

ПОРЯДОК ИЗУЧЕНИЯ СТАБИЛЬНОСТИ ДЕЙСТВУЮЩИХ ВЕЩЕСТВ И ВЕТЕРИНАРНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

1. Область применения

Настоящий порядок следует применять при планировании и проведении исследований по изучению стабильности действующих веществ и ветеринарных лекарственных препаратов, а также при составлении регистрационного досье.

Цель проведения испытаний стабильности - получение данных об изменении качества ветеринарного лекарственного препарата с течением времени под влиянием различных факторов окружающей среды, таких как температура, влажность и свет, а также установление рекомендуемых условий хранения и срока хранения ветеринарного лекарственного препарата.

2. Испытания стабильности ветеринарного лекарственного препарата.

2.1. Выбор серий.

Необходимо представить информацию об исследованиях стабильности как минимум трех серий действующего вещества или ветеринарного лекарственного препарата.

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

Ветеринарный лекарственный препарат должен 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 этих 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, серии ветеринарного лекарственного препарата должны быть произведены с использованием разных серий действующего вещества.

Исследования стабильности должны быть проведены отдельно для ветеринарных лекарственных препаратов в разной дозировке и с разным размером упаковки.

Исследования стабильности следует проводить в отношении действующего вещества или ветеринарного лекарственного препарата, упакованного в первичную упаковку, которая идентична или моделирует упаковку, предлагаемую для хранения и обращения.

2.2. Необходимый объем исследований.

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.

Необходимо испытывать физические, химические, биологические и микробиологические свойства, определять содержание консервантов (например, антиоксидантов, антимикробных консервантов), а также проверять функциональные характеристики (например, для системы дозирования).

2.3. Частота испытаний.

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 в условиях долгосрочных исследований следует проводить каждые 3 месяца в течение первого года и каждые 6 месяцев в последующем на протяжении всего предлагаемого срока хранения.

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).

2.4. Условия хранения.

На момент подачи заявки на регистрацию материалы должны содержать данные относительно долгосрочных испытаний в течение 12 месяцев или данные при ускоренных испытаниях в течение 6 месяцев относительно трех исходных серий. Исследования при долгосрочных испытаниях должны продолжаться и в дальнейшем в течение времени, достаточного для того, чтобы охватить предлагаемый период хранения при обращении ветеринарного лекарственного препарата.

Условия хранения ветеринарных лекарственных препаратов при долгосрочных* и ускоренных** испытаниях приведены в таблицах 1-3.

Таблица 1.

Ветеринарные лекарственные препараты, предназначенные для хранения в естественных условиях.

Исследования (испытания)	Условия хранения (температура и относительная влажность)	Минимальное время изучения стабильности на момент подачи заявки (месяцы)
Долгосрочные	$(25\pm 2)^\circ\text{C}$ и $(60\pm 5)\%$	12
Ускоренные	$(40\pm 2)^\circ\text{C}$ и $(75\pm 5)\%$	6

Таблица 2.

Ветеринарные лекарственные препараты, предназначенные для хранения в холодильнике.

Исследования (испытания)	Условия хранения (температура и относительная влажность)	Минимальное время изучения стабильности на момент подачи заявки (месяцы)
Долгосрочные	$(5\pm 3)^\circ\text{C}$	12
Ускоренные	$(25\pm 2)^\circ\text{C}$ и $(60\pm 5)\%$	6

Таблица 3.

Ветеринарное лекарственное средство, предназначенное для хранения в морозильной камере.

Исследования (испытания)	Условия хранения (температура)	Минимальное время стабильности на момент подачи заявки (месяцы)
Долгосрочные	$-(20\pm 5)^\circ\text{C}$	12

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

** - ускоренные испытания - 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.

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 испытаний.

Поскольку условия для ускоренных испытаний действующих веществ и ветеринарных лекарственных препаратов, предназначенных для хранения в морозильной камере, отсутствуют, следует провести испытание на единичной серии при повышенной температуре (например, 5 ± 3 °C или 25 ± 2 °C) в течение подходящего отрезка времени, чтобы изучить воздействие кратковременных отклонений от условий хранения, указанных на этикетке, например, при транспортировке или обработке.

2.5. Оценка результатов.

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

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

«Значительное изменение» для ветеринарного лекарственного средства означает:

а) изменение количественного содержания действующего(их) и при необходимости вспомогательного(ых) веществ на 5% по сравнению с первоначальным;

б) увеличение содержания любого продукта разложения свыше критерия приемлемости;

в) несоответствие критериям приемлемости относительно внешнего вида, физических свойств, функциональных характеристик (например, цвет, разделение фаз, способность к ресуспендированию, твердость, доставка дозы при однократном нажатии клапана).

2.6. Обязательство продолжать испытания стабильности.

Если регистрационное досье содержит данные испытаний стабильности для трех серий за период, равный предлагаемому сроку хранения, обязательство продолжать испытания стабильности не требуется. В противном случае заявитель должен взять одно из следующих обязательств:

а) если регистрационное досье содержит данные исследования стабильности менее чем для трех серий, следует взять обязательство провести долгосрочные

исследования стабильности дополнительных серий (чтобы общее количество серий составляло не менее трех).

б) если регистрационное досье содержит данные ускоренного исследований стабильности, необходимо взять обязательство о продолжении этих исследований для трех серий при долгосрочных испытаниях в течение предлагаемого срока хранения;

в) если регистрационное досье содержит данные долгосрочных исследований стабильности в течение 12 месяцев для трех серий (а срок годности предполагается более 1 года), необходимо взять обязательство о продолжении этих исследований в течение предлагаемого срока хранения ветеринарного лекарственного препарата.

Окончательные результаты изучения стабильности должны быть представлены в экспертный орган не позднее времени принятия решения о регистрации ветеринарного лекарственного препарата.

3. Испытания светостабильности ветеринарных лекарственных препаратов.

3.1. Общая информация.

Если предполагается хранить ветеринарный лекарственный препарат в незащищенном от света месте, то необходимо доказать его стабильность под воздействием света.

Такие исследования используют, чтобы определить меры предосторожности, требующиеся для уменьшения воздействия света при производстве действующего вещества или ветеринарного лекарственного препарата, а также необходимость использования светоустойчивой упаковки и/или специальной маркировки.

3.2. Источники света.

Для испытаний светостабильности могут использоваться описанные ниже источники света. Заявитель должен либо поддерживать соответствующий контроль температуры для сведения к минимуму влияния ее локальных изменений, либо при тех же условиях окружающей среды параллельно проводить контрольные испытания в темноте.

Вариант 1.

Любой источник, предназначенный для выработки света, подобный стандарту излучения D65/ID65, например, флуоресцентная лампа искусственного дневного света, излучающая в видимом и ультрафиолетовом диапазонах, ксеноновая или галогеновая лампы. D65 — это стандарт для наружного дневного освещения, признанный на международном уровне и определенный в стандарте ISO 10977. ID65 является эквивалентным стандартом для отраженного дневного

освещения внутри помещения. 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.

1) Лампа с холодной белой флуоресценцией для выработки света, подобная указанной в стандарте ISO 10977.

2) 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.

3.3. Методика.

При подтверждающих исследованиях 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 $200 \text{ Вт} \cdot \text{ч}/\text{м}^2$.

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/люксметров.

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

3.4. Требование к образцам.

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

При исследовании образцов твердых действующих веществ необходимо отобрать соответствующее количество образца, поместить в подходящую

стеклянную или пластмассовую чашку и (при необходимости) накрыть подходящей прозрачной крышкой. Твердые действующие вещества следует распределить в контейнере слоем, толщина которого не превышает 3 мм.

Действующие вещества, являющиеся жидкостями, следует испытывать в химически нейтральных и прозрачных контейнерах.

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 лекарственное средство неприемлемо (например, вследствие окисления лекарственного препарата), образец следует поместить в подходящий инертный прозрачный защитный контейнер (например, кварцевый).

Образцы в первичной упаковке следует помещать горизонтально или в поперечном направлении относительно источника света, чтобы обеспечить равномерное воздействие света на образцы.

3.5. Анализ образцов.

После окончания воздействия света необходимо исследовать образцы на наличие любых изменений физических свойств (например, внешнего вида, прозрачности или цвета раствора, растворения/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.

В случае твердых лекарственных форм для орального применения испытание 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.).

Анализ подвергнутых воздействию света образцов следует проводить одновременно с анализом любых защищенных от света образцов, которые были использованы в качестве средств контроля, находящихся в темноте (если они использовались при испытании).

3.6. Хининовая химическая актинометрия.

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 ($A_{оп}$) и контрольного образца ($A_{к}$) при длине волны 400 нм. Рассчитывают разность показателей оптической плотности (A):

$$A = A_{оп} - A_{к}$$

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 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 ($A_{оп}$) и контрольного образца ($A_{к}$) при длине волны 400 нм. Рассчитывают разность показателей оптической плотности (A):

$$A = A_{оп} - A_{к}$$

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.

4. Испытания стабильности ветеринарных лекарственных препаратов во время их применения

4.1. Общие сведения.

Цель испытаний стабильности ветеринарного лекарственного препарата во время применения установить период, в течение которого может применяться ветеринарный лекарственный препарат в многодозовой первичной упаковке после ее первого вскрытия с сохранением качества, установленного в спецификации.

Положения этого подраздела 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.

4.2. Выбор серий.

Испытания следует проводить как минимум на двух сериях. Срок хранения одной из выбранных серий должен подходить к концу.

4.3. План испытаний.

Испытание 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.

В течение предложенного срока хранения во время применения следует определять соответствующие физические, химические и микробиологические свойства ветеринарного лекарственного препарата, подверженные изменениям во время хранения.

4.4. Исследуемые параметры.

Следует контролировать соответствующие физические, химические и микробиологические свойства ветеринарного лекарственного препарата, подверженные изменениям во время применения. Проводимые испытания

должны быть подходящими для конкретных лекарственных форм. Ниже приведены примеры видов параметров, которые может понадобиться исследовать:

- физические: цвет, прозрачность, целостность укупорочной системы, механические включения, размер частиц;
- химические: количественное определение действующих веществ, antimicrobial консервантов и антиоксидантов, определение содержания продуктов разложения, pH;
- микробиологические: общее количество жизнеспособных микроорганизмов, стерильность.

4.5. Максимальный срок хранения стерильных ветеринарных лекарственных препаратов после первого вскрытия упаковки или после подготовки к применению.

Заявитель должен обосновать срок и условия хранения стерильных ветеринарных лекарственных препаратов после первого вскрытия упаковки или после подготовки к применению, но этот срок, как правило, не должен превышать:

- 12 часов для иммунологических ветеринарных лекарственных препаратов;
- 24 часа при температуре от 2 до 8°C для стерильных ветеринарных лекарственных препаратов, не содержащих консервантов, кроме случаев, когда подготовка/разведение (и т.д.) проводится в контролируемых асептических условиях, прошедших валидацию;
- 28 суток для стерильных ветеринарных лекарственных препаратов, в состав которых входят antimicrobial консерванты и/или antimicrobial компоненты, а также для безводных ветеринарных лекарственных препаратов.

5. Термины, используемые в настоящем приложении:

Примесь - любой компонент ветеринарного лекарственного препарата, не являющийся по химической структуре действующим или вспомогательным веществом, входящим в состав ветеринарного лекарственного препарата;

Идентифицированная примесь - примесь, структура которой известна;

Неидентифицированная примесь - примесь, для которой определены только качественные аналитические характеристики (например, время удерживания при хроматографическом определении);

Продукт разложения - молекула, образованная в результате химического изменения в ветеринарном лекарственном препарате, произошедшая с течением времени и/или вызванная воздействием света, температуры, pH, либо в результате реакции с первичной упаковкой.