ömrü boyunca karşılaması gereken fiziksel, kimyasal, biyolojik ve mikrobiyolojik testler ve kabul kriterleridir.

Resmi Stabilite Çalışmaları

Bir etkin maddenin tekrar-test süresi ya da bitmiş ürünün raf ömrünü belirlemek ya da doğrulamak için Kuruma sunulan, bir stabilite protokolüne göre primer seriler ve/veya taahhüt serilerine ilişkin yapılan uzun süreli ve hızlandırılmış (ve ara koşul) çalışmalarıdır.

Saklama koşulu toleransları

Resmi stabilite çalışmalarının yapıldığı alanın sıcaklık ve bağıl neminde kabul edilebilir değişimlerdir. Stabilite çalışmaları yapılırken gerçek sıcaklık ve nem (kontrol edildiğinde) izlenmelidir. Çalışmanın yapıldığı alanın kapısının açılması nedeniyle kısa süreli değişimler kaçınılmaz olarak kabul edilmiştir. Ekipmanların arızalanmasından kaynaklanan sapmaların etkisi ele alınmalı ve stabilite sonuçlarını etkilediği kanaati hâkimse rapor edilmelidir. Belirlenen koşulları 24 saatten fazla aşan sapmalar çalışma raporunda belirtilmeli ve etkileri değerlendirilmelidir.

Stabilite Göstergeli Yöntem

Etkin madde ve bitmiş üründe zamanla ortaya çıkabilecek kimyasal, fiziksel veya mikrobiyolojik değişiklikleri tespit edebilecek nitelikte valide edilmiş analitik yöntemlerdir. Bu yöntemler etkin madde miktarı, bozunma ürünleri ve diğer ilgili bileşikler girişim olmadan kesin olarak ölçülmelidir.

Serbest Bırakma Spesifikasyonları

Serbest bırakma sırasında bitmiş ürünün uygunluğunu belirleyen fiziksel, kimyasal, biyolojik

ve mikrobiyolojik testlerin birleşimi ve kabul kriterleridir.

Stres Testi (Bitmiş ürün)

Zorlu koşulların bitmiş ürüne etkisini değerlendirmek için yapılan çalışmalardır. Bu tür çalışmalar, fotostabilite testi (bakınız ICH Q1B) ve bazı ürünlere (örnek: ölçülü doz inhalerleri, kremler, emülsiyonlar) ilişkin spesifik testleri kapsar.

Stres Testi (Etkin madde)

Etkin maddenin gerçek stabilitesini aydınlatmak için yapılan ve hızlandırılmış testler için kullanılanlardan daha zorlu koşullar altında yürütülen stabilite çalışmalarıdır.

Taahhüt Serileri

Ruhsat başvurusunda yapılan bir taahhüt yoluyla onay sonrası stabilite çalışmaları başlatılan ya da tamamlanan bir etkin madde ya da bitmiş ürüne ait üretim serileridir.

Tekrar-test süresi

Etkin maddenin belirtilen koşullarda saklanması şartıyla, spesifikasyonları içerisinde kalması beklenen ve bu sayede bitmiş ürünün üretiminde kullanılabilir olduğu süredir. Bu süreden sonra, bitmiş ürünün üretiminde kullanılması öngörülen bir etkin madde serisi, spesifikasyonları ile uyumu açısından tekrar test edilmeli ve en fazla 30 gün içerisinde kullanılmalıdır. Spesifikasyonları ile uyumlu olmaya devam ettiği sürece, bir etkin madde serisi birkaç kez tekrar test edilebilir ve her bir tekrar test sonrasında serinin farklı bir bölümü kullanılabilir. Dayanaksız olduğu bilinen biyoteknolojik/biyolojik ürün için, tekrar-test süresi yerine bir raf ömrü belirlemek daha uygundur. Bu durum bazı antibiyotikler için de geçerli olabilir.

Uzun Süreli Stabilite Testi

Ürünün saklanması için önerilen (veya onaylanan) raf ömrü ya da tekrar-test süresine yönelik tavsiye edilen saklama koşulları altında yürütülen stabilite çalışmalarıdır.

Üretim Serisi

Ruhsat başvuru dosyasında belirtilen üretim tesisinde ve üretim ekipmanı kullanılarak üretim ölçeğinde üretilen etkin madde ya da bitmiş ürün serisidir.

Yardımcı Madde

Farmasötik şekildeki etkin madde haricindeki diğer maddelerdir.

Yarı-geçirgen kap

Çözünmüş maddelerin kaybını engellerken, genellikle su gibi çözücülerin geçişine olanak veren kaplardır. Yarı geçirgen kaplara örnek olarak büyük hacimli parenteral preparatlar için plastik poşetler ve düşük yoğunluklu polietilen (LDPE) torbalar ve LDPE ampuller, şişeler ve flakonlar bulunur.

Yeni Etkin Madde

Dünyada pazara ilk defa sunulmak üzere ruhsat başvurusu yapılmış veya ruhsatlandırılmış/ izin verilmiş bitmiş üründe yer alan etkin maddedir.

4.YÜRÜRLÜK

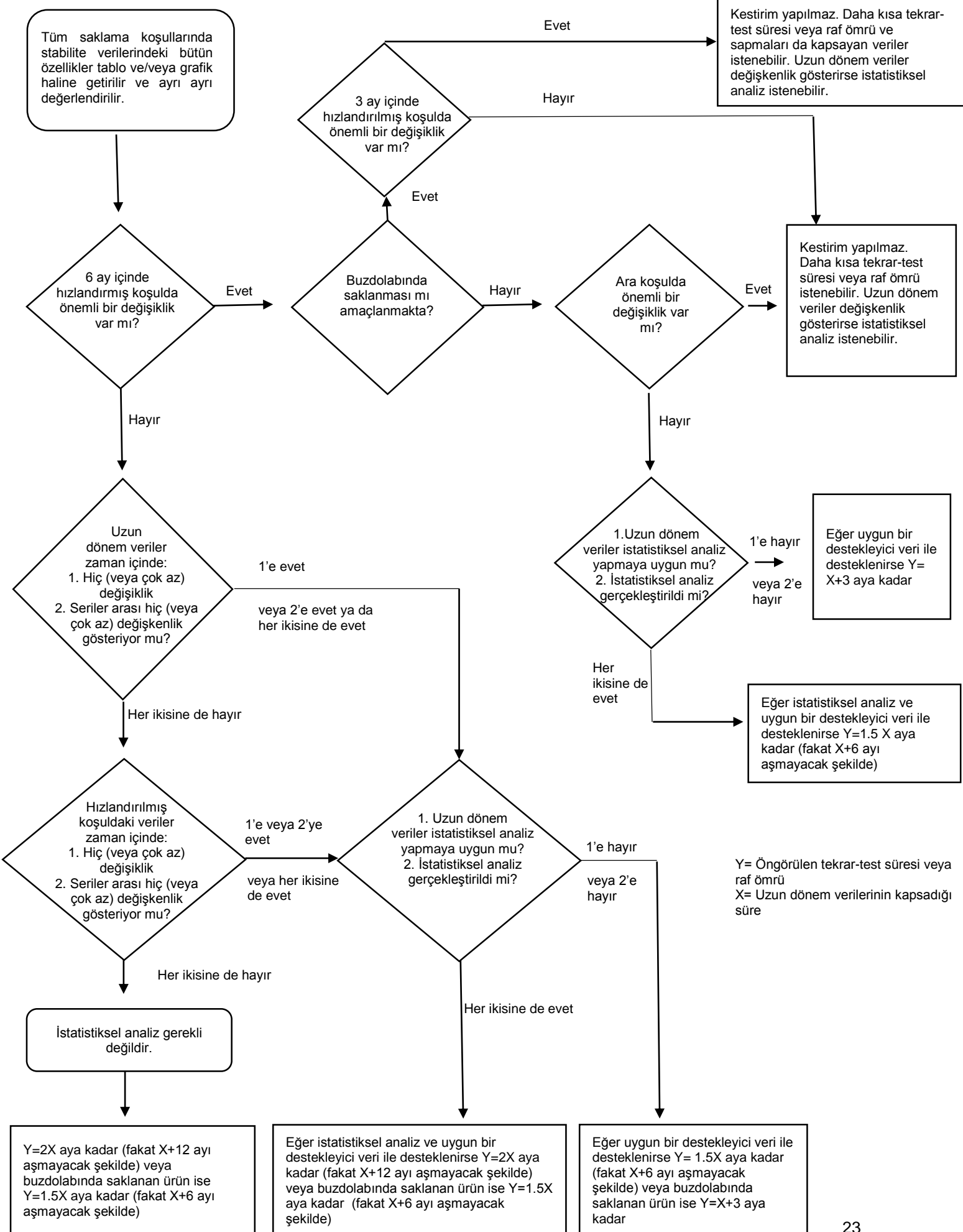
Bu kılavuzun bölüm 2.2.11.1’de yer alan hükmü yayımı tarihinden 6 ay sonra, diğer hükümleri yayımı tarihinde yürürlüğe girer.

5.YÜRÜTME

Bu kılavuz hükümlerini Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Başkanı yürütür.

6.EK

Etkin Madde ve Bitmiş Ürün İçin Tekrar-Test Süresi veya Raf Ömrü Tahmini İçin Verileri Değerlendirmeye Yönelik Karar Ağacı (Dondurulan Ürünler Hariç)



7.REFERANSLAR

- 1) International Council for Harmonisation (ICH) Q1A(R2). *Stability testing of new drug substances and products*, 2003.
- 2) International Council for Harmonisation (ICH) Q1E. *Evaluation for stability data*, 2003.
- 3) European Medicines Agency (EMA). *Guideline on stability testing: Stability testing of existing active substances and related finished products*, 2003
- 4) European Medicines Agency (EMA). *Note for guidance on in-use stability testing of human medicinal products*, 2001
- 5) European Medicines Agency (EMA). *Guideline on declaration of storage conditions. A: In the product information of medicinal products B: for active substances*, 2007
- 6) European Medicines Agency (EMA). *Guideline on summary of requirements for active substances in the quality part of the dossier*, 2005
- 7) World Health Organisation (WHO). *Stability testing of active pharmaceutical ingredients and finished pharmaceutical products*, 2009